

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

GIAPREZA 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži angiotenzin II acetat ekvivalentan 2,5 mg angiotenzina II.

Jedna bočica od 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 2,5 mg angiotenzina II.

Jedna bočica od 2 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 5 mg angiotenzina II.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bistra i bezbojna otopina.

pH: od 5,0 do 6,0

Osmolalnost: od 130 do 170 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek GIAPREZA indiciran je za liječenje refraktorne hipotenzije u odraslih sa septičkim ili drugim distributivnim šokom koji ostaju hipotenzivni unatoč adekvatnoj restituciji volumena i primjeni katekolamina i drugih dostupnih liječenja vazopresorima (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek GIAPREZA treba propisati liječnik s iskustvom u liječenju šoka i namijenjen je za primjenu u akutnim i bolničkim uvjetima.

Doziranje

Preporučeno početno doziranje lijeka GIAPREZA iznosi 20 nanograma (ng)/kg u minuti putem kontinuirane intravenske infuzije.

Prije upotrebe lijek GIAPREZA se mora razrijediti u otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Jedan ili dva mililitra lijeka GIAPREZA mora se razrijediti u otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju radi postizanja konačne koncentracije od 5000 ng/ml ili 10 000 ng/ml (vidjeti tablicu 1).

Tablica 1: Priprema razrijeđene otopine

Tekućina ograničena?	Jačina bočice	Količina za izvlačenje (ml)	Veličina vrećice za infuziju (ml)	Konačna koncentracija (ng/ml)
Ne	2,5 mg/ml	1	500	5000
Da	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Na početku terapije lijekom GIAPREZA važno je pažljivo pratiti promjene krvnog tlaka i u skladu s time prilagoditi doziranje.

Nakon što se postavi infuzija, doza se može titrirati s učestalošću od svakih 5 minuta u koracima do 15 ng/kg u minuti, prema potrebi, ovisno o stanju bolesnika i ciljnoj srednjoj vrijednosti arterijskog tlaka. U kliničkim ispitivanjima, otprilike jedan od četiri bolesnika razvio je prolaznu hipertenziju pri početnoj dozi angiotenzina II od 20 ng/kg u minuti (vidjeti dio 4.8), zbog čega je bila potrebna titracija na nižu dozu. Uobičajena ciljna srednja vrijednost arterijskog tlaka u teško oboljelih bolesnika iznosi 65 – 75 mmHg. Nemojte premašiti dozu od 80 ng/kg u minuti tijekom prva 3 sata liječenja. Doze održavanja ne smiju premašivati 40 ng/kg u minuti. Mogu se primjenjivati male doze od 1,25 ng/kg u minuti.

Važno je primijeniti lijek GIAPREZA u najnižoj kompatibilnoj dozi kako bi se postigao ili održao odgovarajući arterijski krvni tlak i perfuzija tkiva (vidjeti dio 4.4). Medijan trajanja liječenja u kliničkim ispitivanjima bio je 48 sati (raspon: od 3,5 do 168 sati).

Kako bi se minimizirao rizik od štetnih događaja nastalih zbog produžene vazokonstrikcije, liječenje lijekom GIAPREZA treba prekinuti kada se osnovni šok dostatno poboljša (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Prema potrebi, postupno smanjujte dozu u koracima do najviše 15 ng/kg u minuti na temelju krvnog tlaka, kako bi se izbjegla hipotenzija zbog naglog prekida primjene (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Podatci o djelotvornosti i sigurnosti lijeka GIAPREZA u bolesnika starijih od 75 godina su ograničeni. Nije potrebna posebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 75 godina. Kada je riječ o ostalim dobnim skupinama, važno je pažljivo pratiti promjene krvnog tlaka i u skladu s time prilagoditi doziranje.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

U bolesnika s insuficijencijom bubrega ili oštećenjem funkcije jetre nije potrebna posebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Kao i u ostalim populacijama bolesnika, važno je pažljivo pratiti promjene krvnog tlaka i u skladu s time prilagoditi doziranje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka GIAPREZA u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

GIAPREZA se smije primjenjivati samo kontinuiranom intravenskom infuzijom uz pomno praćenje hemodinamike i perfuzije ciljnih organa.

Namijenjeno za intravensku primjenu isključivo nakon razrjeđivanja. Preporučuje se primjenjivati lijek GIAPREZA putem centralne venske linije.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kliničko iskustvo s lijekom GIAPREZA ograničeno je na septički ili drugi distributivni šok. Primjena lijeka GIAPREZA ne preporučuje se za druge vrste šoka (npr. kardiogeni šok itd.) jer su bolesnici s nedistributivnim šokom isključeni iz kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 5.1).

Tromboembolijski događaji

U kliničkim su ispitivanjima pri primjeni angiotenzina II zabilježeni tromboembolijski događaji. Najveća neravnoteža u usporedbi s placebom bila je u venskoj tromboemboliji (6,1 % naspram 0 %) (vidjeti dio 4.8). Potrebno je primjenjivati istodobnu profilaksu venske tromboembolije (VTE), osim ako je kontraindicirana tijekom liječenja lijekom GIAPREZA. Može se razmotriti primjena nefarmakološke profilakse VTE-a u slučajevima kada je farmakološka profilaksa kontraindicirana.

Periferna ishemija

Pri primjeni angiotenzina II zabilježena je periferna ishemija (vidjeti dio 4.8). Važno je primijeniti lijek GIAPREZA u najnižoj kompatibilnoj dozi kako bi se postigla ili održala odgovarajuća srednja vrijednost arterijskog krvnog tlaka i perfuzija tkiva.

Prekid liječenja

Lijek GIAPREZA treba postupno smanjivati jer bolesnici mogu razviti hipotenziju ili pogoršanje osnovne dijagnoze šoka pri naglom ili preranom prekidu liječenja.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 2,5 mg/ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. S lijekom GIAPREZA nisu provedena *in vitro* ispitivanja metabolizma.

Istodobna primjena lijeka GIAPREZA i drugih vazopresora može imati aditivan učinak na srednju vrijednost arterijskog tlaka. Dodavanje lijeka GIAPREZA može zahtijevati smanjenje doza drugih vazopresora.

Bolesnici koji su nedavno primili inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) mogu biti osjetljiviji na djelovanje lijeka GIAPREZA s povećanim odgovorom. Bolesnici koji su nedavno primili blokatore receptora angiotenzina II (ARB) mogu biti manje osjetljivi na djelovanje lijeka GIAPREZA sa smanjenim odgovorom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Količina podataka o primjeni angiotenzina II u trudnica je ograničena. Ispitivanja na životinjama u pogledu reproduktivne toksičnosti nedostatna su. Ako je moguće, treba izbjegavati uporabu tijekom trudnoće, a moguću korist za bolesnicu treba usporediti s mogućim rizikom za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se angiotenzin II ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom GIAPREZA.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućim učincima na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opisane u ovom dijelu utvrđene su u ključnom kliničkom ispitivanju (N = 163 osobe liječene lijekom GIAPREZA). Najčešće nuspojave koje su zabilježene češće u skupini koja je primala lijek GIAPREZA bile su tromboembolijski događaji (12,9 % naspram 5,1 %) i prolazna hipertenzija.

Tablični popis nuspojava

U tablici 2. navedene su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u ukupnoj populaciji u kojoj je ispitivana sigurnost primjene lijeka GIAPREZA, prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti određene su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 2: Učestalost nuspojava

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često
Srčani poremećaji		Tahikardija
Krvožilni poremećaji	Tromboembolijski događaji ^a Prolazna hipertenzija ^b	Periferna ishemija

^a Skupni naziv koji obuhvaća arterijske i venske trombotske događaje

^b Definirano kao povećanje srednje vrijednosti arterijskog tlaka > 100 mmHg

Opis odabranih nuspojava

Prolazna hipertenzija

Ukupno 37 bolesnika (23 %) razvilo je prolaznu hipertenziju uz početnu dozu angiotenzina II od 20 ng/kg/min. Prolazna hipertenzija može se odmah ublažiti smanjenjem doze (vidjeti dio 4.2).

Tromboembolijski događaji

U ispitivanju faze 3 (ATHOS-3) venske i arterijske tromboembolijske događaje imalo je više bolesnika u skupini koja je primala lijek GIAPREZA (21 [12,9 %]) nego u skupini koja je primala placebo (8 [5,1 %]). Glavna neravnoteža odgovarala je venskoj tromboemboliji (10 [6,1 %] naspram 0 [0 %]). Od toga se u 7 slučajeva radilo o dubokoj venskoj trombozi. U dva (1,2 %) bolesnika u skupini koja je primala lijek GIAPREZA došlo je do tromboembolijskog događaja sa smrtnim ishodom, dok se to nije dogodilo ni u jednog bolesnika iz skupine koja je primala placebo. Potrebno je primjenjivati istodobnu profilaksu venske tromboembolije, osim ako je kontraindicirana tijekom liječenja lijekom GIAPREZA (vidjeti dio 4.4).

Periferna ishemija

Perifernu ishemiju razvilo je više bolesnika u skupini koja je primala lijek GIAPREZA (7 [4,3 %]) nego u skupini koja je primala placebo (4 [2,5 %]). Među njima se 5 slučajeva (3,1 %) u skupini koja je primala lijek

GIAPREZA i 3 slučaja (1,9%) u skupini koja je primala placebo smatralo ozbiljnima. Kao rezultat toga, u svakoj je skupini jedan bolesnik prekinuo liječenje. Periferna ishemija može biti posljedica mehanizma djelovanja lijeka GIAPREZA. Važno je primijeniti lijek GIAPREZA u najnižoj kompatibilnoj dozi kako bi se postigla ili održala odgovarajuća srednja vrijednost arterijskog krvnog tlaka i perfuzija tkiva. Kako bi se minimizirali štetni događaji nastali zbog produžene vazokonstrikcije, liječenje treba prekinuti čim se osnovni šok dostatno poboljša (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Predoziranje može rezultirati teškom hipertenzijom. Indicirano liječenje predoziranja angiotenzinom II jest postupno smanjivanje doze liječenja, pažljivo promatranje i uvođenje odgovarajućih potpornih mjera. Očekuje se da će hipertenzivni učinci biti kratki jer je poluvijek angiotenzina II kraći od jedne minute.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na srce, ostali srčani stimulatori, ATK oznaka: C01CX09

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Angiotenzin II povisuje krvni tlak vazokonstrikcijom; povećano oslobađanje aldosterona izravnim djelovanjem angiotenzina II na stijenku krvne žile posredovano je vezanjem na tip 1 receptora za angiotenzin II koji je vezan s G-proteinom na stanicama glatkih mišića krvnih žila, što stimulira fosforilaciju miozina ovisnu o Ca^{2+} /kaldmodulinu i izaziva kontrakciju glatkih mišića.

GIAPREZA se titrira do učinka za svakog pojedinog bolesnika. U ispitivanju ATHOS-3 medijan vremena do povišenja krvnog tlaka bio je približno 5 minuta. Učinak na krvni tlak održi se najmanje prva tri sata kontinuirane intravenske infuzije. Zbog kratkog poluvijeka lijeka GIAPREZA (manje od jedne minute), nagli prekid primjene angiotenzina može dovesti do ponovne pojave hipotenzije (vidjeti dio 4.4). Stoga, kada se osnovni šok dovoljno poboljša, preporučuje se polako titrirati na nižu dozu postupnim koracima od najviše 15 ng/kg po minuti, prema potrebi, na temelju krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje angiotenzina II za liječenje šoka s velikim minutnim volumenom pod nazivom ATHOS-3 (engl. *Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock*) bilo je randomizirano, placebo kontrolirano, dvostruko slijepo, međunarodno multicentrično ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti faze 3 u kojem je 321 odrasla osoba sa septičkim ili drugim distributivnim šokom, koje su ostale hipotenzivne unatoč terapiji tekućinom i vazopresorom, randomizirana u omjeru 1:1 na lijek GIAPREZA ili placebo. Doze lijeka GIAPREZA ili placeba titrirane su do ciljane srednje vrijednosti arterijskog tlaka (engl. *mean arterial pressure*, MAP) od ≥ 75 mmHg tijekom prva 3 sata liječenja, dok su doze drugih vazopresora održavane na jednakoj razini. Od 3. do 48. sata, GIAPREZA ili placebo titrirani su kako bi se srednja vrijednost arterijskog tlaka održala između 65 i 70 mmHg uz istodobno smanjenje doza drugih vazopresora.

Kako bi bili uključeni u ispitivanje, bolesnici su trebali imati kliničke značajke šoka s velikim minutnim volumenom (engl. *high-output shock*) definiranog kao srčani indeks $> 2,3$ l/min/m² ili zbroj zasićenosti centralne venske krvi kisikom > 70 % s centralnim venskim tlakom > 8 mmHg. Također je bilo potrebno da bolesnici imaju katekolaminsku refraktornu hipotenziju definiranu kao hipotenziju koja zahtijeva ukupni zbroj doza vazopresora od $> 0,2$ µg/kg/min tijekom 6 do 48 sati radi održavanja srednje vrijednosti arterijskog tlaka između 55 i 70 mmHg, da su primili najmanje 25 ml/kg kristaloidnog ili koloidnog ekvivalenta tijekom

prethodnog 24-satnog razdoblja i odgovarajuću nadoknadu volumena po mišljenju nadležnog liječnika.

Od 321 bolesnika liječenog u ispitivanju faze 3, 195 bolesnika bili su muškarci (60,7 %), 257 (80 %) bolesnika bili su bijelci, 33 (10 %) crnci, a 31 (10 %) ostali. Medijan dobi bio je 64 godine (raspon: 22-89 godina). Bolesnici kojima su bile potrebne visoke doze steroida, bolesnici s anamnezom astme ili bronhospazma koji nisu bili mehanički ventilirani i bolesnici s Raynaudovim sindromom bili su isključeni. Bolesnici s aktivnim krvarenjem, mezenteričnom ishemijom, zatajenjem jetre i rezultatom modela za završni stadij bolesti bubrega (engl. *Model for End-stage Liver Disease*, MELD) ≥ 30 , rezultatom bodovnog sustava za procjenu zatajenja organa, kardiovaskularna komponenta (engl. *Sequential Organ Failure Assessment*, SOFA) ≤ 3 i bolesnici s opsežnim opeklinama također su bili isključeni. Septički šok imalo je 91 % ispitanika; preostali ispitanici imali su druge oblike distributivnog šoka, kao što je neurogeni šok. Bolesnici s kardiogenim šokom bili su isključeni (vidjeti dio 4.4).

U vrijeme primjene ispitivanog lijeka, 97 % ispitanika primalo je norepinefrin, 67 % vazopresin, 15 % fenilefrin, 13 % epinefrin i 2 % dopamin. Prije primjene ispitivanog lijeka, 83 % ispitanika primilo je dva ili više vazopresora, a 47 % tri ili više vazopresora. Bolesnici nisu nužno primali maksimalne doze drugih vazopresora u vrijeme randomizacije. Od 321 bolesnika, 227 (71 %) primalo je početnu dozu ekvivalentnu norepinefrinu (engl. *norepinephrine equivalent dose*, NED) od $< 0,5 \mu\text{g/kg/min}$, 73 bolesnika (23 %) primalo je početnu NED vrijednost od $\geq 0,5$ do $< 1 \mu\text{g/kg/min}$ i 21 (6 %) bolesnik primao je visoke doze vazopresora (NED $\geq 1,0 \mu\text{g/kg/min}$). Nije poznat učinak lijeka GIAPREZA kada se doda maksimalnim dozama drugih vazopresora.

Mjera primarnog ishoda bila je postotak ispitanika koji su postigli MAP ≥ 75 mmHg ili povećanje MAP-a od ≥ 10 mmHg bez povećanja osnovne terapije vazopresorom za 3 sata.

Mjera primarnog ishoda postignuta je u 70 % bolesnika randomiziranih za lijek GIAPREZA u usporedbi s 23 % ispitanika koji su primali placebo; $p < 0,0001$ (učinak liječenja od 47 %). Učinak liječenja bio je dosljedan u podskupinama bolesnika visokog rizika s niskim početnim MAP-om ili visokim APACHE II rezultatom, što su bile varijable stratifikacije (tablica 3).

Tablica 3: Mjere primarnih ishoda djelotvornosti: MAP odgovor u 3. satu (mITT populacija i podskupine)

Podskupina	Stopa odgovora na placebo	Stopa odgovora na lijek GIAPREZA
Svi bolesnici	37/158 bolesnika 23 %	114/163 bolesnika 70 %
Početna vrijednost MAP < 65 mmHg	10/50 bolesnika 20 %	28/52 bolesnika 54 %
Početna vrijednost APACHE II > 30	17/65 bolesnika 26 %	38/58 bolesnika 66 %

mITT = modificirana populacija planirana za liječenje

U skupini liječenoj lijekom GIAPREZA, medijan vremena za postizanje ciljne mjere ishoda za MAP bio je 5 minuta. Učinak na MAP održan je barem prva tri sata liječenja. Medijan doze lijeka GIAPREZA bio je 10 ng/kg/min u 30 minuta. Od 114 ispitanika s odgovorom u 3. satu, samo (1,8 %) ispitanika primila su više od 80 ng/kg/min.

Smrtnost do 28. dana bila je 46 % pri liječenju lijekom GIAPREZA i 54 % pri liječenju placebo (omjer hazarda 0,78; 95 %-tni interval pouzdanosti 0,57-1,07).

Učinak lijeka GIAPREZA na morbiditet i smrtnost nije utvrđen u odgovarajućim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka GIAPREZA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju hipotenzije u djece koja ostaju hipotenzivna unatoč

terapiji tekućinom i vazopresorom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

GIAPREZA se titrira do učinka za svakog pojedinog bolesnika. Razine angiotenzina II u plazmi procijenjene su na početku i u 3. satu infuzije u ključnom ispitivanju faze 3.

Distribucija

Nisu provedena posebna ispitivanja koja bi istražila distribuciju lijeka GIAPREZA.

Biotransformacija i eliminacija

Nisu provedena posebna ispitivanja koja bi istražila metabolizam i izlučivanje lijeka GIAPREZA. Poluvijek angiotenzina II u plazmi primijenjenog intravenski kraći je od jedne minute. Metabolizira se cijepanjem na terminalnom kraju (i amino i karboksi terminalnom kraju) u različitim tkivima, uključujući eritrocite, plazmu i mnoge glavne organe (odnosno crijeva, bubrege, jetru i pluća).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja u svrhu istraživanja farmakokinetike angiotenzina II u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega jer bubrezi nisu glavni organ za metabolizam ili izlučivanje angiotenzina II.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u svrhu istraživanja farmakokinetike angiotenzina II u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre jer jetra nije glavni organ za metabolizam ili izlučivanje angiotenzina II.

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

U farmakološkom ispitivanju kardiovaskularne sigurnosti primjene provedenom na normotenzivnim psima, GIAPREZA je izazvala ubrzan rad srca, povišen sistemski vaskularni otpor, sistolički tlak lijeve klijetke i dijastolički tlak lijeve klijetke te produljenje PR intervala.

Tijekom 48-satne kontinuirane intravenske primjene angiotenzina II u neonatalne janjadi, pokazala se dobra podnošljivost stopa nominalnih doza od 4, 12 i 40 ng/kg/min. Nisu zabilježeni štetni učinci povezani s liječenjem.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)
kloridna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

GIAPREZA se može primijeniti zajedno s norepinefrinom, epinefrinom, vazopresinom, terlipresinom, dopaminom i/ili fenilefrinom.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Razrijeđena otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u uporabi utvrđena je tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi i pri 2 °C – 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah upotrijebiti. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri 2 °C – 8 °C ili 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon razrijeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 1 ml

Bočica od stakla tipa I s 1 ml otopine, zatvorena aluminijskim prstenom, čepom (elastomernim) i plastičnom kapicom. Veličina pakiranja od 1 ili 10 bočica po kutiji.

Bočica od 2 ml

Bočica od stakla tipa I s 2 ml otopine, zatvorena aluminijskim prstenom, čepom (elastomernim) i plastičnom kapicom. Veličina pakiranja od 1 bočice po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednu dozu.

Upute za pripremu lijeka prije primjene

1. Prije razrijeđivanja provjerite svaku bočicu radi krutih čestica.
2. Razrijedite 1 ili 2 ml lijeka GIAPREZA u otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju radi postizanja konačne koncentracije od 5000 ng/ml ili 10 000 ng/ml.
3. Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna.
4. Bočicu i sve neiskorištene dijelove lijeka bacite nakon uporabe.

Razrijeđena otopina može se čuvati na sobnoj temperaturi ili u hladnjaku. Bacite pripremljenu otopinu nakon 24 sata čuvanja na sobnoj temperaturi ili u hladnjaku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
<p>Ispitivanje djelotvornosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno istražila djelotvornost i sigurnost lijeka Giapreza u liječenju refraktorne hipotenzije u odraslih osoba sa septičkim ili drugim distributivnim šokom, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate randomiziranog, dvostruko slijepog placebo kontroliranog multicentričnog ispitivanja u odraslih bolesnika s vazodilatatornim šokom i povezanom teškom akutnom ozljedom bubrega koja zahtijeva nadomjesnu terapiju bubrega, koje će osigurati sljedeće: (1) podatke o učinku lijeka na morbiditet i perfuziju organa s odgovarajućom zastupljenošću europskih bolesnika, (2) potvrdu da nema štetnog učinka na smrtnost do 28. dana, (3) dodatne podatke o sigurnosti u vezi s ishemijom i tromboembolijskim događajima povezanima s upotrebom lijeka i kako bi se zabilježio klinički opći dojam odgovora na liječenje.</p>	<p>Podnošenje rezultata ispitivanja: 30. lipnja 2024.</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

GIAPREZA 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
angiotenzin II

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 2,5 mg angiotenzina II (u obliku acetata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, voda za injekcije, natrijev hidroksid, kloridna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica
2,5 mg/1 ml
5,0 mg/2 ml

10 bočica
2,5 mg/1 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za 1 dozu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena isključivo nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:
Nakon razrjeđivanja odmah upotrijebiti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Bacite neiskorišteni sadržaj.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GIAPREZA 2,5 mg/ml sterilni koncentrat
angiotenzin II

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena isključivo nakon razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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

6. DRUGO

PAION Deutschland GmbH

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

GIAPREZA 2,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju angiotenzin II

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je GIAPREZA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek GIAPREZA
3. Kako se primjenjuje GIAPREZA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek GIAPREZA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je GIAPREZA i za što se koristi

GIAPREZA sadrži djelatnu tvar angiotenzin II, spoj koji obično proizvodi tijelo. Lijek ima učinak stezanja i sužavanja krvnih žila, čime se povećava krvni tlak.

GIAPREZA se koristi u hitnim slučajevima kako bi se krvni tlak povisio do normalne razine u odraslih bolesnika s ozbiljno niskim krvnim tlakom koji ne reagiraju na tekućine ili druge lijekove koji povisuju krvni tlak.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek GIAPREZA

Ne smijete primiti lijek GIAPREZA:

- ako ste alergični na angiotenzin II ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako se bilo što od prethodno navedenog odnosi na Vas, morate to reći liječniku ili medicinskoj sestri prije primjene ovog lijeka.

Upozorenja i mjere opreza

Lijek GIAPREZA ispitan je samo u osoba sa septičkim i distributivnim šokom. Nije ispitan pri drugim vrstama šoka.

Liječniku ili medicinskoj sestri treba reći prije primjene lijeka GIAPREZA ako ste Vi ili netko drugi u Vašoj obitelji imali krvne ugruške, jer je ovaj lijek povezan sa stvaranjem krvnih ugrušaka. Kao dio liječenja, može Vam se dati lijek za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka.

Kada prvi put primite lijek GIAPREZA, očekuje se da će Vam se krvni tlak povećati. Bit ćete pomno nadzirani kako bi se osiguralo da je Vaš krvni tlak na odgovarajućoj razini.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako opazite promjenu boje (crvenilo ili bljedilo), osjetite bol, utrnulost u nekom od udova ili ako Vam je neki od udova hladan na dodir, jer to mogu biti znakovi da je krvni ugrušak blokirao dotok krvi u dio tijela.

Starije osobe

Lijek GIAPREZA ispitan je u malog broja bolesnika starijih od 75 godina. U bolesnika starijih od 75 godina nije potrebno prilagoditi dozu. Liječnik će pratiti Vaš krvni tlak i prema potrebi prilagoditi dozu.

Oštećenje jetre ili bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega nije potrebno prilagoditi dozu. Liječnik će pratiti Vaš krvni tlak i prema potrebi prilagoditi dozu.

Djeca i adolescenti

Lijek GIAPREZA ne smije se primjenjivati u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina jer nije ispitan u tim dobnim skupinama.

Drugi lijekovi i GIAPREZA

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Brojni lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka GIAPREZA, kao što su:

- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) (lijekovi koji se koriste za snižavanje krvnog tlaka, s djelatnim tvarima čiji naziv obično završava s -pril). ACE inhibitori mogu pojačati učinak lijeka GIAPREZA.
- blokatori receptora angiotenzina II (lijekovi koji se koriste za snižavanje krvnog tlaka, s djelatnim tvarima čiji nazivi obično završavaju na -sartan) mogu smanjiti učinak lijeka GIAPREZA.

Liječnik Vam je možda već propisao druge lijekove za povećanje krvnog tlaka. Dodavanje lijeka GIAPREZA tim lijekovima može zahtijevati smanjenje doza drugih lijekova.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Prije nego što primite ovaj lijek, svojem liječniku trebate reći ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

O učincima lijeka GIAPREZA tijekom trudnoće postoje ograničeni podatci. Ako je moguće, upotrebu ovog lijeka tijekom trudnoće treba izbjegavati. Ovaj lijek primit ćete samo ako je moguća korist veća od mogućih rizika.

Nije poznato izlučuje li se GIAPREZA u majčino mlijeko. Prije nego što primite ovaj lijek, svojeg liječnika trebate obavijestiti ako dojite.

Nije poznato utječe li GIAPREZA na plodnost.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 2,5 mg/1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek GIAPREZA

Lijek GIAPREZA dat će Vam liječnik ili medicinska sestra u bolnici. Najprije se razrijedi i zatim daje kao infuzija (ukapavanje) u venu, čime se svake minute primjenjuje određena doza.

Doza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Preporučena početna brzina primjene lijeka GIAPREZA iznosi 20 nanograma (ng) po kilogramu Vaše tjelesne težine u minuti. Nakon početne doze, liječnik će prilagođavati doziranje čak do učestalosti od svakih 5 minuta sve dok se ne postigne ciljani krvni tlak. Liječnik će nastaviti procjenjivati Vašu reakciju i u skladu s tim prilagođavati dozu do maksimalno 80 ng po kilogramu svake minute tijekom prva 3 sata liječenja. Maksimalna doza nakon prva 3 sata bit će 40 ng po kilogramu svake minute.

Lijek GIAPREZA primit ćete u najnižoj dozi koja Vam pomaže da dosegnete ili održavate svoju razinu krvnog tlaka. Kako bi se smanjio rizik od nuspojava ovog lijeka, prekinut će se primjena lijeka GIAPREZA čim Vam se stanje poboljša.

Ako ste primili više lijeka GIAPREZA nego što ste trebali

Lijek GIAPREZA dat će Vam liječnik ili medicinska sestra, tako da je malo vjerojatno da ćete dobiti pogrešnu dozu. Međutim, ako imate nuspojave ili mislite da ste dobili previše lijeka GIAPREZA, odmah to javite svom liječniku ili medicinskoj sestri. Ako primite previše lijeka GIAPREZA, može doći do povišenog krvnog tlaka. Ako se to dogodi, bolničko osoblje pratit će Vaše vitalne znakove i pružiti potpurnu skrb.

Prekid terapije lijekom GIAPREZA

Vaš liječnik postupno će tijekom vremena smanjivati količinu lijeka GIAPREZA koju primete nakon što se Vaš krvni tlak poveća na odgovarajuće razine. Ako se primjena lijeka GIAPREZA naglo prekine ili prerano zaustavi, može doći do smanjenja krvnog tlaka ili do pogoršanja stanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako opazite sljedeće:

- bol, crvenilo ili blijedu boju, oteklinu ili hladnoću na dodir kože ili udova, jer to mogu biti simptomi krvnog ugruška u jednoj od vena. Ti ugrušci mogu doprijeti kroz krvne žile u pluća uzrokujući bol u prsnoj koži i otežano disanje. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, odmah potražite savjet liječnika. Ti se simptomi pojave u više od 1 na svakih 10 bolesnika. Iako svi ovi simptomi ne dovode do komplikacija koje ugrožavaju život, o njima treba odmah obavijestiti liječnika.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- previše visok krvni tlak

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- brzi otkucaji srca
- loša cirkulacija u rukama, stopalima ili drugim područjima tijela koja može biti teška i uzrokovati oštećenje tkiva

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#) Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek GIAPREZA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici nakon oznake „EXP” (rok valjanosti). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Razrijeđena otopina mora se upotrijebiti odmah. Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni utvrđena je za razdoblje od 24 sata pri sobnoj temperaturi i 2 °C - 8 °C.

Nemojte upotrijebiti ako primijetite bilo kakve znakove vidljivih oštećenja ili promjene boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GIAPREZA sadrži

- Djelatna tvar je angiotenzin II acetat. Jedan ml sadrži angiotenzin II acetat ekvivalentan 2,5 mg angiotenzina II.
 - Jedna bočica od 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 2,5 mg angiotenzina II.
 - Jedna bočica od 2 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 5 mg angiotenzina II.
- Drugi sastojci su manitol i voda za injekcije podešeni natrijevim hidroksidom i/ili kloridnom kiselinom (pogledajte dio 2. pod „Natrij”).

Kako GIAPREZA izgleda i sadržaj pakiranja

GIAPREZA se dobiva u obliku koncentrata za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat). Otopina je bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica.

GIAPREZA se isporučuje u kutiji kao bočica za jednokratnu upotrebu od 1 x 1 ml, 10 x 1 ml ili 1 x 2 ml. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

Proizvođač

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doziranje i način primjene

Lijek GIAPREZA treba propisati liječnik s iskustvom u liječenju šoka, a namijenjen je za primjenu u akutnim i bolničkim uvjetima.

GIAPREZA se smije primjenjivati samo kontinuiranom intravenskom infuzijom uz pomno praćenje hemodinamike i perfuzije ciljnih organa.

Upute za razrjeđivanje

1. Prije razrjeđivanja provjerite svaku bočicu radi krutih čestica.
2. Razrijedite 1 ili 2 ml lijeka GIAPREZA u otopini natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju radi postizanja konačne koncentracije od 5000 ng/ml ili 10 000 ng/ml.
3. Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna.
4. Bočicu i sve neiskorištene dijelove lijeka bacite nakon uporabe.

Razrijeđena otopina može se čuvati na sobnoj temperaturi ili u hladnjaku. Bacite pripremljenu otopinu nakon 24 sata čuvanja na sobnoj temperaturi ili u hladnjaku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Primjena

Na početku terapije lijekom GIAPREZA, važno je pažljivo pratiti promjene krvnog tlaka i u skladu s time prilagoditi doziranje.

Nakon što se postavi infuzija, doza se može titrirati s učestalošću od svakih 5 minuta u koracima do 15 ng/kg u minuti, prema potrebi, ovisno o stanju bolesnika i ciljnoj srednjoj vrijednosti arterijskog tlaka. U kliničkim ispitivanjima, otprilike jedan od četiri bolesnika razvio je prolaznu hipertenziju pri početnoj dozi angiotenzina II od 20 ng/kg/min (vidjeti dio 4.8), zbog čega je bila potrebna titracija na nižu dozu. Uobičajena ciljna srednja vrijednost arterijskog tlaka u teško oboljelih bolesnika iznosi 65 - 75 mmHg. Nemojte premašiti dozu od 80 ng/kg u minuti tijekom prva 3 sata liječenja. Doze održavanja ne smiju premašivati 40 ng/kg u minuti. Mogu se primjenjivati male doze od 1,25 ng/kg u minuti.

Važno je primijeniti lijek GIAPREZA u najnižoj kompatibilnoj dozi kako bi se postigao ili održao odgovarajući arterijski krvni tlak i perfuzija tkiva (vidjeti dio 4.4). Medijan trajanja liječenja u kliničkim ispitivanjima bio je 48 sati (raspon: od 3,5 do 168 sati).

Kako bi se minimizirao rizik od štetnih događaja nastalih zbog produžene vazokonstrukcije, liječenje lijekom GIAPREZA treba prekinuti kada se osnovni šok dostatno poboljša (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Postupno smanjujte dozu u koracima od najviše 15 ng/kg u minuti, prema potrebi, na temelju krvnog tlaka, kako bi se izbjegla hipotenzija zbog naglog prekida (vidjeti dio 4.4).

Uvjeti čuvanja

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Razrijedite prije uporabe. Primijenite kao razrijeđenu otopinu.