I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Giapreza 2,5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato mililitre yra toks angiotenzino II acetato kiekis, kuris atitinka 2,5 mg angiotenzino II.

Viename flakone (1 ml koncentrato infuziniam tirpalui) yra 2,5 mg angiotenzino II.

Viename flakone (2 ml koncentrato infuziniam tirpalui) yra 5 mg angiotenzino II.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).
Skaidrus bespalvis tirpalas.
pH: nuo 5,0 iki 6,0.
Osmoliškumas: 130–170 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Giapreza skirtas gydyti suaugusiųjų refrakterinę hipotenziją išsivysčius sepsiniam arba kitos formos distribuciniam (vazogeniniam) šokui, kai hipotenzija išlieka nepaisant atstatyto pakankamo kraujo tūrio ir suleistų katecholaminų ir kitos prieinamos vazopresorių terapijos (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Giapreza gali paskirti tik gydytojas, turintis šoko gydymo patirties; šis vaistinis preparatas skirtas naudoti skubiosios pagalbos aplinkybėmis ir ligoninėje.

<u>Dozavimas</u>

Rekomenduojama pradinė Giapreza dozė yra 20 nanogramų (ng)/kg per minutę, atliekant nepertraukiamą intraveninę infuziją.

Pradedant vartoti į veną, svarbu atidžiai stebėti kraujospūdį ir atitinkamai koreguoti vaistinio preparato dozę. Gydant Giapreza, tuo pat metu reikia taikyti venų tromboembolijos (VTE) profilaktiką, nebent ji būtų kontraindikuotina (žr. 4.4 skyrių).

Pradėjus infuziją, jei reikia, dozę galima palaipsniui keisti ne dažniau kaip kas 5 minutes po ne daugiau kaip 15 ng/kg per minutę, atsižvelgiant į paciento būklę ir tikslinį vidurinį arterinį kraujospūdį. Atliekant klinikinius tyrimus, maždaug vienam iš keturių pacientų, kuriems paskirta pradinė angiotenzino II dozė buvo 20 ng/kg per minutę, pasireiškė laikina hipertenzija (žr. 4.8 skyrių), todėl reikėjo sumažinti dozę. Gydant sunkiai sergančius pacientus, įprastas tikslinis vidurinis arterinis kraujospūdis yra 65–75 mmHg. Neviršykite 80 ng/kg per minutę

dozės per pirmas 3 gydymo valandas. Palaikomoji dozė turi būti ne didesnė kaip 40 ng/kg per minutę. Vaistinį preparatą galima lašinti kad ir 1,25 ng/kg per minutę dozėmis.

Svarbu, kad Giapreza būtų vartojamas mažiausiomis suderinamomis dozėmis, kurių pakanka pakankamam arteriniam kraujospūdžiui ir audinių perfuzijai pasiekti arba palaikyti (žr. 4.4 skyrių). Vidutinė gydymo trukmė atliekant klinikinius tyrimus buvo 48 valandos (nuo 3,5 iki 168 valandų).

Siekiant sumažinti ilgalaikės vazokonstrikcijos sukeliamų nepageidaujamų reiškinių riziką, gydymą Giapreza reikia nutraukti, kai tik pavyksta pakankamai palengvinti pagrindinius šoko simptomus. Dozę reikia mažinti laipsniškai, po ne daugiau kaip 15 ng/kg per minutę, jei reikia, atsižvelgiant į kraujospūdį, kad būtų išvengta hipotenzijos dėl staigaus vaistinio preparato infuzijos nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai
Duomenų apie Giapreza veiksmingumą ir saugumą vyresniems nei 75 metų pacientams nepakanka. Vyresniems nei 75 metų pacientams specialiai koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia. Kitų amžiaus grupių pacientams svarbu atidžiai stebėti kraujospūdį ir atitinkamai koreguoti vaistinio preparato dozę.

Sutrikusi inkstų arba kepenų funkcija
Pacientams, kuriems diagnozuotas inkstų nepakankamumas arba sutrikusi kepenų funkcija, koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių). Kitų populiacijų pacientams svarbu atidžiai stebėti kraujospūdį ir atitinkamai koreguoti vaistinio preparato dozę.

Vaikų populiacija
Giapreza saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Giapreza reikia vartoti atliekant nepertraukiamą intraveninę infuziją, atidžiai stebint hemodinamiką ir pagrindinių organų perfuziją.

Leisti į veną tik praskiedus. Giapreza rekomenduojama lašinti per centrinę intraveninę liniją.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Klinikinė gydymo Giapreza patirtis susijusi tik su sepsiniu arba kitos formos distribuciniu šoku. Nerekomenduojama Giapreza vartoti esant kitų rūšių (pvz., kardiogeniniam ir kt.) šokui, nes pacientai, kuriems buvo išsivystęs ne distribucinis šokas, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus (žr. 5.1 skyrių).

Tromboemboliniai reiškiniai

Vartojant angiotenziną II klinikinių tyrimų metu, užregistruota tromboembolinių reiškinių atvejų. Didžiausias skirtumas, nustatytas tiriamąjį vaistinį preparatą lyginant su placebu, buvo susijęs su venų tromboembolija (6,1 % palyginti su 0 %) (žr. 4.8 skyrių). Taikant gydymą Giapreza, jeigu nėra kontraindikacijų, tuo pat metu reikia taikyti venų tromboembolijos (VTE) profilaktiką. Jeigu pacientui negalima taikyti farmakologinės VTE profilaktikos, galima apsvarstyti galimybę jam taikyti nefarmakologines profilaktikos priemones.

Periferinė išemija

Vartojant angiotenziną II, užregistruota periferinės išemijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Svarbu, kad Giapreza būtų

vartojamas mažiausiomis suderinamomis dozėmis, kurių pakanka pakankamam viduriniam arteriniam kraujospūdžiui ir audinių perfuzijai pasiekti arba palaikyti.

Gydymo nutraukimas

Giapreza dozę reikia mažinti laipsniškai, nes staiga arba anksčiau laiko nutraukus vaistinio preparato infuziją, pacientams gali išsivystyti hipotenzija arba pasunkėti pagrindinės diagnozės – šoko – simptomai (žr. 4.2 skyrių).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato 1 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Giapreza *in vitro* metabolizmo tyrimų neatlikta.

Pacientai, neseniai vartoję angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių, gali būti jautresni Giapreza poveikiui ir jiems gali pasireikšti stipresnis atsakas į gydymą šiuo vaistiniu preparatu. Pacientai, neseniai vartoję angiotenzino II receptorių blokatorių (ARB), gali būti mažiau jautrūs Giapreza poveikiui ir jiems gali pasireikšti silpnesnis atsakas į gydymą.

Kartu vartojamas Giapreza ir kiti vazopresoriai gali turėti pridėtinį poveikį vidutiniam arteriniam kraujospūdžiui (VAKS). Gydymą papildžius Giapreza, gali reikėti sumažinti kitų vazopresorių dozes (pvz., adrenerginių arba dopaminerginių preparatų).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie angiotenzino II vartojimą nėštumo metu nepakanka. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai. Jei įmanoma, reikia vengti vartoti šį vaistinį preparatą nėštumo metu, taip pat reikia įvertinti galimos naudos pacientei ir galimos rizikos vaisiui santykį.

Žindymas

Nežinoma, ar angiotenzinas II arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti. Gydymo Giapreza laikotarpiu reikia nutraukti žindymą.

Vaisingumas

Duomenų apie galimą poveikį žmonių vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos atliekant pagrindinį klinikinį tyrimą (N = 163 gydyti Giapreza). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė Giapreza vartojusiųjų grupėje, palyginti su placebo grupe, atitinkamai yra tromboemboliniai reiškiniai (12,9 % palyginti su 5,1 %) ir laikina hipertenzija (22,7 % palyginti su 1,9 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos atliekant klinikinius tyrimus ir įvertinus su saugumu susijusius visų Giapreza gydytų pacientų duomenis. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000).

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnis

MedDRA sisteminė organų klasė	**Labai dažnas**	**Dažnas**
Širdies sutrikimai		Tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai	Tromboemboliniai reiškiniai[a] Laikina hipertenzija[b]	Periferinė išemija

[a] Grupinis terminas, apimantis arterijų ir venų trombozės reiškinius.
[b] Tai yra vidurinio arterinio kraujospūdžio padidėjimas > 100 mmHg.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Laikina hipertenzija

Laikina hipertenzija pasireiškė iš viso 37 pacientams (23 %), kuriems buvo paskirta 20 ng/kg/min pradinė angiotenzino II dozė. Laikiną hipertenziją galima greitai palengvinti palaipsniui sumažinus dozę (žr. 4.2 skyrių).

Tromboemboliniai reiškiniai

Atliekant 3 fazės tyrimą (ATHOS-3), Giapreza grupėje venų ir arterijų tromboembolinių reiškinių nustatyta daugiau pacientų nei placebo grupėje (21 [12,9 %] palyginti su 8 [5,1 %]). Didžiausias skirtumas buvo susijęs su venų tromboembolija (10 [6,1 %] palyginti su 0 [0 %]. Iš šių atvejų 7 buvo susiję su giliųjų venų tromboze. Du (1,2 %) Giapreza grupės pacientai patyrė mirtiną tromboembolijos reiškinį, placebo grupėje tokių atvejų nenustatyta. Taikant gydymą Giapreza, jeigu nėra kontraindikacijų, tuo pat metu reikia taikyti venų tromboembolijos profilaktiką (žr. 4.4 skyrių).

Periferinė išemija

Giapreza grupėje periferinę išemiją patyrė daugiau pacientų nei placebo grupėje (7 [4,3 %] plg. su 4 [2,5 %]). Iš jų 5 periferinės išemijos atvejai (3,1 %) Giapreza grupėje ir 3 atvejai (1,9 %) placebo grupėje buvo sunkūs. Dėl šios priežasties gydymą nutraukė po vieną kiekvienos grupės pacientą.
Periferinė išemija gali būti Giapreza veikimo mechanizmo pasekmė. Svarbu, kad Giapreza būtų vartojamas mažiausiomis suderinamomis dozėmis, kurių pakanka pakankamam viduriniam arteriniam kraujospūdžiui ir audinių perfuzijai pasiekti arba palaikyti. Siekiant sumažinti ilgalaikės vazokonstrikcijos sukeliamų nepageidaujamų reiškinių riziką, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti, kai tik pavyksta pakankamai palengvinti pagrindinius šoko simptomus (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus šio vaistinio preparato, gali išsivystyti sunki hipertenzija. Perdozavus angiotenzino II skiriamas gydymas apima laipsnišką vaistinio preparato dozės mažinimą, atidų paciento būklės stebėjimą ir atitinkamų pagalbinių priemonių taikymą. Hipertenzinis poveikis turėtų būti trumpalaikis, nes angiotenzino II pusinės

eliminacijos laikas trumpesnis nei viena minutė.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo širdies sutrikimų, kiti širdį stimuliuojantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – C01CX09.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Angiotenzinas II didina kraujospūdį sukeldamas kraujagyslių susiaurėjimą; gausesnis aldosterono išsiskyrimas, kurį lemia tiesioginis angiotenzino II poveikis kraujagyslių sienelėms, pasireiškia vaistiniam preparatui jungiantis prie 1 tipo su G baltymu susijusio angiotenzino II receptoriaus, esančio kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių paviršiuje, o tai skatina nuo Ca^{2+}/kalmodulino priklausomą miozino fosforilinimą ir sukelia lygiųjų raumenų susitraukimą.

Giapreza dozė palaipsniui nustatoma atsižvelgiant į poveikį kiekvienam pacientui. Atliekant tyrimą ATHOS-3, laiko iki kraujospūdžio padidėjimo mediana buvo maždaug 5 minutės. Poveikis kraujospūdžiui išlieka ne mažiau kaip pirmas tris nepertraukiamos intraveninės infuzijos valandas. Dėl trumpo angiotenzino II pusinės eliminacijos laiko (mažiau nei minutė), staiga nutraukus angiotenzino II vartojimą, gali pasireikšti rikošetinė hipotenzija (žr. 4.4 skyrių). Todėl, kai pavyksta pakankamai palengvinti pagrindinius šoko simptomus, rekomenduojama iš lėto laipsniškai, po ne daugiau kaip 15 ng/kg per minutę mažinti dozę, atsižvelgiant į kraujospūdį (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas „Angiotenzino II poveikis gydant širdies išstumiamo kraujo tūrio padidėjimą sukėlusį šoką“ (angl. *Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock, ATHOS-3*) buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamas, dvigubai koduotas, tarptautinis, daugiacentris saugumo ir veiksmingumo tyrimas, kurio metu 321 suaugusiajam, kuriam pasireiškė sepsinis arba kitos formos distribucinis šokas ir, nepaisant skysčių ir vazopresorių terapijos, nepraėjo hipotenzija, atsitiktinės atrankos būdu, 1:1 santykiu buvo paskirtas Giapreza arba placebas. Pirmas 3 infuzijos valandas Giapreza arba placebo dozės buvo palaipsniui keičiamos siekiant tikslinio ≥ 75 mmHg vidurinio arterinio spaudimo (VAS), o kitų vazopresorių dozės nebuvo keičiamos. Nuo 3-ios iki 48-os valandos Giapreza arba placebo dozės buvo palaipsniui keičiamos taip, kad būtų palaikomas 65–70 mmHg VAS, o kitų vazopresorių dozės buvo mažinamos.

Kad pacientai būtų įtraukti į tyrimą, jiems turėjo pasireikšti klinikiniai didelio širdies išstumiamo kraujo tūrio šoko požymiai, t. y. širdies indeksas turėjo būti > 2,3 l/min/m^2 arba centrinės venos veninio kraujo deguonies saturacija – > 70 % ir centrinis veninis spaudimas (CVS) – 8 mmHg. Pacientams taip pat turėjo pasireikšti katecholaminams atspari hipotenzija (KAH), kai 6–48 valandas pacientui reikia lašinti > 0,2 µg/kg/min bendrą vazopresorių dozę, kad vidurinis arterinis spaudimas (VAS) išliktų 55–70 mmHg, ir per ankstesnes 24 valandas turėjo būti leidžiama ne mažiau kaip 25 ml/kg kristaloidinio arba koloidinio ekvivalento ir, gydančio tyrėjo nuomone, turėjo būti pakankamai atstatytas kraujo tūris.

Iš 321 paciento, kurie buvo gydomi atliekant 3 fazės tyrimą, 195 (60,7 %) pacientai buvo vyrai, 257 (80 %) pacientai buvo baltaodžiai, 33 (10 %) – juodaodžiai ir 31 (10 %) – kitų rasių. Amžiaus mediana buvo 64 metai (amžius nuo 22 iki 89 metų). Pacientai, kuriems reikėjo gydymo didelėmis steroidų dozėmis, ir pacientai, kuriems praeityje diagnozuota astma arba pasireiškė bronchų spazmai ir nebuvo taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija, taip pat pacientai, kuriems diagnozuotas Reino (*Raynaud*) sindromas, nebuvo įtraukti į tyrimą. Be to, į tyrimą neįtraukti aktyviai kraujuojantys pacientai, pacientai, kuriems diagnozuota mezenterinė išemija ir kepenų nepakankamumas, pacientai, kurių būklė pagal MELD (angl. *Model for end stage liver disease*) skalę įvertinta ≥ 30, o pagal CV SOFA (angl. *Cardiovascular sequential organ failure assessment*) skalę – ≤ 3, ir didelius kūno plotus nudegę pacientai. 91 % tiriamųjų buvo diagnozuotas sepsinis šokas, o kitiems tiriamiesiems pasireiškė kitų formų distribucinis šokas, pvz., neurogeninis šokas. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems pasireiškė kardiogeninis šokas (žr. 4.4 skyrių).

Tuo metu, kai į veną buvo lašinamas tiriamasis vaistinis preparatas, 97 % tiriamųjų taip pat buvo infuzuojamas norepinefrinas, 67 % – vazopresinas, 15 % – fenilefrinas, 13 % – epinefrinas ir 2 % – dopaminas. Prieš lašinant tiriamąjį vaistinį preparatą, 83 % tiriamųjų buvo infuzuojami du arba daugiau vazopresorių, 47 % – trys arba daugiau vazopresorių. Randomizacijos metu pacientai nebūtinai vartojo didžiausias kitų vazopresorių dozes. Iš 321 paciento, 227 (71 %) pacientams buvo infuzuojama pradinė < 0,5 µg/kg/min norepinefrino ekvivalento dozė (NED), 73 (23 %) pacientams – ≥ 0,5–< 1 µg/kg/min NED, o 21 (6 %) pacientui – didelės vazopresorių dozės (≥ 1,0 µg/kg/min NED). Giapreza poveikis, kai juo papildomas gydymas didžiausiomis vazopresorių dozėmis, nežinomas.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kurių VAS praėjus 3 valandoms buvo ≥ 75 mmHg arba VAS padidėjo ≥ 10 mmHg, o pradinė vazopresorių dozė nebuvo padidinta, procentinė dalis.

Pirminę vertinamąją baigtį pasiekė 70 % pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas Giapreza, ir 23 % placebą gavusių tiriamųjų (p < 0,0001 (47 % gydymo poveikis)). Gydymo poveikis buvo nuoseklus didelės rizikos pacientų pogrupiuose, kuriuose pradinis VAS buvo nedidelis arba vertinimo pagal APACHE II (angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) skalę balų skaičius buvo didelis (tai buvo stratifikacijos kintamieji) (2 lentelė).

2 lentelė. Pirminės vertinamosios baigtys: VAS atsakas praėjus 3 valandoms (mITT populiacija ir pogrupiai)

Pogrupis	**Placebo atsako rodiklis**	**Giapreza atsako rodiklis**
Visi pacientai	37 iš 158 pacientų 23 %	114 iš 163 pacientų 70 %
Pradinis VAS < 65 mmHg	10 iš 50 pacientų 20 %	28 iš 52 pacientų 54 %
Pradinis vertinamas pagal APACHE II – > 30	17 iš 65 pacientų 26 %	38 iš 58 pacientų 66 %

mITT=modifikuota numatyta gydyti populiacija (angl. *modified intent-to-treat population*).

Giapreza gydomų pacientų grupėje laiko, per kurį buvo pasiekta vertinamoji baigtis – tikslinis VAS, mediana buvo 5 minutės. Poveikis VAS išliko ne mažiau kaip pirmas tris gydymo valandas. Praėjus 30 minučių, Giapreza dozės mediana buvo 10 ng/kg/min. Iš 114 pacientų, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą, praėjus 3 valandoms, tik 2 (1,8 %) pacientams buvo lašinama daugiau nei 80 ng/kg/min.

Po 28-os dienos mirtingumas Giapreza grupėje siekė 46 %, placebo grupėje – 54 % (rizikos santykis 0,78; 95 % pasikliautinasis intervalas: 0,57–1,07).

Tinkamų Giapreza poveikio sergamumui ir mirtingumui tyrimų neatlikta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti Giapreza tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis, gydant vaikų hipotenziją, kuri nepraeina nepaisant skysčių ir vazopresorių terapijos.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Giapreza dozė palaipsniui keičiama atsižvelgiant į poveikį kiekvienam pacientui. Atliekant 3 fazės pagrindinį tyrimą, angiotenzino II kiekis plazmoje buvo matuojamas prieš pradedant gydymą ir praėjus 3 infuzijos valandoms.

Pasiskirstymas

Specialių Giapreza pasiskirstymo tyrimų neatlikta.

Biotransformacija ir eliminacija

Specialių Giapreza metabolizmo ir šalinimo iš organizmo tyrimų neatlikta.
Į veną lašinamo angiotenzino II pusinės eliminacijos iš plazmos laikas trumpesnis nei viena minutė. Ši medžiaga metabolizuojama vykstant skilimui galiniuose polipeptidinės grandinės galuose (tiek amino, tiek karboksilo grupių galuose) įvairiuose audiniuose, įskaitant eritrocitus, plazmą ir daugelį pagrindinių organų (t. y. žarnyną, inkstus, kepenis ir plaučius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Angiotenzino II farmakokinetikos gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta, nes inkstai nėra pagrindinis organas, kuriame vyksta angiotenzino II metabolizmas arba per kurį ši medžiaga būtų pašalinama iš organizmo.

Sutrikusi kepenų funkcija

Angiotenzino II farmakokinetikos gydant pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta, nes kepenys nėra pagrindinis organas, kuriame vyksta angiotenzino II metabolizmas arba per kurį ši medžiaga būtų pašalinama iš organizmo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant farmakologinio saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimą su šunimis, kurių kraujospūdis buvo normalus, Giapreza sukėlė širdies plakimo pagreitėjimą, padidino sisteminį kraujagyslių rezistentiškumą, kairiojo skilvelio sistolinį spaudimą ir kairiojo skilvelio diastolinį spaudimą bei P-R intervalo pailgėjimą.

Atliekant 48 val. trukmės nepertraukiamą intraveninę angiotenzino II infuziją naujagimiams ėriukams, nominalios 4, 12 ir 40 ng/kg/min dozės buvo gerai toleruojamos. Su gydymu susijusio nepageidaujamo poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Injekcinis vanduo
Natrio hidroksidas (skirtas pH koreguoti)
Vandenilio chlorido rūgštis (skirta pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Praskiestas tirpalas

Laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje 9 mg/ml (0,9 %) natrio chloride praskiestas injekcinis tirpalas išlieka

chemiškai ir fiziškai stabilus 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas iš karto, už tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas vartotojas, tačiau ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C arba 25 °C temperatūroje laikyti negalima.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml flakonas

1 ml tirpalo I tipo stiklo flakone su sandarinamuoju aliuminio gaubteliu, elastomeriniu kamščiu ir plastiko dangteliu. Pakuotės dydis – dėžutėje 1 arba 10 flakonų.

2 ml flakonas

2 ml tirpalo I tipo stiklo flakone su sandarinamuoju aliuminio gaubteliu, elastomeriniu kamščiu ir plastiko dangteliu. Pakuotės dydis – dėžutėje 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tik vienkartiniam vartojimui.

Vaistinio preparato paruošimo prieš vartojant instrukcija
1. Prieš praskiedžiant reikia apžiūrėti, ar flakone nesimato kietųjų dalelių.
2. 1 ml arba 2 ml Giapreza praskieskite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad galutinė vaistinio preparato koncentracija būtų 5 000 ng/ml arba 10 000 ng/ml.
3. Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.
4. Užbaigus infuziją, flakoną reikia išmesti, o nesuvartotą vaistinio preparato dalį – išpilti.

3 lentelė. Praskiesto tirpalo ruošimas

Skysčių kiekis apribotas?	Flakone esančio koncentrato stiprumas	Kiekis, kurį reikia ištraukti (ml)	Infuzinio maišelio dydis (ml)	Galutinė koncentracija (ng/ml)
Ne	2,5 mg/ml	1	500	5 000
Taip	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Praskiestą tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje arba šaldytuve. Po 24 val. kambario temperatūroje arba šaldytuve laikytą paruoštą tirpalą reikia išpilti.

Giapreza galima vartoti kartu su norepinefrinu, epinefrinu, vazopresinu, terlipresinu, dopaminu ir (arba) fenilefrinu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. rugpjūčio 23 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2024 m. gegužės 16 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	**Terminas**
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT). Kad būtų galima išsamiau ištirti Giapreza veiksmingumą ir saugumą gydant suaugusiesiems, kuriems išsivystė sepsinis arba kitos formos distribucinis šokas, diagnozuotą refrakterinę hipotenziją, registruotojas privalo atlikti atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebu kontroliuojamą daugiacentrį tyrimą su suaugusiais pacientais, kuriems diagnozuotas vazodilatacinis šokas ir susijęs sunkus ūminis inkstų pažeidimas, dėl kurio pacientui būtina persodinti inkstą, ir pateikti jo rezultatus: 1) duomenis apie vaistinio preparato poveikį su sergamumu susijusiems reiškiniams ir organų perfuzijai, pateikiant reprezentatyvius Europos pacientų tyrimo duomenis; 2) duomenis, patvirtinančius, kad vaistinis preparatas neturi neigiamo poveikio mirtingumui per 28 dienas; 3) papildomus saugumo duomenis apie išeminius ir tromboembolinius reiškinius, susijusius su vaistinio preparato vartojimu, ir atsako į gydymą vertinimą pagal bendrojo klinikinio vertinimo (angl. *clinical global impression*, CGI) skalę.	Tyrimo rezultatų pateikimas: 2024 m. birželio 30 d.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Giapreza 2,5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
angiotenzinas II

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 2,5 mg angiotenzino II (acetato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis.
Papildomą informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
1 flakonas
2,5 mg/1 ml.
5,0 mg/2 ml.

10 flakonų
2,5 mg/1 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Viena dozė
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną tik praskiedus.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Praskiedus suvartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaisto dalį išpilti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Giapreza 2,5 mg/ml sterilus koncentratas
angiotenzinas II

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną tik praskiedus.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Giapreza 2,5 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
angiotenzinas II

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Giapreza ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant Giapreza
3. Kaip vartoti Giapreza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Giapreza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Giapreza ir kam jis vartojamas?

Giapreza sudėtyje yra veikliosios medžiagos angiotenzino II – junginio, kuris paprastai gaminamas žmogaus organizme. Dėl jo poveikio kraujagyslės įsitempia ir susiaurėja, todėl kraujospūdis padidėja.

Giapreza naudojamas skubiosios pagalbos aplinkybėmis, siekiant padidinti kraujospūdį iki normalaus lygio suaugusiems pacientams, kuriems labai sumažėjęs kraujospūdis ir kurie nereaguoja į gydymą skysčiais ir kitais vaistais kraujospūdžiui padidinti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Giapreza

Giapreza vartoti draudžiama:
- jeigu yra alergija angiotenzinui II arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu bent vienas iš šių teiginių taikytinas Jums, reikia apie tai pasakyti gydytojui arba slaugytojui, prieš pradedant lašinti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Giapreza buvo tiriamas tik su tais žmonėmis, kuriems pasireiškė sepsinis ir distribucinis (sutrikusio skysčių pasiskirstymo) šokas. Šio vaisto poveikis išsivysčius kitų rūšių šokui netirtas.

Šis vaistas siejamas su kraujo krešulių susidarymu. Taikant paskirtą gydymą, Jūs vartosite vaistą, kuriuo siekiama išvengti kraujo krešulių susidarymo, nebent gydytojas manys, kad tai netinka.

Pirmą kartą lašinant Giapreza, jūsų kraujospūdis turėtų padidėti. Jūs būsite atidžiai stebimas (-a), siekiant įsitikinti, kad jūsų kraujospūdis yra geras.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pasikeistų (paraustų arba išblykštų) kurios nors jūsų galūnės oda, jas skaudėtų arba jos tirptų, pasidarytų šaltos, nes tai gali būti ženklas, kad jūsų kraujagyslėse

susidaręs kraujo krešulys, kuris sutrikdė kraujotaką į atitinkamą kūno dalį.

Vaikams ir paaugliams
Giapreza negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes šiose amžiaus grupėse šio vaisto poveikio tyrimų neatlikta.

Kiti vaistai ir Giapreza
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Kai kurie vaistai gali turėti įtakos Giapreza veikimui, kaip antai:
- angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, tokie kaip enalaprilis (vaistai, kurie vartojami siekiant sumažinti kraujospūdį). AKF inhibitoriai gali sustiprinti Giapreza poveikį;
- angiotenzino II receptorių blokatoriai, tokie kaip kandesartanas (vaistai kraujospūdžiui sumažinti) gali susilpninti Giapreza poveikį.

Gali būti, kad gydytojas jau paskyrė Jums kitų vaistų kraujospūdžiui padidinti. Gydymą šiais vaistais papildžius Giapreza, gali reikėti sumažinti tų kitų vaistų dozes.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradedant lašinti šį vaistą, apie tai reikia pasakyti apie tai gydytojui.

Informacijos apie nėštumo laikotarpiu vartojamo Giapreza poveikį nepakanka. Esant galimybei, reikia vengti vartoti šį vaistą nėštumo laikotarpiu. Šį vaistą gydytojas Jums skirs tik tuomet, jeigu galima nauda bus didesnė už galimą riziką.

Nežinoma, ar Giapreza gali išsiskirti į motinos pieną. Jeigu Jūs žindote, prieš lašinant šį vaistą, apie tai reikia pasakyti gydytojui.

Gydantis žindymą reikia nutraukti.

Natris
Šio vaisto 1 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Giapreza

Giapreza Jums bus lašinamas į veną ligoninėje ir šią procedūrą jums atliks gydytojas arba slaugytojas. Pirmiausia vaistinis preparatas praskiedžiamas, tada lašinamas (atliekama infuzija) į veną, kad per minutę į organizmą patektų tam tikra vaisto dozė.

Vaisto dozė priklauso nuo jūsų kūno svorio. Rekomenduojamas pradinis Giapreza infuzijos greitis – 20 nanogramų (ng) kilogramui kūno svorio per minutę. Sulašinus pirminę dozę, gydytojas kas 5 minutes pakeis infuzijos greitį, kol bus pasiektas jūsų tikslinis kraujospūdis. Gydytojas toliau vertins Jūsų organizmo atsaką į gydymą ir atitinkamai koreguos vaisto dozę, per pirmas 3 gydymo valandas padidindamas ją iki ne didesnės kaip 80 ng kilogramui kūno svorio kilogramui per minutę dozės. Praėjus pirmoms 3 valandoms, didžiausia dozė bus 40 ng vienam kilogramui per minutę.

Giapreza Jums bus lašinamas mažiausiomis dozėmis, kurios padeda pasiekti arba išlaikyti atitinkamą kraujospūdį. Siekiant sumažinti šio vaisto šalutinio poveikio riziką, gydymas Giapreza bus nutrauktas vos tik pagerės Jūsų būklė.

Senyvi žmonės
Giapreza tyrimai atlikti su nedideliu skaičiumi vyresnių nei 75 metų ligonių. Vyresniems nei 75 metų ligoniams nereikia koreguoti vaisto dozės. Gydytojas stebės jūsų kraujospūdį ir prireikus pakoreguos Jums paskirtą vaisto dozę.

Sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija
Pacientams, kurių kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi, vaisto dozės koreguoti nereikia. Gydytojas stebės jūsų kraujospūdį ir prireikus pakoreguos Jums paskirtą vaisto dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Giapreza dozę?
Giapreza infuziją Jums atliks gydytojas arba slaugytojas, todėl mažai tikėtina, kad Jums bus sulašinta netinkama vaisto dozė. Vis dėlto, jeigu pasireikštų šalutinis poveikis arba manytumėte, kad Jums sulašinta pernelyg didelė Giapreza dozė, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui. Į veną sulašinus pernelyg didelę Giapreza dozę, jūsų kraujospūdis gali labai padidėti. Jeigu taip nutiktų, ligoninės darbuotojai stebės Jūsų gyvybinius rodiklius ir Jums bus taikomos pagalbinės gydymo priemonės.

Gydymo Giapreza nutraukimas
Kai Jūsų kraujospūdis padidės iki atitinkamo lygio, gydytojas per tam tikrą laipsniškai sumažins jums lašinamo Giapreza kiekį. Giapreza infuziją nutraukus staiga arba pernelyg anksti, Jūsų kraujospūdis gali sumažėti arba Jūsų būklė gali pablogėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu:
- jūsų oda arba galūnės taptų skausmingos, paraustų arba išblykštų, patintų arba pasidarytų šaltos, nes tai gali būti vienoje iš venų susidariusio kraujo krešulio simptomai. Šie krešuliai gali kraujagyslėmis nukeliauti į plaučius ir sukelti krūtinės skausmą bei kvėpavimo sunkumus. Pastebėję bent vieną iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės pagalbos į gydytoją. Tokie simptomai pasireiškia ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų. Nors ne visi iš šių simptomų progresuoja į gyvybei pavojingas komplikacijas, apie juos reikia nedelsiant pranešti gydytojui.

Kitas šalutinis poveikis
Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- pernelyg didelis kraujospūdis.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- padažnėjęs širdies plakimas;
- prasta kraujo apytaka plaštakose, pėdose arba kitose kūno dalyse, kuri gali būti sunkios formos ir sukelti audinių pažeidimus.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Giapreza

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir ant flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Esant 2 °C – 8 °C patalpos temperatūrai, nevartojamas tirpalas 24 valandas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus.

Pastebėjus matomų pažeidimo arba spalvos pasikeitimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Giapreza sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra angiotenzino II acetatas. Kiekviename mililitre yra toks angiotenzino II acetato kiekis, kuris atitinka 2,5 mg angiotenzino II.
  - Viename flakone su 1 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 2,5 mg angiotenzino II.
  - Viename flakone su 2 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 5 mg angiotenzino II.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis ir injekcinis vanduo, kurio pH koreguojamas natrio hidroksidu ir (arba) vandenilio chlorido rūgštimi (žr. 2 skyriaus dalį „Natris“).

Giapreza išvaizda ir kiekis pakuotėje
Giapreza 2,5 mg/ml tiekiamas koncentrato infuziniam tirpalui (sterilaus koncentrato) forma. Tirpalas yra skaidrus, bespalvis ir be matomų kietųjų dalelių.

Giapreza tiekiamas dėžutėje, 1 x 1 ml, 10 x 1 ml arba 1 x 2 ml vienkartinio vartojimo flakonuose. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas
PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

Gamintojas
PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Dozavimas ir vartojimo metodas

Leisti tik į veną praskiedus. Giapreza rekomenduojama leisti per centrinės venos liniją.

Giapreza turi būti vartojamas atliekant nepertraukiamą intraveninę infuziją, atidžiai stebint hemodinamiką ir pagrindinių kraujotakos sistemą aprūpinamų organų perfuziją.

Vaistinio preparato skiedimo instrukcija

1. Prieš praskiedžiant reikia apžiūrėti, ar flakone nesimato kietųjų dalelių.
2. 1 ml arba 2 ml Giapreza praskieskite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad galutinė vaistinio preparato koncentracija būtų 5 000 ng/ml arba 10 000 ng/ml.
3. Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.
4. Užbaigus infuziją, flakoną reikia išmesti, o nesuvartotą vaistinio preparato dalį – išpilti.

1 lentelė. Praskiesto tirpalo ruošimas

Skysčių kiekis apribotas?	Flakone esančio koncentrato stiprumas	Kiekis, kurį reikia ištraukti (ml)	Infuzinio maišelio dydis (ml)	Galutinė koncentracija (ng/ml)
Ne	2,5 mg/ml	1	500	5 000
Taip	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Vaistinio preparato lašinimas į veną

Pradedant vartoti Giapreza į veną, svarbu atidžiai stebėti kraujospūdį ir atitinkamai koreguoti vaisto dozę.

Pradėjus infuziją, jei reikia, dozę galima titruoti ne dažniau kaip kas 5 minutes po ne daugiau kaip 15 ng/kg per minutę, atsižvelgiant į paciento būklę ir tikslinį vidutinį arterinį kraujospūdį. Atliekant klinikinius tyrimus, maždaug vienam iš keturių pacientų, kuriems paskirta pradinė angiotenzino II dozė buvo 20 ng/kg/min, pasireiškė laikina hipertenzija, todėl reikėjo sumažinti dozės titrą. Gydant sunkiai sergančius pacientus, įprastas tikslinis vidurinis arterinis kraujospūdis yra 65– 75 mmHg. Neviršykite 80 ng/kg per minutę per pirmas 3 gydymo valandas. Palaikomoji dozė turi būti ne didesnė kaip 40 ng/kg per minutę. Vaistą galima lašinti kad ir 1,25 ng/kg per minutę dozėmis.

Svarbu, kad Giapreza būtų vartojamas mažiausiomis suderinamomis dozėmis, kurių pakanka pakankamam arteriniam kraujospūdžiui ir audinių perfuzijai pasiekti arba palaikyti. Vidutinė gydymo trukmė atliekant klinikinius tyrimus buvo 48 valandos (nuo 3,5 iki 168 valandų).

Siekiant sumažinti ilgalaikės vazokonstrikcijos sukeliamų nepageidaujamų reiškinių riziką, gydymą Giapreza reikia nutraukti, kai tik pavyksta pakankamai palengvinti pagrindinius šoko simptomus. Dozės titrą reikia mažinti laipsniškai, po ne daugiau kaip 15 ng/kg per minutę, jei reikia, atsižvelgiant į kraujospūdį, kad būtų išvengta hipotenzijos dėl staigaus vaisto infuzijos nutraukimo.

Laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Prieš vartojant praskiesti. Į veną lašinti praskiestą tirpalą.

Praskiestą tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje arba šaldytuve. Po 24 val. kambario temperatūroje arba šaldytuve laikytą paruoštą tirpalą reikia išpilti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.