VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Giapreza 2,5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur angíótensín II asetat sem jafngildir 2,5 mg af angíótensíni II.

Eitt hettuglas með 1 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 2,5 mg af angíótensíni II.

Eitt hettuglas með 2 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 5 mg af angíótensíni II.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni). Tær og litlaus lausn.
pH: 5,0 til 6,0
Osmólalstyrkur: 130 til 170 mOsm/kg

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Giapreza er ætlað til meðferðar við þrálátum lágþrýstingi hjá fullorðnum sem eru með sýklasóttarlost eða annars konar blóðrásarbilunarlost (distributive shock), sem eru áfram með lágþrýsting þrátt fyrir fullnægjandi rúmmálsaukningu og notkun katekólamína og annarra fáanlegra æðaþrengjandi lyfja (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Giapreza skal ávísað af lækni sem hefur reynslu af meðferð losts og það er ætlað til notkunar við bráðaaðstæður á sjúkrahúsi.

<u>Skammtar</u>

Ráðlagður upphafsskammtur af Giapreza er 20 nanógrömm (ng)/kg á mínútu gefinn með samfelldri innrennslisgjöf í bláæð.

Þegar byrjað er að gefa lyfið er mikilvægt að hafa náið eftirlit með blóðþrýstingssvörun og aðlaga skammtinn í samræmi við hana. Nota skal forvarnarmeðferð gegn bláæðasegareki samhliða, nema um frábendingu sé að ræða meðan á meðferð með Giapreza stendur (sjá kafla 4.4).

Þegar innrennslisgjöf hefur verið hafin má breyta skammtinum svo oft sem á 5 mínútna fresti í skrefum sem eru allt að 15 ng/kg á mínútu, eftir því sem þörf er á, samkvæmt ástandi sjúklingsins og þeim meðalþrýstingi í slagæðum sem markmiðið er að ná. Í klínískum rannsóknum fékk um það bil einn af hverjum fjórum sjúklingum tímabundinn háþrýsting af upphafsskammtinum 20 ng/kg á mínútu af angíótensíni II (sjá kafla 4.8) og þurfti því að minnka skammtinn. Hjá lífshættulega veikum sjúklingum er markmiðið yfirleitt að ná meðalþrýstingi í slagæðum í 65 - 75 mmHg. Ekki má gefa meira en 80 ng/kg á mínútu á fyrstu 3 klukkustundum meðferðar. Viðhaldsskammtar eiga ekki að vera stærri en 40 ng/kg á

mínútu. Nota má svo litla skammta sem 1,25 ng/kg á mínútu.

Mikilvægt er að gefa minnsta mögulega skammt af Giapreza til þess að ná eða viðhalda fullnægjandi slagæðaþrýstingi og blóðflæði í vefjum (sjá kafla 4.4). Miðgildi tímalengdar meðferðar í klínískum rannsóknum var 48 klukkustundir (á bilinu: 3,5 til 168 klukkustundir).

Til að lágmarka hættuna á aukaverkunum vegna langvarandi æðaþrengingar skal hætta meðferð með Giapreza þegar undirliggjandi lost hefur lagast nægilega. Minnka skal skammtinn smám saman um allt að 15 ng/kg á mínútu eftir því sem þörf er á, í samræmi við blóðþrýsting, til þess að forðast lágþrýsting af völdum þess að meðferð er hætt of hratt (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi Giapreza hjá sjúklingum > 75 ára. Ekki er þörf á sérstakri aðlögun skammta hjá sjúklingum eldri en 75 ára. Hjá öðrum aldurshópum er mikilvægt að hafa náið eftirlit með blóðþrýstingssvörun og aðlaga skammtinn samkvæmt því.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á sérstakri skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða þeim sem eru með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Hjá öðrum aldurshópum er mikilvægt að hafa náið eftirlit með blóðþrýstingssvörun og aðlaga skammtinn samkvæmt því.

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Giapreza hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Giapreza á eingöngu að gefa með samfelldri innrennslisgjöf í bláæð og undir nánu eftirliti með blóðþrýstingi og blóðflæði um marklíffæri.

Til notkunar í bláæð, eingöngu eftir þynningu. Mælt er með því að Giapreza sé gefið um miðlægan bláæðalegg.

Sjá leiðbeiningar um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Klínísk reynsla af Giapreza takmarkast við sýklasóttarlost eða annars konar blóðrásarbilunarlost. Ekki er mælt með notkun Giapreza þegar um aðrar tegundir af losti er að ræða (t.d. hjartalost, o.s.frv.), vegna þess að sjúklingar sem höfðu aðrar tegundir af losti en blóðrásarbilunarlost voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1).

Blóðsegarek

Blóðsegarek hefur verið tilkynnt eftir notkun angíótensíns II í klínískum rannsóknum. Helsti munurinn í samanburði við lyfleysu var á blóðsegareki í bláæðum (6,1% samanborið við 0%) (sjá kafla 4.8). Samhliða meðferð með Giapreza skal veita forvarnarmeðferð við blóðsegareki í bláæðum, nema um frábendingu sé að ræða. Þegar frábending er við notkun lyfjameðferðar til forvarnar gegn blóðsegareki í bláæðum má íhuga forvarnarmeðferð sem byggist ekki á lyfjum.

Blóðþurrð í útlimum

Blóðþurrð í útlimum hefur verið tilkynnt við notkun angíótensíns II (sjá kafla 4.8). Mikilvægt er að gefa minnsta mögulega skammt af Giapreza til að ná eða viðhalda fullnægjandi meðalþrýstingi í slagæðum og blóðflæði í vefjum.

Meðferð hætt

Minnka skal gjöf Giapreza smám saman vegna þess að sjúklingar geta fengið lágþrýsting eða versnun á undirliggjandi losti ef meðferð er hætt skyndilega eða of snemma (sjá kafla 4.2).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 2,5 mg/ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Engar *in vitro* rannsóknir á efnaskiptum hafa verið gerðar með Giapreza.

Sjúklingar sem hafa nýlega fengið ACE-hemla geta verið næmari fyrir verkun Giapreza og haft aukna svörun. Sjúklingar sem hafa nýlega fengið angíótensín II viðtakablokka geta verið minna næmir fyrir Giapreza og haft minnkaða svörun.

Gjöf Giapreza samhliða öðrum æðaþrengjandi lyfjum geta haft viðbótaráhrif á meðalþrýsting í slagæðum (mean arterial pressure-MAP). Þegar Giapreza er bætt við getur þurft að minnka skammta af öðrum æðaþrengjandi lyfjum (t.d. adrenvirkum eða dópamínvirkum lyfjum).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun angíótensíns II á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um eiturverkanir á æxlun. Forðast skal notkun á meðgöngu ef mögulegt er og vega þarf og meta mögulegan ávinning fyrir sjúklinginn annars vegar og mögulega áhættu fyrir fóstrið hins vegar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort angíótensín II eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Giapreza stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um möguleg áhrif á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Þær aukaverkanir sem lýst er í þessum kafla greindust í klínísku lykilrannsókninni (n= 163 fengu meðferð með Giapreza). Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í arminum þar sem Giapreza var borið saman við lyfleysu, eru blóðsegarek (12,9% samanborið við 5,1%) og tímabundinn háþrýstingur (22,7%

samanborið við 1,9%.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 eru þær aukaverkanir sem skráðar voru hjá heildarþýðinu sem fékk Giapreza í klínískum rannsóknum á öryggi, taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), og koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

Tafla 1: Tíðni aukaverkana

MedDRA flokkun eftir líffærum	**Mjög algengar**	**Algengar**
Hjarta		Hraðtaktur
Æðar	Blóðsegarek[a] Tímabundinn háþrýstingur[b]	Blóðþurrð í útlimum

[a] Samnefnari fyrir segamyndun í slagæðum og bláæðum
[b] Skilgreindur sem hækkun á meðalþrýstingi í slagæðum > 100 mmHg

Lýsing á völdum aukaverkunum

Tímabundinn háþrýstingur
Alls fengu 37 sjúklingar (23%) tímabundinn háþrýsting af upphafsskammtinum af angíótensíni II, 20 ng/kg/mín. Hægt er að draga umsvifalaust úr tímabundnum háþrýstingi með því að títra niður skammtinn (sjá kafla 4.2).

Blóðsegarek
Blóðsegarek í bláæðum og slagæðum kom fyrir hjá fleiri sjúklingum í Giapreza armi 3. stigs rannsóknarinnar (ATHOS-3) en lyfleysuarminum (21 [12,9%] samanborið við 8 [5,1%]). Meginmunurinn samsvaraði blóðsegareki í bláæðum (10 [6,1%] samanborið við 0 [0%]). Þar af voru 7 tilvik sem samsvöruðu segamyndun í djúpbláæðum. Tveir (1,2%) sjúklingar í Giapreza arminum létust af völdum blóðsegareks en enginn í lyfleysuarminum. Veita skal forvarnarmeðferð gegn blóðsegareki í bláæðum samhliða meðferð með Giapreza nema um frábendingu við því sé að ræða (sjá kafla 4.4).

Blóðþurrð í útlimum
Fleiri sjúklingar fengu blóðþurrð í útlimi í Giapreza arminum samanborið við lyfleysuarminn (7 [4,3%] samanborið við 4 [2,5%]). Þar af voru 5 tilvik (3,1%) í Giapreza arminum og 3 (1,9%) tilvik í lyfleysuarminum sem talin voru alvarleg. Einn sjúklingur í hvorum armi hætti á meðferð vegna þessa. Blóðþurrð í útlimum gæti verið afleiðing af verkunarhætti Giapreza. Mikilvægt er að gefa minnsta mögulega skammt af Giapreza til að ná eða viðhalda fullnægjandi meðalþrýstingi í slagæðum og blóðflæði í vefjum. Til að lágmarka aukaverkanir vegna langvarandi æðaþrengingar skal hætta meðferð með Giapreza um leið og undirliggjandi lost hefur lagast nægilega (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Viðauka V.

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun getur leitt til verulegs háþrýstings. Meðferð við ofskömmtun angíótensíns II felst í að minnka meðferðarskammtinn með títrun, hafa náið eftirlit með sjúklingnum og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð. Búist er við að háþrýstingsáhrif séu skammvinn vegna þess að helmingunartími angíótensíns II er innan við eina mínútu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hjartasjúkdómalyf, önnur hjartaörvandi lyf, ATC kóði: C01CX09

Verkunarháttur og lyfhrif

Angíótensín II hækkar blóðþrýsting með æðaþrengingu; aukinni aldósterónlosun með beinni verkun angíótensíns II á æðavegginn er miðlað með bindingu við G-prótein-tengdan angíótensín II viðtaka af tegund 1 á frumum sléttra vöðva sem örvar Ca^{2+}/calmódúlín-háða fosfórýltengingu mýósíns og veldur samdrætti sléttra vöðva.

Giapreza er títrað þar til verkun næst hjá hverjum og einum sjúklingi. Í ATHOS-3 rannsókninni var miðgildi tímans sem það tók að hækka blóðþrýsting um það bil 5 mínútur. Áhrif á blóðþrýsting héldust í að minnsta kosti fyrstu þrjár klukkustundirnar af samfelldri innrennslisgjöf í bláæð. Vegna þess hve helmingunartími angíótensíns II er stuttur (innan við eina mínútu) getur blóðþrýstingur aftur orðið of lágur ef meðferð með angíótensíni II er hætt skyndilega (sjá kafla 4.4). Því er mælt með því að minnka skammtinn rólega smám saman í skrefum um allt að 15 ng/kg á mínútu, eftir því sem þörf er á, í samræmi við blóðþrýsting (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Verkun og öryggi

ATHOS-3 rannsóknin (Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock) var 3. stigs slembiröðuð, tvíblind, alþjóðleg, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á öryggi og verkun. Rannsóknin tók til 321 fullorðins einstaklings með sýklasóttarlost eða annars konar blóðrásarbilunarlost sem var áfram með lágþrýsting þrátt fyrir vökvagjöf og gjöf æðaþrengjandi lyfja. Sjúklingunum var slembiraðað 1:1 á Giapreza og lyfleysu. Skammtar af Giapreza eða lyfleysu voru títraðir til að ná þeim meðalþrýstingi í slagæðum sem markmiðið var að ná, þ.e. ≥ 75 mmHg á fyrstu 3 klukkustundum meðferðar, meðan skömmtum annarra æðaþrengjandi lyfja var haldið óbreyttum. Frá 3. klukkustund til 48. klukkustundar voru skammtar Giapreza eða lyfleysu títraðir til að viðhalda meðalþrýstingi í slagæðum á bilinu 65 til 70 mmHg, meðan skömmtum annarra æðaþrengjandi lyfja var haldið óbreyttum.

Til þess að vera teknir inn í rannsóknina þurftu sjúklingar að hafa klínísk einkenni losts með hátt útfall (high-output shock) skilgreint sem hjartastuðull > 2,3 l/mín./m^2 eða samanlögð súrefnismettun í miðlægri bláæð > 70% með blóðþrýsting í miðlægri bláæða (central venous pressure-CVP) > 8 mmHg. Sjúklingar þurftu einnig að hafa lágþrýsting sem svarar illa katekólamínum (catecholamine refractory hypotension-CRH) skilgreindan sem heildarsummu skammta af æðaþrengjandi lyfjum > 0,2 µg/kg/mín. í 6 til 48 klukkustundir til að viðhalda meðalþrýstingi í slagæðum á bilinu 55-70 mmHg og að hafa fengið að minnsta kosti 25 ml/kg af jafngildi kristallslíkis eða kvoðulausnar á síðastliðnu 24 klukkustunda tímabili og hafa fengið nægilega rúmmálsaukningu að mati rannsóknarlæknis.

Af þeim 321 sjúklingi sem fékk meðferð í 3. stigs rannsókninni voru 195 sjúklingar karlar (60,7%), 257 sjúklingar (80%) voru hvítir, 33 (10%) voru svartir og 31 (10%) voru annað. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu: 22-89 ár). Sjúklingar sem þurftu stóra skammta af sterum, sjúklingar með sögu um astma eða berkjukrampa sem ekki voru á öndunarvél og sjúklingar með Raynauds heilkenni voru útilokaðir. Sjúklingar með virka blæðingu, garnahengisblóðþurrð, lifrarbilun og MELD gildi ≥ 30, CV SOFA gildi ≤ 3 og sjúklingar með útbreidd brunasár voru einnig útilokaðir. 91% þátttakenda voru með sýklasóttarlost; hinir þátttakendurnir voru með annarskonar blóðrásarbilunarlost svo sem mænulost (neurogenic shock). Sjúklingar með hjartalost voru útilokaðir (sjá kafla 4.4).

Á þeim tímapunkti sem rannsóknarlyfið var gefið voru 97% þátttakenda að fá noradrenalín, 67% vasópressín, 15% fenýlefrín, 13% adrenalín og 2% dópamín. 83% þátttakenda höfðu fengið tvö eða fleiri æðaþrengjandi lyf og 47% þrjú eða fleiri æðaþrengjandi lyf áður en rannsóknarlyfið var gefið. Sjúklingar voru ekki endilega á hámarksskömmtum af öðrum æðaþrengjandi lyfjum þegar þeim var slembiraðað. Í upphafi voru 227 sjúklingar (71%) af 321 að fá skammta af æðaþrengjandi lyfjum sem voru jafngildir noradrenalínskömmtum (norepinephrine equivalent dose-NED) sem voru < 0,5 µg/kg/mín., 73 sjúklingar

(23%) voru að fá NED ≥ 0,5 til < 1 µg/kg/mín. og 21 sjúklingur (6%) var að fá stóra skammta (NED ≥ 1,0 µg/kg/mín.). Áhrif af Giapreza þegar því er bætt við hámarksskammta af öðrum æðaþrengjandi lyfjum eru óþekkt.

Aðalendapunkturinn var það prósentuhlutfall þátttakenda sem náðu annað hvort meðalþrýstingi í slagæðum ≥ 75 mmHg eða ≥ 10 mmHg hækkun á meðalþrýstingi í slagæðum án aukningar á þeirri meðferð með æðaþrengjandi lyfi sem þeir voru á í upphafi, eftir 3 klukkustundir.

Aðalendapunktinum náðu 70% sjúklinga sem var slembiraðað á Giapreza samanborið við 23% þátttakenda sem fengu lyfleysu; p < 0,0001 (47% meðferðarverkun). Meðferðarverkunin hjá undirhópum sjúklinga í mikilli hættu með lágan meðalþrýsting í slagæðum í upphafi eða hátt APACHE II gildi, sem voru lagskiptingarbreytur, var í samræmi við þetta (tafla 2).

Tafla 2: Aðalendapunktar verkunar: Svörun meðalþrýstings í slagæðum eftir 3 klukkustundir (mITT þýði og undirhópar)

Undirhópur	**Lyfleysa Svörunartíðni**	**Giapreza Svörunartíðni**
Allir sjúklingar	37/158 sjúklingar 23%	114/163 sjúklingar 70%
Upphafsgildi MAP < 65 mmHg	10/50 sjúklingar 20%	28/52 sjúklingar 54%
Upphafsgildi APACHE II > 30	17/65 sjúklingar 26%	38/58 sjúklingar 66%

mITT=breytt þýði sem ætlunin var að meðhöndla (modified intent-to-treat population)

Hjá hópnum sem fékk meðferð með Giapreza var miðgildi tímans sem það tók að ná endapunktinum, tilætluðum meðalþrýstingi í slagæðum, 5 mínútur. Áhrifin á meðalþrýsting í slagæðum héldust í að minnsta kosti fyrstu þrjár klukkustundir meðferðarinnar. Miðgildi Giapreza skammts eftir 30 mínútur var 10 ng/kg/mín. Af þeim 114 sem höfðu svarað meðferð eftir 3 klukkustundir fengu aðeins 2 (1,8%) meira en 80 ng/kg/mín.

Dánartíðni til loka 28. dags var 46% hjá þeim sem fengu Giapreza og 54% hjá þeim sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall 0,78; 95% öryggisbil 0,57 – 1,07).

Áhrif Giapreza á sjúkdómsástand og dánartíðni hafa ekki verið metin í viðeigandi rannsóknum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Giapreza hjá einum eða fleiri undirhópum barna til meðferðar við lágþrýstingi hjá börnum sem eru áfram með lágþrýsting þrátt fyrir gjöf vökva og æðaþrengjandi lyfja.

5.2 Lyfjahvörf

Giapreza er títrað þar til verkun næst hjá hverjum og einum sjúklingi. Plasmaþéttni angíótensíns II var metin í upphafi og eftir 3 klukkustunda innrennslisgjöf í 3. stigs lykilrannsókninni.

Dreifing

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka dreifingu Giapreza.

Umbrot og brotthvarf

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka umbrot og útskilnað Giapreza. Helmingunartími angíótensíns II í plasma, gefnu í bláæð, er styttri en ein mínúta. Það umbrotnar með endaklofnun (bæði amínó- og karboxýenda) í ýmsum vefjum þ. á m. rauðum blóðkornum, plasma og mörgum mikilvægum líffærum (þ.e. þörmum, nýrum, lifur og lungum).

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka lyfjahvörf angíótensíns II hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna þess að nýrun eru ekki mikilvæg fyrir umbrot og útskilnað angíótensíns II.

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka lyfjahvörf angíótensíns II hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna þess að lifrin er ekki mikilvæg fyrir umbrot og útskilnað angíótensíns II.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í lyfjafræðilegri rannsókn á öryggi m.t.t. hjarta- og æðakerfis hjá hundum með eðlilegan blóðþrýsting, jók Giapreza hjartsláttarhraða, slagbilsþrýsting í vinstri slegli og lagbilsþrýsting í vinstri slegli og olli lenginu á PR-bili.

Samfelld gjöf angíótensíns II í bláæð í 48 klukkustundir hjá nýbornum lömbum í raunskömmtum sem voru 4, 12 og 40 ng/kg/mín. þoldist vel. Engar aukaverkanir tengdar meðferðinni komu fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Vatn fyrir stungulyf
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Saltsýra (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika stungulyfs, lausnar sem þynnt er með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%), meðan á notkun stendur í 24 klukkustundir við stofuhita og 2 °C – 8 °C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og ástand lyfsins meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda og skal við venjulegar aðstæður ekki geyma lyfið lengur en í 24 klst. við 2 °C – 8 °C eða 25 °Cl.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).
Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

1 ml hettuglas

1 ml af lausn í hettuglasi úr gleri af gerð I með álinnsigli, tappa úr teygjuefni (elastomeric) og plastloki.

Pakkningastærð með 1 eða 10 hettuglösum í hverri öskju.

2 ml hettuglas

2 ml af lausn í hettuglasi úr gleri af gerð I með álinnsigli, tappa úr teygjuefni (elastomeric) og plastloki. Pakkningastærð með 1 hettuglasi í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og aðra meðhöndlun

Aðeins fyrir einn skammt.

Leiðbeiningar um þynningu lyfsins fyrir gjöf

1. Skoðið hvert hettuglas með tilliti til agna fyrir þynningu.
2. Þynnið 1 eða 2 ml af Giapreza með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að ná lokastyrkleikanum 5.000 ng/ml eða 10.000 ng/ml.
3. Þynnt lausn á að vera tær og litlaus.
4. Fleygið hettuglasinu og öllum lyfjaleifum eftir notkun.

Tafla 3: Þynning lausnar

Takmörkun vökva?	Hettuglas styrkleiki	Rúmmál sem draga á upp (ml)	Stærð innrennslis poka (ml)	Lokastyrkleiki (ng/ml)
Nei	2,5 mg/ml	1	500	5.000
Já	2,5 mg/ml	1	250	10.000
	5 mg/2 ml	2	500	10.000

Geyma má þynnta lausn við stofuhita eða í kæli. Fleygið þynntri lausn eftir 24 klukkustundir við stofuhita eða í kæli.

Giapreza má gefa samtímis noradrenalíni, adrenalíni, vasópressíni, terlipressíni, dópamíni og/eða fenýlefríni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. ágúst 2019
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. maí 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	**Tímamörk**
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til þess að rannsaka frekar verkun og öryggi Giapreza við meðferð við þrálátum lágþrýstingi hjá fullorðnum sem eru með sýklasóttarlost eða annars konar blóðrásarbilunarlost, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með æðavíkkunarlost og alvarlegan bráðan nýrnaskaða tengdan því, þegar þörf er á skilun eða nýrnaígræðslu (renal replacement therapy [RRT]) til þess að gefa: (1) upplýsingar um áhrif lyfsins á sjúkdómstilvik og gegnflæði líffæra, þar sem hlutfall evrópskra sjúklinga er fullnægjandi, (2) fullvissu fyrir því að ekki séu nein neikvæð áhrif á dánartíðni á 28. degi, (3) viðbótargögn varðandi öryggi m.t.t. blóðþurrðar- og segarekstilvika í tengslum við notkun lyfsins og skráningu á alhliða klínískum áhrifum af svörun við meðferð.	Niðurstöðum rannsóknar verður skilað: 30.júní 2024

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Giapreza 2,5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
angíótensín II

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 2,5 mg af angíótensíni II (sem asetat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð, saltsýra.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas
2,5 mg/1 ml
5,0 mg/2 ml

10 hettuglös
2,5 mg/1 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Stakskammtar
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eingöngu eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið strax eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fleygið öllum lyfjaleifum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Giapreza 2,5 mg/ml sæft þykkni
angíótensín II

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Gefið í bláæð. eingöngu eftir þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

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

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Giapreza 2,5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
angíótensín II

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Giapreza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Giapreza
3. Hvernig nota á Giapreza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Giapreza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Giapreza og við hverju það er notað

Giapreza inniheldur virka efnið angíótensín II sem er efnasamband sem venjulega myndast í líkamanum. Það veldur samdrætti í blóðæðum sem þrengir æðarnar og hækkar blóðþrýsting.

Giapreza er notað í neyðartilvikum til þess að hækka blóðþrýsting upp í eðlileg gildi hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega lágan blóðþrýsting sem hækkar ekki við vökvagjöf eða gjöf annarra lyfja sem hækka blóðþrýsting.

2. Áður en byrjað er að nota Giapreza

Ekki má nota Giapreza:
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir angíótensíni II eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Láta verður lækninn eða hjúkrunarfræðing vita áður en þér er gefið lyfið, ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Giapreza hefur eingöngu verið prófað hjá sjúklingum með sýklasóttarlost og blóðrásarbilunarlost. Það hefur ekki verið prófað við öðrum tegundum af losti.

Myndun blóðtappa hefur komið fyrir í tengslum við þetta lyf. Þáttur í meðferðinni þinni er að þér verður gefið lyf til varnar myndun blóðtappa, nema læknirinn álíti það ekki eiga við.

Þegar þú byrjar að fá Giapreza er búist við því að blóðþrýstingur þinn hækki. Haft verður náið eftirlit með þér til þess að tryggja að blóðþrýstingurinn sé innan réttra marka.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef breyting verður á lit útlims (roði eða fölvi) eða þú færð verk eða dofa í útlim, eða ef einhver útlima þinna verður kaldur viðkomu, þar sem þetta gætu verið vísbendingar um að blóðtappi hafi lokað fyrir blóðflæði til hluta líkamans.

Börn og unglingar
Giapreza er ekki ætlað börnum eða unglingum yngri en 18 ára, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópum.

Notkun annarra lyfja samhliða Giapreza
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ýmis lyf geta haft áhrif á það hvernig Giapreza verkar, svo sem:
- ACE-hemlar eins og enalapríl (lyf sem notuð eru til að lækka blóðþrýsting). ACE-hemlar geta aukið áhrif Giapreza.
- Angíótensín II viðtakablokkar eins og candesartan (lyf sem notuð eru til að lækka blóðþrýsting) geta minnkað áhrif Giapreza.

Læknirinn gæti nú þegar verið að gefa þér önnur lyf sem notuð eru til að hækka blóðþrýsting. Þegar Giapreza er bætt við þessi lyf getur þurft að minnka skammtana af hinum lyfjunum.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi
Láta ætti lækninn vita ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti, grunur er um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð áður en lyfið er notað.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Giapreza á meðgöngu. Forðast skal notkun lyfsins á meðgöngu ef mögulegt er. Læknirinn mun aðeins gefa þér lyfið ef mögulegur ávinningur er meiri en möguleg áhætta.

Ekki er þekkt hvort Giapreza skilst út í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti skal láta lækninn vita af því áður en lyfið er gefið.

Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð stendur.

Natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 2,5 mg/1 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Giapreza

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Giapreza á sjúkrahúsi. Það er fyrst þynnt og síðan gefið í dreypi (innrennsli) í bláæð, sem gefur ákveðinn skammt á hverri mínútu.

Skammturinn fer eftir líkamsþyngd þinni. Ráðlagður upphafsskammtur af Giapreza er 20 nanógrömm (ng) á hvert kílógramm líkamsþyngdar á mínútu. Eftir upphafsskammtinn mun læknirinn aðlaga hraða dreypisins jafnvel svo oft sem á 5 mínútna fresti þar til þeim blóðþrýstingi sem markmiðið var að ná hefur verið náð. Læknirinn heldur áfram að meta blóðþrýstingssvörunina og aðlagar skammtinn samkvæmt því í allt að 80 ng á hvert kílógramm á mínútu, á fyrstu 3 klukkustundum meðferðar. Hámarksskammtur eftir fyrstu 3 klukkustundirnar verður 40 ng á hvert kílógramm á mínútu.

Þér verður gefinn minnsti mögulegi skammtur af Giapreza sem mun hjálpa þér að ná eða viðhalda blóðþrýstingi þínum. Til þess að lágmarka hættuna á aukaverkunum af lyfinu verður gjöf Giapreza hætt um leið og ástand þitt batnar.

Aldraðir
Giapreza var prófað hjá fáeinum sjúklingum eldri en 75 ára. Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum eldri en 75 ára. Læknirinn mun hafa eftirlit með blóðþrýstingnum og aðlaga skammtinn eftir þörfum.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi
Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Læknirinn mun hafa eftirlit með blóðþrýstingnum og aðlaga skammtinn eftir þörfum.

Ef gefinn er stærri skammtur af Giapreza en mælt er fyrir um
Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér Giapreza, þannig að það er ólíklegt að þér verði gefinn rangur skammtur. Engu að síður, ef þú færð aukaverkanir eða telur að þér hafi verið gefið of mikið af Giapreza, láttu þá lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust. Ef þú hefur fengið of mikið af Giapreza gætir þú fengið háan blóðþrýsting. Ef það gerist mun starfsfólk sjúkrahússins hafa eftirlit með lífsmörkum þínum og veita stuðningsmeðferð.

Meðferð með Giapreza hætt
Læknirinn mun smám saman minnka það magn sem þú færð af Giapreza þegar blóðþrýstingurinn hefur hækkað í viðeigandi gildi. Ef gjöf Giapreza er hætt skyndilega eða of snemma gæti blóðþrýstingurinn lækkað eða ástand þitt versnað.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir:
- Verk, roða, fölva, þrota eða kulda við snertingu húðar eða útlima, þar sem þetta getur verið einkenni um blóðtappa í bláæð. Slíkir blóðtappar geta farið með blóðrásinni til lungna og valdið brjóstverk og öndunarerfiðleikum. Ef þú tekur eftir einhverjum þessara einkenna skaltu tafarlaust leita ráða hjá lækni. Slík einkenni koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum. Þó að slík einkenni leiði ekki öll til lífshættulegra fylgikvilla skal tafarlaust láta lækninn vita af þeim.

Aðrar aukaverkanir eru:
Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:
- Of hár blóðþrýstingur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- Hraður hjartsláttur
- Léleg blóðrás í höndum eða fótum eða til annarra líkamssvæða, en það getur verið alvarlegt og valdið vefjaskemmdum.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Viðauka V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Giapreza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Nota skal þynnta lausn strax. Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klukkustundir við stofuhita og 2 °C - 8 °C.

Ekki skal nota lyfið ef um er að ræða sýnilegar skemmdir eða mislitun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um

hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Giapreza inniheldur
- Virka innihaldsefnið er angíótensín II asetat. Hver ml inniheldur angíótensín II asetat sem jafngildir 2,5 mg af angíótensíni II.
  - Eitt hettuglas með 1 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 2,5 mg af angíótensíni II
  - Eitt hettuglas með 2 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 5 mg af angíótensíni II
- Önnur innihaldsefni eru mannitól og vatn fyrir stungulyf, pH aðlagað með natríumhýdroxíði og/eða saltsýru (sjá kafla 2 undir „Natríum“).

Lýsing á útliti Giapreza og pakkningastærðir
Giapreza 2,5 mg/ml er innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni). Lausnin er tær, litlaus lausn án sýnilegra agna.

Giapreza er afgreitt í öskju sem inniheldur annað hvort 1 × 1 ml, 10 x 1 ml eða 1 x 2 ml einnota hettuglasi. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Framleiðandi
PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien Viatris Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	**Lietuva** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	**Luxembourg/Luxemburg** PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Magyarország** PAION Pharma GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	**Malta** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Nederland** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Eesti PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Norge** PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu til notkunar í bláæð eftir þynningu. Mælt er með því að Giapreza sé gefið með æðalegg í miðlæga bláæð.

Giapreza á eingöngu að gefa með samfelldri innrennslisgjöf í bláæð og undir nánu eftirliti með blóðþrýstingi og blóðflæði um marklíffæri.

Leiðbeiningar um þynningu

1. Skoðið hvert hettuglas með tilliti til agna fyrir þynningu.
2. Þynnið 1 eða 2 ml af Giapreza með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að ná lokastyrkleikanum 5.000 ng/ml eða 10.000 ng/ml.
3. Þynnt lausn á að vera tær og litlaus.
4. Fleygið hettuglasinu og öllum lyfjaleifum eftir notkun.

Tafla 1: Þynning lausnar

Takmörkun vökva?	Hettuglas styrkleiki	Rúmmál sem draga á upp (ml)	Stærð innrennslis poka (ml)	Lokastyrkleiki (ng/ml)
Nei	2,5 mg/ml	1	500	5.000
Já	2,5 mg/ml	1	250	10.000
	5 mg/2 ml	2	500	10.000

Lyfjagjöf

Þegar byrjað er að gefa Giapreza er mikilvægt að hafa náið eftirlit með blóðþrýstingssvörun og aðlaga skammtinn í samræmi við hana.

Þegar innrennslisgjöf hefur verið hafin má breyta skammtinum svo oft sem á 5 mínútna fresti í skrefum sem eru allt að 15 ng/kg á mínútu, eftir því sem þörf er á, samkvæmt ástandi sjúklingsins og þeim meðalþrýstingi í slagæðum sem markmiðið er að ná. Í klínískum rannsóknum fékk um það bil einn af hverjum fjórum sjúklingum tímabundinn háþrýsting af upphafsskammtinum 20 ng/kg á mínútu af angíótensíni II og þurfti því að minnka skammtinn. Hjá lífshættulega veikum sjúklingum er venjulega markmiðið að ná meðalslagæðaþrýstingi í 65 - 75 mmHg. Ekki má gefa meira en 80 ng/kg á mínútu á fyrstu 3 klukkustundum meðferðar. Viðhaldsskammtar eiga ekki að vera stærri en 40 ng/kg á mínútu. Nota má svo litla skammta sem 1,25 ng/kg á mínútu.

Mikilvægt er að gefa minnsta mögulegan skammt af Giapreza til þess að ná eða viðhalda fullnægjandi slagæðaþrýstingi og blóðflæði í vefjum. Miðgildi tímalengdar meðferðar í klínískum rannsóknum var 48 klukkustundir (á bilinu: 3,5 til 168 klukkustundir).

Til að lágmarka hættuna á aukaverkunum vegna langvarandi æðaþrengingar skal hætta meðferð með Giapreza þegar undirliggjandi lost hefur lagast nægilega. Minnka skal skammtinn smám saman um allt að 15 ng/kg á mínútu eftir því sem þörf er á, í samræmi við blóðþrýsting, til þess að forðast lágþrýsting af völdum þess að meðferð er hætt of hratt.

Geymsluskilyrði

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Þynnið fyrir notkun. Gefið sem þynnta lausn.

Geyma má þynnta lausn við stofuhita eða í kæli. Fleygið þynntri lausn eftir 24 klukkustundir við stofuhita eða í kæli.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.