

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GIAPREZA 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje angiotensini II acetat ekvivalentní angiotensinum II 2,5 mg.

Jedna injekční lahvička s 1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje angiotensinum II 2,5 mg.

Jedna injekční lahvička s 2 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje angiotensinum II 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý a bezbarvý roztok.

pH: 5,0 až 6,0

Osmolarita: 130 až 170 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek GIAPREZA je indikován k léčbě refrakterní hypotenze u dospělých se septickým nebo jiným distribučním šokem, kteří zůstávají hypotenzi i přes adekvátní restituci objemu a aplikaci katecholaminů a jiných dostupných vazopresorových terapií (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek GIAPREZA má předepisovat lékař se zkušenostmi s léčbou šoku. Přípravek je určen k použití v akutních případech a v nemocničním prostředí.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka přípravku GIAPREZA je 20 nanogramů (ng)/kg za minutu pomocí kontinuální intravenózní infuze.

Přípravek Gipareza musí být před použitím zředěn injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Jeden nebo dva mililitry přípravku GIAPREZA musí být zředěny injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby se dosáhlo konečné koncentrace 5 000 ng/ml nebo 10 000 ng/ml (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Příprava zředěného roztoku

Omezení tekutin?	Síla přípravku v injekční lahvičce	Odebrat množství (ml)	Velikost infuzního vaku (ml)	Konečná koncentrace (ng/ml)
ne	2,5 mg/ml	1	500	5 000
ano	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Při zahájení léčby přípravkem GIAPREZA je důležité pečlivě sledovat reakci krevního tlaku a podle toho upravit dávku.

Po zahájení infuze může být dávka postupně titrována vždy po 5 minutách podle potřeby až na 15 ng/kg za minutu v závislosti na stavu pacienta a cílovém středním arteriálním tlaku. Přibližně u jedné čtvrtiny pacientů se v klinických studiích s počáteční dávkou 20 ng/kg angiotenzinu II za minutu vyskytla přechodná hypertenze (viz bod 4.8) vyžadující snížení dávky. U kriticky nemocných pacientů je obvyklý cílový střední arteriální tlak 65–75 mmHg. Během prvních 3 hodin léčby nepřekračujte 80 ng/kg za minutu. Udržovací dávky nemají překročit 40 ng/kg za minutu. Mohou být použity i nízké dávky až o síle jen 1,25 ng/kg za minutu.

Přípravek GIAPREZA je důležité podávat v nejnižší možné kompatibilní dávce pro dosažení nebo udržení přiměřeného arteriálního krevního tlaku a prokrvení tkání (viz bod 4.4). Medián délka léčby v klinických studiích byl 48 hodin (rozsah: 3,5 až 168 hodin).

Aby se minimalizovalo riziko nežádoucích příhod vyplývajících z prodloužené vazokonstrikce, má být léčba přípravkem GIAPREZA ukončena, jakmile se základní šokový stav dostatečně zlepší (viz body 4.4 a 4.8). Dávku podle potřeby postupně snižujte max. po 15 ng/kg za minutu podle krevního tlaku, aby se zabránilo hypotenzi v důsledku náhlého vysazení (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů nad 75 let jsou údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku GIAPREZA omezené. U pacientů starších 75 let není nutná žádná zvláštní úprava dávky. Stejně jako u ostatních věkových skupin je důležité pečlivě sledovat reakci krevního tlaku a podle toho upravit dávku.

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s renální insuficiencí ani u pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná zvláštní úprava dávky (viz bod 5.2). Stejně jako u jiných skupin pacientů je důležité pečlivě sledovat reakci krevního tlaku a podle toho upravit dávku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku GIAPREZA u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek GIAPREZA se má podávat pouze kontinuální intravenózní infuzí při pečlivém sledování hemodynamiky a perfuze koncových orgánů.

Pro intravenózní podání je přípravek vhodný pouze po naředění. Přípravek GIAPREZA se doporučuje podávat centrálním žilním katétrem.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Klinické zkušenosti s přípravkem GIAPREZA jsou omezeny na septický nebo jiný distribuční šok. Použití přípravku GIAPREZA se nedoporučuje u šoku jiného druhu (např. při kardiogenním šoku atd.), protože pacienti s nedistribučními šoky byli z klinických studií vyloučeni (viz bod 5.1).

Tromboembolické příhody

Při použití angiotenzinu II v klinických studiích byly hlášeny tromboembolické příhody. Hlavní nepoměr ve srovnání s placebem byl u žilní tromboembolie (6,1 % oproti 0 %) (viz bod 4.8). Pokud není souběžná profylaxe žilní tromboembolie (VTE) během léčby přípravkem GIAPREZA kontraindikována, měla by být použita. Jestliže je kontraindikována farmakologická profylaxe, lze zvážit nefarmakologickou profylaxi VTE.

Periferní ischemie

Při použití angiotenzinu II byla hlášena periferní ischemie (viz bod 4.8). Přípravek GIAPREZA je důležité podávat v nejnižší možné kompatibilní dávce pro dosažení nebo udržení přiměřeného středního arteriálního tlaku a prokrvení tkání.

Ukončení léčby

Dávky přípravku GIAPREZA mají být snižovány postupně, protože u pacientů se při náhlém vysazení nebo předčasném ukončení léčby může vyskytnout hypotenze nebo zhoršení základní diagnózy šoku.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na 2,5 mg/ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. S přípravkem GIAPREZA nebyly provedeny žádné studie metabolismu *in vitro*.

Současné podávání přípravku GIAPREZA a jiných vazopresorů může mít aditivní účinek na střední arteriální tlak (MAP). Přidání přípravku GIAPREZA může vyžadovat snížení dávek jiných vazopresorů.

Pacienti, kteří v nedávné době dostávali inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), mohou být na působení přípravku GIAPREZA citlivější a vykazovat zvýšenou odpověď. Pacienti, kteří v nedávné době dostávali blokátory receptoru angiotenzinu II (ARB), mohou být na působení přípravku GIAPREZA méně citliví a vykazovat sníženou odpověď.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání angiotenzinu II těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech jsou z hlediska reprodukční toxicity nedostatečné. Je-li to možné, je třeba se užívání během těhotenství vyvarovat, přičemž je třeba zvážit potenciální přínos pro pacientku proti možnému riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se angiotenzin II nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojenečtí děti nelze vyloučit. Kojení proto musí být během léčby přípravkem GIAPREZA přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních účincích na fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky popsány v této části byly zjištěny v pilotní klinické studii (n = 163 subjektů léčených přípravkem GIAPREZA). Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými častěji ve skupině GIAPREZA jsou tromboembolické příhody (12,9 % oproti 5,1 %) a přechodná hypertenze.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích celkové bezpečnosti u populace léčené přípravkem GIAPREZA podle tříd orgánových systémů MedDRA a četnosti výskytu. Kategorie četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 2: Četnost nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Velmi časté	Časté
Srdeční poruchy		Tachykardie
Cévní poruchy	Tromboembolické příhody ^a Přechodná hypertenze ^b	Periferní ischemie

^a Skupinový výraz, který zahrnuje tepenné i žilní trombotické příhody

^b Definována jako zvýšení středního arteriálního tlaku > 100 mmHg

Popis vybraných nežádoucích účinků

Přechodná hypertenze

Celkem 37 pacientů (23 %) mělo při počáteční dávce 20 ng angiotenzinu II/kg/min přechodnou hypertenzi. Přechodnou hypertenzi lze okamžitě zmírnit snížením dávky (viz bod 4.2).

Tromboembolické příhody

Ve studii fáze 3 (ATHOS-3) se ve skupině GIAPREZA vyskytlo ve srovnání s placebem více pacientů s žilními a tepennými tromboembolickými příhodami (21 [12,9 %] oproti 8 [5,1 %]). Hlavní nepoměr

případal na žilní tromboembolii (10 [6,1 %] oproti 0 [0 %]). Z toho 7 případů připadalo na hlubokou žilní trombózu. Dva pacienti (1,2 %) ve skupině GIAPREZA utrpěli fatální tromboembolickou příhodu ve srovnání s žádným pacientem ve skupině s placebem. Pokud není souběžná profylaxe žilní tromboembolie během léčby přípravkem GIAPREZA kontraindikována, má být použita (viz bod 4.4).

Periferní ischemie

Ve skupině GIAPREZA bylo ve srovnání s placebem zaznamenáno více pacientů, u nichž došlo k periferní ischemii (7 [4,3 %] oproti 4 [2,5 %]). Z toho 5 případů (3,1 %) ve skupině GIAPREZA a 3 případy (1,9 %) ve skupině placebo bylo považováno za závažné. Z tohoto důvodu přerušil léčbu v každé skupině jeden pacient. Periferní ischemie může být následkem mechanismu působení přípravku GIAPREZA. Přípravek GIAPREZA je důležité podávat v nejnižší možné kompatibilní dávce pro dosažení nebo udržení přiměřeného středního arteriálního tlaku a prokrvení tkání. Aby se minimalizovaly nežádoucí příhody vyplývající z prodloužené vazokonstrikce, měla by být léčba přípravkem GIAPREZA ukončena, jakmile se základní šokový stav dostatečně zlepší (viz body 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování může mít za následek těžkou hypertenzi. Indikovaná léčba předávkování angiotenzinem II spočívá ve snížení dávky, pečlivém sledování a zahájení vhodných podpůrných opatření. Očekává se, že hypertenzní účinky budou krátké, protože poločas angiotenzinu II je kratší než jedna minuta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardioterapie, jiné srdeční stimulanty, ATC kód: C01CX09

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Angiotenzin II zvyšuje krevní tlak vazokonstrikcí; zvýšené uvolňování aldosteronu přímým působením angiotenzinu II na stěnu cév je zprostředkováno vazbou na receptor angiotenzinu II typu 1 spážený s G-proteinem na buňkách hladkého svalstva cév, což stimuluje Ca^{2+} /kalmodulin dependentní fosforylaci myosinu a způsobuje kontrakci hladkého svalstva.

Přípravek GIAPREZA se titruje podle účinku u každého jednotlivého pacienta. V hodnocení ATHOS-3 byla střední doba do zvýšení krevního tlaku přibližně 5 minut. Účinek na krevní tlak je udržován po dobu nejméně prvních tří hodin kontinuální intravenózní infuze. Vzhledem ke krátkému poločasu přípravku GIAPREZA (méně než jedna minuta) může náhlé vysazení angiotenzinu vést k rebound hypotenzii (viz bod 4.4). Proto se doporučuje pomalá sestupná titrace postupným snižováním podle potřeby až o 15 ng/kg za minutu podle krevního tlaku, jakmile se základní šokový stav dostatečně zlepší (viz body 4.2 a 4.4).

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie Angiotenzin II pro léčbu šokového stavu s vysokým výdejem (ATHOS-3) byla randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená, mezinárodní, multicentrická studie bezpečnosti a účinnosti fáze 3, ve které bylo 321 dospělých se septickým nebo jiným distribučním šokem, kteří byli

hypotenzní i přes terapii tekutinami a vazopresory, randomizováno 1:1 do skupin GIAPREZA, nebo placebo. Dávky přípravku GIAPREZA nebo placebo byly titrovány na cílový střední arteriální tlak (MAP) ≥ 75 mmHg během prvních 3 hodin léčby, přičemž dávky dalších vazopresorů byly udržovány na neměnné úrovni. Od hodiny 3 do hodiny 48 byly přípravek GIAPREZA nebo placebo titrovány pro udržení MAP mezi 65 a 70 mmHg při současném snížení dávek jiných vazopresorů.

Aby mohli být pacienti zařazeni do studie, museli mít klinické příznaky šoku s vysokým výdejem definovaného jako srdeční index $> 2,3$ l/min/m² nebo centrální žilní saturaci kyslíkem > 70 % současně s centrálním žilním tlakem (CVP) > 8 mmHg. Pacienti také museli mít katecholaminovou refrakterní hypotenzi (CRH) definovanou jako hypotenze vyžadující celkovou souhrnnou dávku vazopresorů $> 0,2$ mcg/kg/min po dobu 6 až 48 hodin, aby se udržel střední arteriální tlak (MAP) v rozmezí 55–70 mmHg, museli v průběhu předchozích 24 hodin dostat nejméně 25 ml/kg krystaloidů nebo ekvivalentu koloidů a podle názoru výzkumného pracovníka museli být odpovídajícím způsobem objemově resuscitováni.

Z 321 pacientů léčených ve studii fáze 3 bylo 195 mužů (60,7 %), 257 (80 %) pacientů bylo bělochů, 33 (10 %) bylo černochů a 31 (10 %) ostatních. Medián byl 64 let (rozsah: 22–89 let). Vyloučení byli pacienti vyžadující vysoké dávky steroidů, pacienti s anamnézou astmatu nebo bronchospazmu, kteří nebyli mechanicky ventilováni, a pacienti s Raynaudovým syndromem. Vyloučení byli také pacienti s aktivním krvácením, mezenterickou ischemií, selháním jater a skóre MELD ≥ 30 , skóre CV SOFA ≤ 3 a pacienti s rozsáhlými popáleninami. 91 % subjektů mělo septický šok; zbývající subjekty měly jiné formy distribučního šoku, jako je neurogenní šok. Pacienti s kardiogenním šokem byli vyloučení (viz bod 4.4).

V době podávání zkoumaného léčiva dostalo 97 % subjektů norepinefrin, 67 % vazopresin, 15 % fenylefrin, 13 % epinefrin a 2 % dopamin. 83 % subjektů dostalo před podáním zkoumaného léčiva dva nebo více vazopresorů a 47 % tři nebo více vazopresorů. Nebylo nutné, aby pacienti v době randomizace dostávali maximální dávky jiných vazopresorů. Z 321 pacientů jich 227 (71 %) dostalo výchozí ekvivalentní dávku norepinefrinu (NED) $< 0,5$ mcg/kg/min, 73 pacientů (23 %) dostalo výchozí dávku NED $\geq 0,5$ až < 1 mcg/kg/min a 21 pacientů (6 %) dostalo vysoké dávky vazopresorů (NED $\geq 1,0$ mcg/kg/min). Účinek přípravku GIAPREZA při přidání k maximálním dávkám jiných vazopresorů není znám.

Primárním cílovým parametrem bylo procento subjektů, které po 3 hodinách dosáhly buď MAP ≥ 75 mmHg, nebo zvýšení MAP o ≥ 10 mmHg bez zvýšení dávky u základní léčby vazopresory.

Primárního cílového parametru dosáhlo 70 % pacientů randomizovaných do skupiny GIAPREZA ve srovnání s 23 % pacientů ve skupině placebo; $p < 0,0001$ (léčebný účinek 47 %). U vysoce rizikových podskupin pacientů s nízkou výchozí hodnotou MAP nebo vysokým skóre APACHE II, což byly stratifikační proměnné, byl účinek léčby konzistentní (tabulka 3).

Tabulka 3: Primární parametry účinnosti: Odpověď MAP v 3. hodině (skupina mITT a podskupiny)

Podskupina	Rychlost odpovědi ve skupině s placebem	Rychlost odpovědi ve skupině s přípravkem GIAPREZA
Všichni pacienti	37/158 pacientů 23 %	114/163 pacientů 70 %
Výchozí hodnota MAP < 65 mmHg	10/50 pacientů 20 %	28/52 pacientů 54 %
Výchozí hodnota APACHE II > 30	17/65 pacientů 26 %	38/58 pacientů 66 %

mITT = modifikovaná populace podle původního léčebného záměru

Ve skupině léčené přípravkem GIAPREZA byla střední doba do dosažení cílového ukazatele MAP 5 minut. Účinek na MAP se udržel po dobu nejméně prvních tří hodin léčby. Medián dávky přípravku GIAPREZA byla 10 ng/kg/min po 30 minutách. Ze 114 účastníků dostali ve 3. hodině pouze 2 (1,8 %) více než 80 ng/kg/min.

Mortalita do 28. dne činila ve skupině GIAPREZA 46 % a ve skupině placebo 54 % (poměr rizik 0,78; 95% konfidenční interval 0,57–1,07).

Vliv přípravku GIAPREZA na nemocnost a úmrtnost nebyl v příslušných studiích stanoven.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem GIAPREZA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě hypotenze u dětí, které zůstaly hypotenzní i po podání tekutin a vazopresorů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek GIAPREZA se titruje podle účinku u každého jednotlivého pacienta. Plazmatické hladiny angiotenzinu II byly v pivotní studii fáze 3 hodnoceny ve výchozím stavu a ve 3. hodině infuze.

Distribuce

Nebyly provedeny žádné specifické studie, které by zkoumaly distribuci přípravku GIAPREZA.

Biotransformace a eliminace

Nebyly provedeny žádné specifické studie, které by zkoumaly metabolismus a vylučování přípravku GIAPREZA.

Plazmatický poločas angiotenzinu II podávaného intravenózně je méně než jedna minuta. Metabolizuje se koncovým štěpením (jak na aminoskupině, tak na karboxylovém konci) v různých tkáních včetně erytrocytů, plazmy a mnoha hlavních orgánů (tj. ve střevech, ledvinách, játrech a plicích).

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie, které by zkoumaly farmakokinetiku angiotenzinu II u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože ledviny nejsou hlavním orgánem metabolismu ani vylučování angiotenzinu II.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné studie, které by zkoumaly farmakokinetiku angiotenzinu II u pacientů s poruchou funkce jater, protože játra nejsou hlavním orgánem metabolismu ani vylučování angiotenzinu II.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve farmakologické studii kardiovaskulární bezpečnosti u normotenzních psů vyvolal přípravek GIAPREZA zvýšenou srdeční frekvenci, systémovou vaskulární rezistenci, ovlivnil systolický tlak v levé komoře a diastolický tlak v levé komoře a prodloužil PR interval.

Při 48hodinovém kontinuálním intravenózním podávání angiotenzinu II novorozeným jehňatům byly nominální dávky 4, 12 a 40 ng/kg/min dobře tolerovány. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky související s léčbou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Voda pro injekci
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Přípravek GIAPREZA může být podáván společně s norepinefrinem, epinefrinem, vazopresinem, terlipresinem, dopaminem a/nebo fenylefrinem.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Zředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě a teplotě 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C nebo 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy I s hliníkovým uzávěrem, zátkou (elastomer) a plastovým víčkem. Velikost balení jedna injekční lahvička v krabičce.

2 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy I s hliníkovým uzávěrem, zátkou (elastomer) a plastovým víčkem. Velikost balení jedna injekční lahvička v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednu dávku.

Pokyny pro přípravu léčivého přípravku před podáním

1. Před zředěním každou injekční lahvičku zkontrolujte, zda se v ní nevyskytují částice.
2. Zřeďte 1 nebo 2 ml přípravku GIAPREZA v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby se dosáhlo konečné koncentrace 5 000 ng/ml nebo 10 000 ng/ml.
3. Zředěný roztok musí být čirý a bezbarvý.
4. Po použití injekční lahvičku a veškerou nepoužitou část přípravku zlikvidujte.

Zředěný roztok může být skladován při pokojové teplotě nebo v chladničce. Připravený roztok zlikvidujte po 24 hodinách skladování při pokojové teplotě nebo v chladničce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

La Jolla Pharmaceutical II B.V.
Herengracht 500
1017 CB, Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/19/1384/001
EU/1/19/1384/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem dalšího zkoumání účinnosti a bezpečnosti přípravku Giapreza v léčbě refrakterní hypotenze u dospělých se septickým nebo jiným distribučním šokem by držitel rozhodnutí o registraci měl provést a předložit výsledky randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studie u dospělých pacientů s vazodilatačním šokem a s ním spojeným těžkým akutním poškozením ledvin vyžadujícím léčbu náhrady renální funkce, která poskytne: 1) údaje o účinku přípravku na případy nemocnosti a o perfuzi orgánů s odpovídajícím zastoupením evropských pacientů, 2) ujištění, že přípravek nemá v 28. den negativní vliv na úmrtnost, 3) další údaje o bezpečnosti související s ischemickými a tromboembolickými příhodami spojenými s použitím přípravku a aby byl zaznamenán celkový klinický názor na odpověď na léčbu.</p>	<p>Předložení výsledků studie: 30. června 2024</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

GIAPREZA 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
angiotensinum II

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje angiotensinum II 2,5 mg (jako angiotensini II acetat).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, voda pro injekci, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jedna dávka.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání pouze po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Po naředění okamžitě použijte.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužité části zlikvidujte.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

La Jolla Pharmaceutical II B.V.
1017CB Amsterdam, Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1384/001
EU/1/19/1384/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

GIAPREZA 2,5 mg/ml sterilní koncentrát
angiotensinum II

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní použití pouze po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 mg/ml
5,0 mg/2 ml

6. JINÉ

La Jolla Pharmaceutical

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

GIAPREZA 2,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok angiotensinum II

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek GIAPREZA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek GIAPREZA podán
3. Jak se přípravek GIAPREZA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek GIAPREZA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek GIAPREZA a k čemu se používá

Přípravek GIAPREZA obsahuje účinnou látku angiotenzin II, což je sloučenina, kterou si organismus normálně vytváří. Angiotenzin II stahuje a zužuje krevní cévy, a zvyšuje tak krevní tlak.

Přípravek GIAPREZA se používá v naléhavých situacích ke zvýšení krevního tlaku na normální hodnoty u dospělých pacientů se závažným nízkým krevním tlakem, kteří nereagují na tekutiny ani na jiné léky zvyšující krevní tlak.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek GIAPREZA podán

Přípravek GIAPREZA Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na angiotenzin II nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se na Vás výše uvedené vztahuje, měl(a) by na to být Váš lékař nebo zdravotní sestra upozorněni dříve, než je tento léčivý přípravek podán.

Upozornění a opatření

Přípravek GIAPREZA byl zkoušen pouze u lidí se septickým a distribučním šokem. Nebyl testován u šokových stavů jiného druhu.

Než bude přípravek GIAPREZA použit, Váš lékař nebo zdravotní sestra mají být informováni, pokud Vy nebo někdo jiný ve Vaší rodině máte v anamnéze krevní sraženiny, protože tento přípravek je spojen s tvorbou krevních sraženin. V rámci léčby můžete dostávat léky bránící tvorbě krevních sraženin.

Při prvním podání přípravku GIAPREZA se očekává zvýšení krevního tlaku. Budete pečlivě sledováni, aby bylo zajištěno, že Váš krevní tlak je na správné úrovni.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zjistíte změnu barvy (zarudnutí nebo bledost), bolest, necitlivost končetin nebo pokud máte některou z končetin studenou na dotek, protože to mohou být příznaky zablokování průtoku krve do části těla krevní sraženinou.

Starší pacienti

Přípravek GIAPREZA byl zkoušen v malém množství pacientů starších 75 let. U pacientů starších 75 let není nutná úprava dávky. Váš lékař Vám bude sledovat krevní tlak a podle potřeby dávku upraví.

Porucha funkce jater nebo ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávky. Váš lékař Vám bude sledovat krevní tlak a podle potřeby dávku upraví.

Děti a dospívající

Přípravek GIAPREZA se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože v těchto věkových skupinách nebyl zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek GIAPREZA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Způsob, jakým přípravek GIAPREZA působí, může ovlivnit řada léků, například:

- Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) (léky používané ke snížení krevního tlaku s účinnými látkami, jejichž název obvykle končí na „-pril“). Inhibitory ACE mohou účinek přípravku GIAPREZA zvýšit.
- Blokátory receptorů pro angiotenzin II (léčivé přípravky používané ke snížení krevního tlaku s léčivými látkami, jejichž názvy obvykle končí na „-sartan“) mohou účinek přípravku GIAPREZA snížit.

Váš lékař Vám možná již dává jiné léky používané ke zvýšení krevního tlaku. Přidání přípravku GIAPREZA k těmto lékům může vyžadovat snížení dávek těchto jiných léků.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, měl by o tom být Váš lékař před podáním tohoto přípravku informován.

Informace o účincích přípravku GIAPREZA během těhotenství jsou omezené. Je-li to možné, je třeba se tomuto léčivému přípravku během těhotenství vyhnout. Tento lék Vám bude podán pouze v případě, že jeho možný přínos bude větší než možná rizika.

Není známo, zda se přípravek GIAPREZA vylučuje do mateřského mléka. Než je tento léčivý přípravek podán, měl by být Váš lékař upozorněn, že kojíte.

Není známo, zda může přípravek GIAPREZA ovlivnit plodnost.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na 2,5 mg/ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek GIAPREZA používá

Přípravek GIAPREZA Vám bude v nemocnici podávat lékař nebo zdravotní sestra. Přípravek se nejdříve naředí a poté se podává jako kapačka (infuze) do žíly, přičemž se každou minutu podává určená dávka.

Dávka závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Doporučená počáteční dávka přípravku GIAPREZA je 20 nanogramů (ng) na kilogram tělesné hmotnosti za minutu. Po úvodní dávce Vám bude lékař upravovat dávku každých 5 minut, dokud nedosáhnete cílového krevního tlaku. Během prvních 3 hodin léčby bude lékař i nadále hodnotit Vaši reakci a podle toho dávku upravovat maximálně na 80 ng na kilogram za minutu. Maximální dávka po prvních 3 hodinách bude 40 ng na kilogram za minutu.

Přípravek GIAPREZA Vám bude podán v nejnižší dávce, která Vám pomůže dosáhnout nebo udržet krevní tlak. Aby se minimalizovalo riziko nežádoucích účinků tohoto přípravku, bude přípravek GIAPREZA vysazen, jakmile se Váš stav zlepší.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku GIAPREZA, než mělo být podáno

Přípravek GIAPREZA Vám podá lékař nebo zdravotní sestra, takže je nepravděpodobné, že Vám bude podána nesprávná dávka. Pokud však máte nežádoucí účinky nebo si myslíte, že jste dostal(a) příliš mnoho přípravku GIAPREZA, okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru. Pokud dostáváte příliš mnoho přípravku GIAPREZA, můžete mít vysoký krevní tlak. Jestliže k tomu dojde, nemocniční personál bude sledovat vitální funkce a bude Vám poskytnuta podpůrná péče.

Ukončení léčby přípravkem GIAPREZA

Jakmile se Váš krevní tlak zvýší na odpovídající hladiny, bude Vám lékař postupně snižovat množství přípravku GIAPREZA, který je Vám podáván. Pokud je podávání přípravku GIAPREZA ukončeno náhle nebo příliš brzy, může se Váš krevní tlak snížit nebo se může zhoršit Váš stav.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě se obraťte na svého lékaře, jestliže se u Vás objeví:

- Bolest, zarudnutí nebo bledost, otok nebo pocit chladu při doteku kůže nebo končetin, protože to mohou být příznaky krevní sraženiny v jedné ze žil. Tyto sraženiny mohou putovat krevními cévami do plic, což způsobuje bolest na hrudi a dýchací potíže. Pokud si všimnete některého z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc. Tyto druhy příznaků se vyskytují u více než 1 z 10 pacientů. I když ne všechny tyto příznaky vedou k život ohrožujícím komplikacím, musíte o nich okamžitě informovat svého lékaře.

Mezi další nežádoucí účinky patří:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob) jsou:

- příliš vysoký krevní tlak.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10) jsou:

- rychlý srdeční tep
- špatný krevní oběh v rukou, nohou nebo jiných částech těla, což může být závažné a může způsobit poškození tkání.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek GIAPREZA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Naředěný roztok má být použit okamžitě. Chemická i fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě a při teplotě 2 °C – 8 °C.

Nepoužívejte, pokud si všimnete jakýchkoli známek viditelného poškození nebo zbarvení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek GIAPREZA obsahuje

- Léčivou látkou je angiotensin II acetat. Jeden ml obsahuje angiotensin II acetat ekvivalentní angiotensin II 2,5 mg.
 - Jedna injekční lahvička s 1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje angiotensin II 2,5 mg
 - Jedna injekční lahvička s 2 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje angiotensin II 5 mg
- Dalšími složkami jsou mannitol a voda pro injekci upravené hydroxidem sodným a/nebo kyselinou chlorovodíkovou (viz bod 2 „Sodík“).

Jak přípravek GIAPREZA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek GIAPREZA se dodává jako koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát). Roztok je čirý, bezbarvý a bez viditelných částic.

Přípravek GIAPREZA se dodává v krabičce s injekční lahvičkou na jedno použití o obsahu 1 x 1 ml nebo 1 x 2 ml. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

La Jolla Pharmaceutical II B.V.
Herengracht 500
1017 CB, Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Dávkování a způsob podání

Přípravek GIAPREZA má předepisovat lékař se zkušenostmi s léčbou šoku. Přípravek je určen k použití v akutních případech a v nemocničním prostředí.

Přípravek GIAPREZA se má podávat pouze kontinuální intravenózní infuzí při pečlivém sledování hemodynamiky a perfuze koncových orgánů.

Návod na ředění

1. Před zředěním každou injekční lahvičku zkontrolujte, zda se v ní nevyskytují částice.
2. Zřeďte 1 nebo 2 ml přípravku GIAPREZA v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby se dosáhlo konečné koncentrace 5 000 ng/ml nebo 10 000 ng/ml.
3. Zředěný roztok musí být čirý a bezbarvý.
4. Po použití injekční lahvičku a veškerou nepoužitou část přípravku zlikvidujte.

Zředěný roztok může být skladován při pokojové teplotě nebo v chladničce. Připravený roztok zlikvidujte po 24 hodinách skladování při pokojové teplotě nebo v chladničce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Podávání

Při zahájení léčby přípravkem GIAPREZA je důležité pečlivě sledovat reakci krevního tlaku a podle toho upravit dávku.

Po zahájení infuze může být dávka postupně titrována vždy po 5 minutách podle potřeby až na 15 ng/kg za minutu v závislosti na stavu pacienta a cílovém středním arteriálním tlaku. Přibližně u jedné čtvrtiny pacientů se v klinických studiích s počáteční dávkou 20 ng angiotenzinu II/kg/min vyskytla přechodná hypertenze (viz bod 4.8) vyžadující snížení dávky. U kriticky nemocných pacientů je obvyklý cílový střední arteriální tlak 65 – 75 mmHg. Během prvních 3 hodin léčby nepřekračujte 80 ng/kg za minutu. Udržovací dávky nemají překročit 40 ng/kg za minutu. Mohou být použity i nízké dávky 1,25 ng/kg za minutu.

Přípravek GIAPREZA je důležité podávat v nejnižší možné kompatibilní dávce pro dosažení nebo udržení přiměřeného arteriálního krevního tlaku a prokrvení tkání (viz bod 4.4). Střední délka léčby v klinických studiích byla 48 hodin (rozsah: 3,5 až 168 hodin).

Aby se minimalizovalo riziko nežádoucích příhod vyplývajících z dlouhé vazokonstrikce, má být léčba přípravkem GIAPREZA ukončena, jakmile se základní šokový stav dostatečně zlepší (viz body 4.4 a 4.8). Dávku podle potřeby postupně snižujte max. po 15 ng/kg za minutu podle krevního tlaku, aby se zabránilo hypotenzi v důsledku náhlého vysazení (viz bod 4.4).

Podmínky uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Před použitím zřeďte. Podává se jako zředěný roztok.