

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GIAPREZA 2,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää angiotensiini II -asetaattia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa angiotensiini II:ta.

Yksi 1 ml:n injektioampulli infuusiokonsentraattia sisältää 2,5 mg angiotensiini II:ta.

Yksi 2 ml:n injektioampulli infuusiokonsentraattia sisältää 5 mg angiotensiini II:ta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas ja väritön liuos.

pH: 5,0–6,0

Osmolariteetti: 130–170 mOsm/kg

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

GIAPREZA on tarkoitettu vaikeahoitoisen hypotension hoitoon aikuisille, joilla on septinen tai muu distributiivinen sokki ja joiden verenpaine pysyy matalana verivolyymin riittävästä korvauksesta ja katekolamiinien ja muiden saatavilla olevien vasopressorihoitojen käytöstä huolimatta (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

GIAPREZA-valmistetta määrävällä lääkäriä on oltava kokemusta sokin hoidosta, ja valmiste on tarkoitettu käytettäväksi akuuttihoito- ja sairaalaympäristössä.

#### Annostus

GIAPREZA-valmisteen suositeltu aloitusannos on 20 nanogrammaa (ng)/kg minuutissa jatkuvana infuusiona laskimoon.

GIAPREZA on laimennettava 9 mg/ml (0,9-prosenttiseen) natriumkloridi-injektioampulukseen ennen käyttöä. Yksi tai kaksi millilitraa GIAPREZA-valmistetta on laimennettava 9 mg/ml (0,9-prosenttiseen) natriumkloridi-injektioampulukseen siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 5 000 ng/ml tai 10 000 ng/ml (ks. taulukko 1).

**Taulukko 1: Laimennetun liuoksen valmistus**

Nesterajoitus?	Injektiopullon vahvuus	Vedettävä määrä (ml)	Infuusiopuussin koko (ml)	Lopullinen pitoisuus (ng/ml)
Ei	2,5 mg/ml	1	500	5 000
Kyllä	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

GIAPREZA-hoitoa aloitettaessa on tärkeää seurata tarkoin verenpaineen muutosta ja säätää annosta vastaavasti.

Kun infuusio on käynnissä, annosta voidaan titrata jopa 5 minuutin välein enintään 15 ng/kg/min kerralla tarvittaessa potilaan tilan ja valtimon keskipaineen tavoitearvon mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa joka neljännellä potilaalla ilmeni ohimenevää hypertensiota angiotensiini II:n aloitusannoksella 20 ng/kg/min (ks. kohta 4.8), mikä edellytti annoksen pienentämistä. Kriittisesti sairaiden potilaiden keskipaineen tavoitearvo on yleensä 65–75 mmHg. Hoidon ensimmäisen kolmen tunnin aikana annos ei saa olla yli 80 ng/kg/min. Ylläpitoannokset eivät saa olla yli 40 ng/kg/min. Jopa niin pieniä annoksia kuin 1,25 ng/kg/min voidaan käyttää.

On tärkeää, että GIAPREZA-valmistetta annetaan pienin mahdollinen annos, jolla saavutetaan tai ylläpidetään riittävä valtimopaine ja kudospesuus (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon keston mediaani oli 48 tuntia (vaihteluväli: 3,5–168 tuntia).

Pitkittyneestä vasokonstriktiosta johtuvien haittatapahtumien riskin minimoimiseksi GIAPREZA-hoito on lopetettava heti, kun taustalla oleva sokki on lievittynyt riittävästi (ks. kohta 4.4 ja 4.8). Annosta pienennetään vähitellen enintään 15 ng/kg/min kerralla tarvittaessa verenpaineen mukaan niin, että vältetään äkillisestä lopettamisesta johtuva hypotensio (ks. kohta 4.4).

#### Erityispotilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

GIAPREZA-valmisteen tehoa ja turvallisuutta koskevia tietoja on vain vähän yli 75-vuotiaista potilaista. Yli 75-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Muiden ikäryhmien tavoin on tärkeää seurata tarkoin verenpaineen muutosta ja säätää annosta vastaavasti.

##### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Muiden potilasryhmien tavoin on tärkeää seurata tarkoin verenpaineen muutosta ja säätää annosta vastaavasti.

##### *Pediatriset potilaat*

GIAPREZA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

GIAPREZA-valmistetta saa antaa vain jatkuvana infuusiona laskimoon hemodynamiikan ja kohdeelinperfuusion tarkassa seurannassa.

Laskimoon vasta laimentamisen jälkeen. GIAPREZA suositellaan annettavaksi keskuslaskimoyhteyden kautta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kliininen kokemus GIAPREZA-valmisteesta rajoittuu septiseen tai muuhun distributiiviseen sokkiin. GIAPREZA-valmisteen käyttöä ei suositella muiden tyyppisten sokkien (esim. kardiogeenisen sokin jne.) hoitoon, sillä kliinisistä tutkimuksista poissuljettiin potilaat, joilla oli muu kuin distributiivinen sokki (ks. kohta 5.1).

#### Tromboemboliset tapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tromboembolisia tapahtumia angiotensiini II:n käytön yhteydessä. Suurin epätasapaino lumelääkkeeseen verrattuna oli laskimotromboemboliassa (6,1 % vs. 0 %) (ks. kohta 4.8). GIAPREZA-hoidon aikana on käytettävä samanaikaista laskimotromboembolian (VTE) profylaksia, ellei sen käyttö ole vasta-aiheista. Muuta kuin lääkkeellistä laskimotromboembolian profylaksia voidaan harkita, jos lääkkeellinen profylaksi on vasta-aiheista.

#### Perifeerinen iskemia

Perifeeristä iskemiaa on raportoitu angiotensiini II:n käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). On tärkeää, että GIAPREZA-valmistetta annetaan pienin mahdollinen annos, jolla saavutetaan tai pidetään yllä riittävä keskipaine ja kudospesuusio.

#### Hoidon lopettaminen

GIAPREZA-valmisteen annosta on pienennettävä vähitellen, sillä äkillinen tai ennenaikainen hoidon keskeyttäminen voi aiheuttaa hypotensiota tai taustadiagnoosina olevan sokin pahenemista.

#### Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 2,5 mg/ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. *In vitro* -metaboliatutkimuksia ei ole tehty GIAPREZA-valmisteella.

GIAPREZA-valmisteen ja muiden vasopressorien samanaikaisella annolla voi olla additiivinen vaikutus valtimon keskipaineeseen (MAP). GIAPREZA-valmisteen lisäys voi edellyttää muiden vasopressorien annosten pienentämistä.

Äskettäin angiotensiinikonvertaasin estäjiä (ACE) saaneet potilaat saattavat olla herkempiä GIAPREZA-valmisteen vaikutuksille ja hoitovaikutus voi olla voimakkaampi. Äskettäin angiotensiini II -reseptorin salpaajia (ARB) saaneet potilaat saattavat olla vähemmän herkkiä GIAPREZA-valmisteen vaikutuksille ja hoitovaikutus voi olla heikompi.

### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

#### Raskaus

On vain vähän tietoja angiotensiini II:n käytöstä raskaana olevilla naisilla. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi. Raskauden aikaista käyttöä on vältettävä, jos mahdollista, ja hoidon hyötyjä potilaalle on verrattava sikiöön kohdistuvaan mahdolliseen riskiin.

## Imetys

Ei tiedetä, erittykö angiotensiini II tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Rintaruokinta on lopetettava GIAPREZA-hoidon ajaksi.

## Hedelmällisyys

Mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset havaittiin keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (N = 163 GIAPREZA-hoitoa saanutta). Useammin GIAPREZA-hoitoryhmässä raportoidut yleisimmät haittavaikutukset olivat tromboemboliset tapahtumat (12,9 % vs. 5,1 %) ja ohimenevä hypertensio.

#### Taulukko haittavaikutuksista

Taulukossa 2 on esitetty kliinisissä tutkimuksissa koko GIAPREZA-hoitoa saaneessa turvallisuuspopulaatiossa havaitut haittavaikutukset MedDRAn elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

#### **Taulukko 2: Haittavaikutusten esiintymistiheys**

MedDRAn elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen
Sydän		Takykardia
Verisuonisto	Tromboemboliset tapahtumat <sup>a</sup> Ohimenevä hypertensio <sup>b</sup>	Perifeerinen iskemia

<sup>a</sup> Yhtenäinen sanamuoto, joka sisältää laskimoiden ja valtimoiden tromboositapahtumat

<sup>b</sup> Määritelmänä keskipaineen suureneminen  $> 100$  mmHg

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Ohimenevä hypertensio*

Yhteensä 37 potilaalla (23 %) esiintyi ohimenevää hypertensiota angiotensiini II:n aloitusannoksella 20 ng/kg/min. Ohimenevä hypertensio voidaan korjata nopeasti annosta pienentämällä (ks. kohta 4.2).

##### *Tromboemboliset tapahtumat*

Laskimoiden ja valtimoiden tromboembolisia tapahtumia esiintyi useammin GIAPREZA-hoitoryhmän potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla faasin 3 (ATHOS-3) tutkimuksessa (21 [12,9 %] vs. 8 [5,1 %]). Suurin epätasapaino oli laskimotromboemboliassa (10 [6,1 %] vs. 0 [0 %]). Näistä seitsemässä tapauksessa esiintyi syvä laskimotromboosi. GIAPREZA-ryhmästä kahdella potilaalla (1,2 %) ilmeni kuolemaan johtanut tromboembolinen tapahtuma, kun taas lumelääkeryhmässä tällaisia tapahtumia ei ilmennyt lainkaan. GIAPREZA-hoidon aikana on käytettävä samanaikaista laskimotromboembolian profylaksia, ellei sen käyttö ole vasta-aiheista (ks. kohta 4.4).

##### *Perifeerinen iskemia*

Perifeeristä iskemiaa esiintyi useammalla GIAPREZA-hoitoryhmän potilaalla kuin lumelääkeryhmän

potilaalla (7 [4,3 %] vs. 4 [2,5 %]). Näistä viiden GIAPREZA-hoitoryhmän tapauksen (3,1 %) ja kolmen lumelääkeryhmän tapauksen (1,9 %) katsottiin olevan vakavia. Kummassakin hoitoryhmässä yksi potilas lopetti hoidon tästä syystä. Perifeerinen iskemia voi olla seurausta GIAPREZA- valmisteen vaikutusmekanismista. On tärkeää, että GIAPREZA-valmistetta annetaan pienin mahdollinen annos, jolla saavutetaan tai ylläpidetään riittävä keskipaine ja kudospesuus. Pitkittyneestä vasokonstriktiosta johtuvien haittatahtumien minimoimiseksi hoito on lopetettava heti, kun taustalla oleva sokki on lievittänyt riittävästi (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostus voi aiheuttaa vaikean hypertension. Angiotensiini II -yliannostuksen hoitona on annoksen pienentäminen, huolellinen tarkkailu ja asianmukaisten tukitoimien aloittaminen. Hypertensiivisten vaikutusten odotetaan olevan lyhyitä, koska angiotensiini II:n puoliintumisaika on alle minuutti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydänlääkkeet, muut inotrooppiset lääkeaineet, ATC-koodi: C01CX09

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Angiotensiini II nostaa verenpainetta verisuonia supistamalla. Angiotensiini II vaikuttaa suoraan aldosteronin erityksen lisääntymiseen, ja supistaa verisuonia sitoutumalla verisuonten sileissä lihassoluissa olevaan G-proteiinikytkentäiseen angiotensiini II tyyppin 1 -reseptoriin. Tämä stimuloi myosiinin  $Ca^{2+}$ /kalmoduliini-riippuvaista fosforylaatiota saaden aikaan sileän lihaksen supistumisen.

GIAPREZA titrataan potilaskohtaisen hoitovaikutuksen mukaisesti. ATHOS-3-tutkimuksessa verenpaineen kohoamisen mediaaniaika oli noin viisi minuuttia. Verenpaineeseen kohdistuva vaikutus kestää vähintään jatkuvan laskimoinfuusion ensimmäiset kolme tuntia. GIAPREZA-valmisteen lyhyen puoliintumisaajan (alle minuutti) takia angiotensiinin äkillinen lopettaminen voi johtaa rebound-hypotensioon (ks. kohta 4.4). Siksi suositellaan annoksen pienentämistä vähitellen enintään 15 ng/kg/min kerralla tarvittaessa verenpaineen mukaan heti, kun taustalla oleva sokki on lievittänyt riittävästi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Angiotensiini II high output -sokin hoidossa (Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock, ATHOS-3) oli faasin 3, satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu, kansainvälinen turvallisuutta ja tehoa koskeva monikeskustutkimus, jossa 321 aikuista, joilla oli septinen tai muu distributiivinen sokki ja joiden verenpaine pysyi matalana neste- ja vasopressorihoidosta huolimatta, satunnaistettiin 1:1 saamaan joko GIAPREZA-valmistetta tai lumelääkettä. GIAPREZA- tai lumelääkeannokset titrattiin keskipaineen (MAP) tavoitearvon  $\geq 75$  mmHg mukaisesti hoidon ensimmäisen kolmen tunnin aikana samalla, kun muiden vasopressorien annokset pidettiin ennallaan. GIAPREZA- tai lumelääkeannoksia titrattiin tunnista 3 tuntiin 48 siten, että keskipaine pysyi 65–70 mmHg:ssa samalla, kun muiden vasopressorien annoksia pienennettiin.

Potilaiden mukaanottamiseksi tutkimukseen heillä täytyi olla high output -sokin kliinisiä oireita. High output -sokin määritelmänä oli sydämen minuuttilavuusindeksi  $> 2,3$  l/min/m<sup>2</sup> tai keskuslaskimon happisaturaation summa  $> 70$  % ja keskuslaskimopaine (CVP)  $> 8$  mmHg. Potilailla täytyi myös olla

katekolamiinille resistentti hypotensio (CRH), jonka määritelmänä oli tarvitun vasopressoriannoksen kokonaisuus  $> 0,2$  mikrog/kg/min 6–48 tunnin ajan keskipaineen (MAP) ylläpitämiseksi 55–70 mmHg:ssa ja saadun kristalloidi- tai kolloidiekvivalentin määrä vähintään 25 ml/kg edellisen 24 tunnin aikana, ja potilaan nesteytyksen täytyi olla riittävä hoitavan tutkijalääkärin mukaan.

Faasin 3 tutkimuksessa tutkituista 321 potilaasta 195 potilasta (60,7 %) oli miehiä, 257 potilasta (80 %) oli valkoihoisia, 33 (10 %) oli mustaihoisia ja 31 (10 %) oli muita. Iän mediaani oli 64 vuotta (vaihteluväli: 22–89 vuotta). Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, jotka tarvitsivat suuria steroidiannoksia, joilla oli aiemmin ollut astma tai bronkospasmi ja jotka eivät olleet hengityskoneessa, sekä potilaat, joilla oli Raynaud'n oireyhtymä. Tutkimuksesta poissuljettiin myös potilaat, joilla oli aktiivinen verenvuoto, mesenteriaali-iskemia, maksan vajaatoiminta ja MELD- pistemäärä  $\geq 30$ , kardiovaskulaarinen SOFA-pistemäärä  $\leq 3$ , sekä potilaat, joilla oli laajoja palovammoja. Potilaista 91 %:lla oli septinen sokki; lopuilla potilailla oli muita distributiivisen sokin muotoja, kuten neurogeeninen sokki. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli kardiogeeninen sokki (ks. kohta 4.4).

Tutkimuslääkkeen annon aikaan 97 % potilaista sai noradrenaliinia, 67 % vasopressiinia, 15 % fenyylifriiniä, 13 % adrenaliinia ja 2 % dopamiinia. Potilaista 83 % oli saanut vähintään kahta vasopressoria ja 47 % vähintään kolmea vasopressoria ennen tutkimuslääkkeen antoa. Potilaat eivät välttämättä saaneet muiden vasopressorien enimmäisannoksia satunnaistamisen aikaan. 227 potilasta 321:stä (71 %) sai lähtötilanteessa noradrenaliinin ekvivalentin annoksen (NED)  $< 0,5$  mikrog/kg/min, 73 potilasta (23 %) sai lähtötilanteessa noradrenaliinin ekvivalentin annoksen  $\geq 0,5$ – $< 1$  mikrog/kg/min ja 21 potilasta (6 %) sai suuria vasopressoriannoksia (noradrenaliinin ekvivalentti annos  $\geq 1,0$  mikrog/kg/min). GIAPREZA-valmisteeseen vaikuttamista muiden vasopressorien enimmäisannoksiin lisättyä ei tunneta.

Ensisijaisena päätetapahtumana oli niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat joko keskipaineen  $\geq 75$  mmHg tai  $\geq 10$  mmHg:n lisäyksen keskipaineessa ilman lähtötilanteen vasopressorihoidon suurentamista 3 tunnin kohdalla.

GIAPREZA-hoitoryhmään satunnaistetuista potilaista 70 % saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, kun vastaava osuus lumelääkettä saaneista potilaista oli 23 %;  $p < 0,0001$  (hoitovaikutus 47 %). Hoitovaikutus oli yhdenmukainen suuren riskin potilasjoukolla, jolla oli lähtötilanteessa matala keskipaine tai korkea APACHE II -pistemäärä. Nämä olivat osituksen muuttajat (taulukko 3).

**Taulukko 3: Ensisijaiset tehon päätemuuttajat: Keskipaineen vaste 3 tunnin kohdalla (mITT-populaatio ja alaryhmät)**

Alaryhmä	Lumelääkkeen vaste	GIAPREZA-valmisteeseen vaste
Kaikki potilaat	37/158 potilasta 23 %	114/163 potilasta 70 %
Lähtötilanteen keskipaine $< 65$ mmHg	10/50 potilasta 20 %	28/52 potilasta 54 %
Lähtötilanteen APACHE II -pisteet $> 30$	17/65 potilasta 26 %	38/58 potilasta 66 %

mITT = modifioitu hoitoaikainen mukainen tutkimuspopulaatio

GIAPREZA-hoitoa saaneissa ryhmässä mediaaniaika keskipaineen tavoitearvon saavuttamiseen oli 5 minuuttia. Keskipaineeseen kohdistuva vaikutus kesti vähintään hoidon ensimmäiset kolme tuntia. Mediaani GIAPREZA-annos oli 10 ng/kg/min 30 minuutin kohdalla. 114:stä kolmen tunnin kohdalla vasteen saaneesta vain kaksi (1,8 %) sai yli 80 ng/kg/min.

Kuolleisuus päivään 28 mennessä oli 46 % GIAPREZA-valmistetta saaneilla ja 54 % lumelääkettä saaneilla (riskisuhde 0,78; 95 %:n luottamusväli 0,57–1,07).

GIAPREZA-valmisteeseen vaikuttamista sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole varmistettu asianmukaisissa tutkimuksissa.

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset GIAPREZA-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hypotension hoidossa lapsilla, joiden verenpaine pysyy matalana neste- ja vasopressorihoidosta huolimatta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

GIAPREZA titrataan potilaskohtaisen hoitovaikutuksen mukaisesti. Angiotensiini II -pitoisuudet plasmassa arvioitiin lähtötilanteessa ja infuusion 3. tuntina keskeisessä faasin 3 tutkimuksessa.

### Jakautuminen

Spesifisiä tutkimuksia GIAPREZA-valmisteen jakautumisesta ei ole tehty.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Spesifisiä tutkimuksia GIAPREZA-valmisteen metaboliasta ja erittymisestä ei ole tehty. Laskimoon annetun angiotensiini II:n puoliintumisaika plasmassa on alle minuutti. Se metaboloituu terminaalisen pään pilkkoutumisen kautta (sekä amino- että karboksiterminaaleissa) useissa kudoksissa, kuten punasoluissa, plasmassa sekä monien tärkeimpien elimien (suolisto, munuaiset, maksa ja keuhkot) kudoksissa.

### Munuaisten vajaatoiminta

Angiotensiini II:n farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, koska munuaisten kautta tapahtuva metabolia tai erittyminen ei ole angiotensiini II:n pääasiallinen reitti.

### Maksan vajaatoiminta

Angiotensiini II:n farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä, koska maksan kautta tapahtuva metabolia tai erittyminen ei ole angiotensiini II:n pääasiallinen reitti.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Normotensiivisillä koirilla tehdyssä kardiovaskulaarista farmakologista turvallisuutta koskevassa tutkimuksessa GIAPREZA suurensi sydämen sykettä, systeemistä vaskulaarista resistenssiä, systolisen vasemman kammion painetta sekä pidensi PR-aikaa.

Vastasyntyneillä karitsoilla 48 tunnin ajan laskimoon jatkuvana infuusiona annetun angiotensiini II:n nominaaliset annokset 4, 12 ja 40 ng/kg/min olivat hyvin siedettyjä. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ei havaittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
Injektionesteisiin käytettävä vesi  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

GIAPREZA-valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti noradrenaliinin, adrenaliinin, vasopressiinin, terlipressiinin, dopamiinin ja/tai fenyyliefriinin kanssa.



### 6.3 Kesto aika

#### Avaamaton injektio pullo

3 vuotta

#### Laimennettu liuos

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käyttöaika väilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajalta huoneenlämmössä ja 2 – 8 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käyttöaika väilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja aika ei yleensä ole yli 24 tuntia 2 – 8 °C:ssa tai 25 °C:ssa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Käyttökuntoon laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

#### 1 ml:n injektio pullo

1 millilitra liuosta tyyppin I lasisessa injektio pullossa, jossa on alumiinisineti, tulppa (elastomeerinen) ja muovikorkki. Pakkauskoko: 1 tai 10 injektio pulloa pahvipakkauksessa.

2 millilitraa liuosta tyyppin I lasisessa injektio pullossa, jossa on alumiinisineti, tulppa (elastomeerinen) ja muovikorkki. Pakkauskoko: 1 injektio pullo pahvipakkauksessa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kerta-annos.

#### Ohjeet lääkkeen valmisteluun ennen antoa

1. Tarkasta kukin injektio pullo hiukkasten varalta ennen laimennusta.
2. Laimenna 1 tai 2 ml GIAPREZA-valmistetta 9 mg/ml (0,9-prosenttiseen) natriumkloridi-injektio liuokseen siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 5 000 ng/ml tai 10 000 ng/ml.
3. Laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä.
4. Hävitä injektio pullo ja käyttämättä jäänyt lääkevalmiste käytön jälkeen.

Laimennettu liuos voidaan säilyttää huoneenlämmössä tai jääkaapissa. Hävitä laimennettu liuos sen jälkeen, kun se on ollut huoneenlämmössä tai jääkaapissa 24 tuntia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1384/001  
EU/1/19/1384/002  
EU/1/19/1384/003

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. elokuuta 2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Alankomaat

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2. esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta voidaan tutkia Giapreza-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tarkemmin aikuisilla, joilla on septinen tai muu distributiivinen sokki, myyntiluvan haltijan on tehtävä satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus aikuisilla potilailla, joilla on vasodilatoiva sokki ja siihen liittyvä vaikea akuutti munuaisvaurio, joka edellyttää munuaiskorvaishoitoa, ja toimitettava tulokset tästä tutkimuksesta, jotta saadaan (1) tietoja valmisteen vaikutuksesta sairastuvuuteen ja elinperfuusioon riittävällä eurooppalaisten potilaiden edustuksella, (2) varmistus siitä, ettei kuolleisuuteen kohdistuvaa haitallista vaikutusta ole päivän 28 kohdalla, (3) lisää turvallisuustietoja iskemia- ja tromboemboliatapahtumista, jotka liittyvät valmisteen käyttöön, jotta voidaan kirjata yleinen kliininen vaikutelma hoitovasteesta.	Tutkimustulosten toimittaminen: 30. kesäkuuta 2024

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GIAPREZA 2,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
angiotensiini II

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra sisältää angiotensiini II -asetaattia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa angiotensiini II:ta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: mannitoli, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

10 injektiopulloa

2,5 mg/1 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kerta-annos

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon vasta laimennuksen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

Laimentamisen jälkeen käytettävä välittömästi.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1384/001  
EU/1/19/1384/002  
EU/1/19/1384/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

GIAPREZA 2,5 mg/ml steriili konsentraatti  
angiotensiini II

**2. ANTOTAPA**

i.v. vasta laimennuksen jälkeen

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2,5 mg/1 ml  
5,0 mg/2 ml

**6. MUUTA**

PAION Deutschland GmbH

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### GIAPREZA 2,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten angiotensiini II

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä GIAPREZA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan GIAPREZA-valmistetta
3. Miten GIAPREZA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GIAPREZA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä GIAPREZA on ja mihin sitä käytetään**

GIAPREZA-valmisteen vaikuttava aine on angiotensiini II, joka on elimistön normaalisti tuottama yhdiste. Se supistaa ja kaventaa verisuonia ja nostaa siten verenpainetta.

GIAPREZA-valmistetta käytetään ensihoidossa verenpaineen nostamiseksi normaalille tasolle aikuisilla potilailla, joilla on hyvin alhainen verenpaine ja joille ei saada hoitovastetta nesteetyksestä tai muista verenpainetta nostavista lääkkeistä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan GIAPREZA-valmistetta**

**Sinulle ei saa antaa GIAPREZA-valmistetta**

- jos olet allerginen angiotensiini II:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Lääkärille tai sairaanhoitajalle tulee kertoa ennen lääkkeen käyttöä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

GIAPREZA-valmistetta on testattu vain henkilöillä, joilla on septinen ja distributiivinen sokki. Sitä ei ole testattu muun tyyppisissä sokeissa.

Lääkärille tai sairaanhoitajalle tulee kertoa ennen GIAPREZA-valmisteen käyttöä, jos sinulla tai jollakin muulla perheestäsi on ollut veritulppia, sillä tämän lääkkeen käyttöön on liittynyt veritulppien muodostumista. Hoidon osana sinulle saatetaan antaa lääkettä veritulppien muodostumisen ehkäisemiseksi.

Kun sinulle annetaan GIAPREZA-valmistetta ensimmäisen kerran, verenpaineesi odotetaan nousevan. Sinua seurataan tarkasti, jotta verenpaine on varmasti oikealla tasolla.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos raajassasi ilmenee värimuutos (punoitusta tai

vaaleutta), kipua tai tunnottomuutta tai jos raajasi tuntuu kylmältä, sillä nämä voivat olla merkkejä siitä, että verihyytymä on tukkinut verenvirtauksen johonkin kehon osaasi.

### **Läkkäät potilaat**

GIAPREZA-valmistetta testattiin pienellä määrällä yli 75-vuotiaita potilaita. Yli 75-vuotiaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Lääkäri seuraa verenpainetta ja muuttaa annosta tarvittaessa.

### **Maksan tai munuaisten vajaatoiminta**

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Lääkäri seuraa verenpainetta ja muuttaa annosta tarvittaessa.

### **Lapset ja nuoret**

GIAPREZA-valmistetta ei saa käyttää alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla tai nuorilla, koska sitä ei ole tutkittu näissä ikäryhmissä.

### **Muut lääkevalmisteet ja GIAPREZA**

Lääkärille tulee kertoa, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Muutamit lääkkeet saattavat vaikuttaa GIAPREZA-valmisteen vaikutustapaan, kuten

- Angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät (verenpaineen laskemiseen käytettyjä lääkkeitä, joiden vaikuttavien aineiden nimet loppuvat yleensä päätteeseen -priili). ACEn estäjät saattavat voimistaa GIAPREZA-valmisteen vaikutusta.
- Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (verenpaineen laskemiseen käytettyjä lääkkeitä, joiden vaikuttavien aineiden nimet loppuvat yleensä päätteeseen -sartaani) saattavat heikentää GIAPREZA-valmisteen vaikutusta.

Lääkäri on saattanut jo antaa sinulle muita lääkkeitä verenpaineen nostamiseksi. GIAPREZA-valmisteen lisääminen näihin lääkkeisiin saattaa edellyttää muiden lääkkeiden annosten pienentämistä.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Lääkärille tulee kertoa ennen tämän lääkkeen antamista, jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista.

GIAPREZA-valmisteen käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoa. Tämän lääkkeen käyttöä raskauden aikana on vältettävä, jos mahdollista. Sinulle annetaan tätä lääkettä vain, jos mahdollinen hyöty on mahdollisia riskejä suurempi.

Ei tiedetä, erittyykö GIAPREZA rintamaitoon. Lääkärille tulee kertoa ennen tämän lääkkeen antamista, jos imetät.

Ei tiedetä, vaikuttaako GIAPREZA hedelmällisyyteen.

### **Natrium**

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 2,5 mg/1 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten GIAPREZA-valmistetta käytetään**

GIAPREZA-valmisteen antaa sinulle sairaalassa lääkäri tai sairaanhoitaja. Se laimennetaan ensin ja sitten määrätty annos minuuttia kohden annetaan tippana (infuusiona) laskimoon.

Annos määräytyy potilaan painon mukaan. GIAPREZA-valmisteen suositeltu aloitusannos on 20 nanogrammaa (ng) painokiloa kohti minuutissa. Aloitusannoksen jälkeen lääkäri säätää annosta jopa 5 minuutin välein, kunnes saavutat verenpaineen tavoitearvon. Lääkäri jatkaa hoitovasteesi arvioimista ja säätää annosta enintään 80 ng:aan painokiloa kohti minuutissa hoidon ensimmäisten kolmen tunnin aikana. Enimmäisannos hoidon ensimmäisten kolmen tunnin jälkeen on 40 ng

painokiloa kohti minuutissa.

GIAPREZA-valmistetta annetaan pienin annos, jolla saavutetaan tai ylläpidetään haluttu verenpaine. Tämän lääkkeen haittavaikutusten riskin minimoimiseksi GIAPREZA-valmisteen käyttö lopetetaan heti, kun tilasi paranee.

#### **Jos sinulle on annettu enemmän GIAPREZA-valmistetta kuin pitäisi**

GIAPREZA-valmisteen antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja, joten on epätodennäköistä, että sinulle annetaan virheellinen annos. Jos saat kuitenkin haittavaikutuksia tai luulet saaneesi liian paljon GIAPREZA-valmistetta, kerro siitä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle. Jos saat liikaa GIAPREZA-valmistetta, verenpaineesi saattaa nousta korkeaksi. Jos näin käy, sairaalan henkilökunta seuraa elintoimintojasi ja antaa tukihoidoa.

#### **GIAPREZA-hoidon lopettaminen**

Lääkäri pienentää GIAPREZA-annostasi vähitellen ajan kuluessa heti, kun verenpaineesi on noussut sopivalle tasolle. Jos GIAPREZA lopetetaan äkillisesti tai liian varhain, verenpaineesi saattaa laskea tai tilasi saattaa heikentyä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulle ilmaantuu**

- ihon tai raajan kipua, punoitusta tai vaaleutta, turvotusta tai viileyttä, sillä nämä voivat olla veritulpan oireita. Nämä tulpat voivat kulkeutua verisuonia pitkin keuhkoihin ja aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia. Jos huomaat jonkin näistä oireista, hakeudu heti lääkärin hoitoon. Tämän tyyppisiä oireita ilmenee yli yhdellä potilaalla 10:stä. Vaikkeivat kaikki nämä oireet johdakaan hengenvaarallisiin komplikaatioihin, sinun on viipymättä kerrottava niistä lääkärille.

Muita haittavaikutuksia:

**Hyvin yleiset** haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- liian korkea verenpaine

**Yleiset** haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- nopea sydämen syke
- huono verenkierto käsissä, jaloissa tai muissa kehon osissa, joka voi olla vakavaa ja aiheuttaa kudsvaurion.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. GIAPREZA-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektioapullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Laimennettu liuos on käytettävä välittömästi. Laimennetun liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia huoneenlämmössä ja 2 – 8 °C:ssa.

Älä käytä, jos havaitset näkyviä vaurion tai värjäytymisen merkkejä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä GIAPREZA sisältää

- Vaikuttava aine on angiotensiini II -asetatti. Yksi millilitra sisältää angiotensiini II -asetattia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa angiotensiini II:ta.
  - Yksi 1 ml:n injektio pullo infuusiokonsentraattia sisältää 2,5 mg angiotensiini II:ta.
  - Yksi 2 ml:n injektio pullo infuusiokonsentraattia sisältää 5 mg angiotensiini II:ta.
- Muut aineet ovat mannitoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi, jota on säädetty natriumhydroksidilla ja/tai kloorivetyhapolla (ks. kohdasta 2 kohta ”Natrium”).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

GIAPREZA on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti). Liuos on kirkas ja väritön liuos, eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

GIAPREZA toimitetaan pakkauksessa, jossa on 1 x 1 ml, 10 x1 ml tai 1 x 2 ml kertakäyttöinen injektio pullo. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

### Valmistaja

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Alankomaat

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	<b>Lietuva</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>България</b> PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Česká republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	<b>Magyarország</b> PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
<b>Danmark</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	<b>Malta</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

<b>Deutschland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Nederland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Eesti</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Norge</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
<b>Ελλάδα</b> Viatrix Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	<b>Österreich</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>España</b> Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U. Tel: + 34 900 102 712	<b>Polska</b> Mylan Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
<b>France</b> Viatrix Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	<b>Portugal</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Hrvatska</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>România</b> BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
<b>Ireland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Ísland</b> PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenská republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Italia</b> Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	<b>Suomi/Finland</b> PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Κύπρος</b> PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	<b>Sverige</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Annostus ja antotapa

GIAPREZA-valmistetta määräävällä lääkäriellä on oltava kokemusta sokin hoidosta, ja valmiste on tarkoitettu käytettäväksi akuuttihoito- ja sairaalaympäristössä.

GIAPREZA-valmistetta saa antaa vain jatkuvana infuusiona laskimoon hemodynamiikan ja kohde-elinperfuusion tarkassa seurannassa.



### Laimennusohjeet

1. Tarkasta kukin injektiopullo hiukkasten varalta ennen laimennusta.
2. Laimenna 1 tai 2 ml GIAPREZA-valmistetta 9 mg/ml (0,9-prosenttiseen) natriumkloridi-injektioliuokseen siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 5 000 ng/ml tai 10 000 ng/ml.
3. Laimennetun liuksen tulee olla kirkasta ja väritöntä.
4. Hävitä injektiopullo ja käyttämättä jäänyt lääkevalmiste käytön jälkeen.

Laimennettu liuos voidaan säilyttää huoneenlämmössä tai jääkaapissa. Hävitä laimennettu liuos sen jälkeen, kun se on ollut huoneenlämmössä tai jääkaapissa 24 tuntia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Anto

GIAPREZA-hoitoa aloitettaessa on tärkeää seurata tarkoin verenpaineen muutosta ja säätää annosta vastaavasti.

Kun infuusio on käynnissä, annosta voidaan titrata jopa 5 minuutin välein enintään 15 ng/kg/min kerralla tarvittaessa potilaan tilan ja valtimon keskipaineen tavoitearvon mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa joka neljännellä potilaalla ilmeni ohimenevää hypertensiota angiotensiini II:n aloitusannoksella 20 ng/kg/min (ks. kohta 4.8), mikä edellytti annoksen pienentämistä. Kriittisesti sairaiden potilaiden keskipaineen tavoitearvo on yleensä 65–75 mmHg. Hoidon ensimmäisen kolmen tunnin aikana annos ei saa olla yli 80 ng/kg/min. Ylläpitoannokset eivät saa olla yli 40 ng/kg/min. Jopa niin pieniä annoksia kuin 1,25 ng/kg/min voidaan käyttää.

On tärkeää, että GIAPREZA-valmistetta annetaan pienin mahdollinen annos, jolla saavutetaan tai ylläpidetään riittävä valtimopaine ja kudospesuusio (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa hoidon keston mediaani oli 48 tuntia (vaihteluväli: 3,5–168 tuntia).

Pitkittyneestä vasokonstriktiosta johtuvien haittatapahtumien riskin minimoimiseksi GIAPREZA-hoito on lopetettava heti, kun taustalla oleva sokki on lievittänyt riittävästi (ks. kohta 4.4 ja 4.8). Annosta pienennetään vähitellen enintään 15 ng/kg/min kerralla tarvittaessa verenpaineen mukaan niin, että vältetään äkillisestä lopettamisesta johtuva hypotensio (ks. kohta 4.4).

### Säilyttäminen

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Laimenna ennen käyttöä. Anna laimennettuna liuksena.