I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Giapreza 2,5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs koncentrāta ml satur angiotensīna II acetātu, kas atbilst 2,5 mg angiotensīna II (*angiotensinum II)*.

Viens flakons ar 1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 2,5 mg angiotensīna II.

Viens flakons ar 2 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 5 mg angiotensīna II.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).
Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.
pH: 5,0–6,0
Osmolalitāte: 130–170 mOsm/kg

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Giapreza ir paredzēts lietošanai rezistentas hipotensijas ārstēšanai pieaugušajiem ar septisku vai cita veida distributīvu šoku, kuriem hipotensija saglabājas, neskatoties uz atbilstošu tilpuma atjaunošanu un kateholamīnu lietošanu, kā arī citām pieejamām vazopresoru terapijām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Giapreza drīkst izrakstīt ārsts ar pieredzi šoka ārstēšanā, un šīs zāles paredzēts lietot akūtos apstākļos un slimnīcās.

<u>Devas</u>

Ieteicamā Giapreza sākumdeva ir 20 nanogrami (ng)/kg minūtē, ievadot ar nepārtrauktu intravenozu infūziju.

Uzsākot terapiju, ir svarīgi rūpīgi uzraudzīt asinsspiediena atbildes reakciju un attiecīgi pielāgot devu. Giapreza terapijas laikā vienlaikus jāveic vēnu trombembolijas (VTE) profilakse, ja vien tā nav kontrindicēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kad ir uzsākta infūzija, devu var pakāpeniski palielināt pat ik pēc 5 minūtēm ar soli līdz 15 ng/kg minūtē, kā nepieciešams atkarībā no pacienta stāvokļa un mērķa vidējā arteriālā
asinsspiediena. Klīniskajos pētījumos ar angiotensīna II sākumdevu 20 ng/kg minūtē apmēram vienam no četriem pacientiem radās pārejoša hipertensija (skatīt 4.8. apakšpunktu), tāpēc viņiem deva bija pakāpeniski jāsamazina. Kritiski slimiem pacientiem mērķa vidējais arteriālais asinsspiediens parasti ir 65–75 mmHg. Nepārsniedziet 80 ng/kg devu minūtē ārstēšanas pirmo 3 stundu laikā. Uzturošās devas nedrīkst pārsniegt 40 ng/kg minūtē. Var izmantot tik zemas devas kā 1,25 ng/kg minūtē.

Svarīgi lietot Giapreza zemāko atbilstošo devu, ar kuru var sasniegt vai uzturēt piemērotu arteriālo asinsspiedienu un audu perfūziju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Mediānais ārstēšanas ilgums klīniskajos pētījumos bija 48 stundas (diapazons: 3,5 līdz 168 stundas).

Lai mazinātu ar ilgāku vazokonstrikciju saistīto nevēlamo blakusparādību risku, Giapreza terapija ir jāpārtrauc, tiklīdz šoka stāvoklis ir būtiski uzlabojies. Pakāpeniski samaziniet devu ar soli līdz 15 ng/kg minūtē, kā nepieciešams atkarībā no asinsspiediena, lai izvairītos no hipotensijas, pēkšņi pārtraucot zāļu lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki
Dati par Giapreza efektivitāti un drošumu pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, ir ierobežoti. Pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, deva nav īpaši jāpielāgo. Tāpat kā pārējās vecuma grupās, ir svarīgi rūpīgi uzraudzīt asinsspiediena atbildes reakciju un attiecīgi pielāgot devu.

Nieru vai aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru mazspēju vai aknu darbības traucējumiem deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpat kā pārējās pacientu populācijās, ir svarīgi rūpīgi uzraudzīt asinsspiediena atbildes reakciju un attiecīgi pielāgot devu.

Pediatriskā populācija
Giapreza drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Giapreza drīkst ievadīt tikai ar nepārtrauktu intravenozu infūziju, rūpīgi uzraugot hemodinamikas rādītājus un mērķorgānu perfūziju.

Intravenozai lietošanai tikai pēc atšķaidīšanas. Giapreza ieteicams ievadīt ar centrālu venozo līniju. Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Klīniskā pieredze ar Giapreza lietošanu aprobežojas ar septisku vai cita veida distributīvu šoku. Giapreza nav ieteicams lietot citu šoka veidu (piemēram, kardiogēna šoka utt.) gadījumā, jo pacienti ar nedistributīvu šoku nebija iekļauti klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Trombemboliski notikumi

Klīniskajos pētījumos ziņots par trombemboliskiem notikumiem saistībā ar angiotensīna II lietošanu. Bija būtisks vēnu trombembolijas sastopamības disbalanss, salīdzinot ar placebo (6,1 % *vs.* 0 %) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Giapreza terapijas laikā vienlaikus jāveic vēnu trombembolijas (VTE) profilakse, ja vien tā nav kontrindicēta. Ja farmakoloģiska VTE profilakse ir kontrindicēta, var apsvērt nefarmakoloģisku profilaksi.

Perifērā išēmija

Ziņots par perifēro išēmiju saistībā ar angiotensīna II lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Svarīgi lietot Giapreza zemāko atbilstošo devu, ar kuru var sasniegt vai uzturēt piemērotu vidējo arteriālo asinsspiedienu un audu perfūziju.

Terapijas pārtraukšana

Giapreza deva ir jāsamazina pakāpeniski, jo terapijas straujas pārtraukšanas vai priekšlaicīgas apturēšanas gadījumā pacientiem var rasties hipotensija vai pasliktināties diagnosticētā šoka stāvoklis (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katros 2,5 mg/ml, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Nav veikti *in vitro* metabolisma pētījumi ar Giapreza.

Pacienti, kuri nesen saņēmuši angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus, var būt jutīgāki pret Giapreza iedarbību, un viņiem var būt spēcīgāka atbildes reakcija. Pacienti, kuri nesen saņēmuši angiotensīna II receptoru blokatorus (ARB), var būt mazāk jutīgi pret Giapreza iedarbību, un viņiem var būt vājāka atbildes reakcija.

Giapreza un citu vazopresoru vienlaicīga lietošana var izraisīt savstarpēji papildinošu iedarbību uz vidējo arteriālo asinsspiedienu (VAA). Ja terapijas režīmam pievieno Giapreza, citu vazopresoru (piemēram, adrenerģisku vai dopamīnerģisku līdzekļu devas var būt jāsamazina).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par angiotensīna II lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami. Ja iespējams, no lietošanas grūtniecības laikā ir jāizvairās, un potenciālais ieguvums pacientei jāizvērtē salīdzinājumā ar iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai angiotensīns II un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. Terapijas laikā ar Giapreza barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par potenciālo ietekmi uz cilvēka fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika konstatētas pivotālajā klīniskajā pētījumā (N = 163 ar Giapreza ārstētas personas). Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots Giapreza grupā, salīdzinot ar placebo, ir trombemboliski notikumi (attiecīgi 12,9 % *vs* 5,1 %) un pārejoša hipertensija (attiecīgi 22,7 % salīdzinājumā ar 1,9 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā ir uzskaitītas klīniskajos pētījumos reģistrētās nevēlamās blakusparādības visā ar Giapreza ārstētajā drošuma populācijā, un tās ir norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasēm un pēc to biežuma. Biežuma kategorijas tiek definētas šādi: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz

<1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Trombemboliski notikumi[a] Pārejoša hipertensija[b]	Perifērā išēmija

[a] Virstermins, kas ietver arteriālos un venozos trombotiskos notikumus.
[b] Definēta kā vidējā arteriālā asinsspiediena pieaugums par >100 mmHg.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pārejoša hipertensija

Kopumā 37 pacientiem (23 %) radās pārejoša hipertensija, saņemot angiotensīna II sākumdevu 20 ng/kg/min. Pārejošu hipertensiju var ātri novērst, samazinot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Trombemboliski notikumi

Trešās fāzes (ATHOS-3) pētījumā venozie un arteriālie trombemboliskie notikumi Giapreza grupā radās lielākam skaitam pacientu nekā placebo grupā (21 (12,9 %) *vs* 8 (5,1 %)). Būtisko rādītāju atšķirību izraisīja vēnu trombembolija (attiecīgi 10 (6,1 %) *vs* 0 (0 %)). No tās 7 gadījumi atbilst dziļo vēnu trombozei. Letāls trombembolisks notikums bija diviem (1,2 %) pacientiem Giapreza grupā un nevienam pacientam placebo grupā. Giapreza terapijas laikā vienlaikus jāveic vēnu trombembolijas profilakse, ja vien tā nav kontrindicēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Perifērā išēmija

Giapreza grupā perifērā išēmija radās vairāk pacientiem nekā placebo grupā (7 (4,3 %) *vs* 4 (2,5 %)). No tā 5 gadījumus (3,1 %) Giapreza grupā un 3 gadījumus (1,9 %) placebo grupā uzskatīja par nopietniem. Viens pacients no katras grupas tāpēc pārtrauca ārstēšanos. Perifērās išēmijas iemesls var būt Giapreza darbības mehānisms. Svarīgi lietot Giapreza zemāko atbilstošo devu, ar kuru var sasniegt vai uzturēt piemērotu vidējo arteriālo asinsspiedienu un audu perfūziju. Lai mazinātu ar ilgāku vazokonstrikciju saistītās nevēlamās blakusparādības, terapija ir jāpārtrauc, tiklīdz šoka stāvoklis ir būtiski uzlabojies (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana var izraisīt smagu hipertensiju. Angiotensīna II pārdozēšanas gadījumā ir pakāpeniski jāsamazina deva, jāveic rūpīga uzraudzība un jāuzsāk piemēroti atbalstošie pasākumi. Paredzams, ka hipertensīvā iedarbība būs neilga, jo angiotensīna II pusperiods ir īsāks nekā viena minūte.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sirds līdzekļi, citi sirds līdzekļi, ATĶ kods: C01CX09

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Angiotensīns II paaugstina asinsspiedienu, izraisot vazokonstrikciju; pastiprināto aldosterona izdalīšanos, angiotensīnam II tieši iedarbojoties uz asinsvadu sieniņām, ierosina saistīšanās pie 1. tipa angiotensīna II receptora, kas savienots ar G proteīnu, uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnu virsmas, tādējādi stimulējot no Ca^{2+}/kalmodulīna atkarīgu miozīna fosforilāciju un izraisot gludās muskulatūras kontrakcijas.

Giapreza devu titrē atkarībā no iedarbības katram pacientam individuāli. ATHOS-3 pētījumā mediānais laiks līdz asinsspiediena pieaugumam bija apmēram 5 minūtes. Iedarbība uz asinsspiedienu saglabājās vismaz nepārtrauktās intravenozās infūzijas pirmo trīs stundu laikā. Tā kā angiotensīnam II ir īss eliminācijas pusperiods (īsāks nekā viena minūte), strauja angiotensīna II lietošanas pārtraukšana var izraisīt hipotensijas atsitiena efektu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tāpēc, kad šoka stāvoklis ir pietiekami uzlabojies, ieteicams devu samazināt lēnām un pakāpeniski ar soli līdz 15 ng/kg minūtē, kā nepieciešams atkarībā no asinsspiediena (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

"Angiotensīns II šoka ārstēšanai pacientiem ar lielu sirds izsviedes tilpumu" (*Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock* – ATHOS-3) bija 3. fāzes randomizēts ar placebo kontrolēts dubultakls starptautisks vairākcentru drošuma un efektivitātes pētījums, kurā 321 pieaugušo ar septisku vai cita veida distributīvu šoku, kam, neskatoties uz šķidruma terapiju un vazopresoru lietošanu, saglabājās hipotensija, attiecībā 1:1 nejaušināti iedalīja Giapreza vai placebo grupā. Giapreza vai placebo devas titrēja līdz mērķa vidējam arteriālajam asinsspiedienam (VAA) ≥75 mmHg ārstēšanas pirmo 3 stundu laikā, bet pārējo vazopresoru devas tika saglabātas. No 3. līdz 48. stundai Giapreza vai placebo devu pakāpeniski paaugstināja, lai uzturētu VAA robežās no 65 līdz 70 mmHg, vienlaikus samazinot citu vazopresoru devas.

Pētījumā iekļāva pacientus, kuriem bija šokam ar lielu sirds izsviedes tilpumu atbilstošas klīniskās pazīmes, ko definēja kā sirds indeksu >2,3 l/min/m^2 vai centrālā venozā skābekļa piesātinājumu >70 % un centrālo venozo asinsspiedienu (CVA) >8 mmHg. Pacientiem arī bija jābūt pret kateholamīniem rezistentai hipotensijai (KRH), ko definē kā vajadzību lietot kopējo summāro vazopresoru devu >0,2 µg/kg/min no 6 līdz 48 stundām, lai uzturētu vidējo arteriālo asinsspiedienu (VAA) robežās no 55 līdz 70 mmHg, un saņēmušiem vismaz 25 ml/kg kristaloīdu vai koloīdu ekvivalenta devu iepriekšējā 24 stundu periodā, kā arī bija jābūt pietiekamai tilpuma reanimācijai ārstējošā pētnieka ieskatā.

Šajā 3. fāzes pētījumā no 321 ārstētā pacienta 195 pacienti (60,7 %) bija vīrieši, 257 pacienti (80 %) bija baltādainie, 33 (10 %) bija melnādainie un 31 pacientam (10 %) bija cita rase. Mediānais vecums bija 64 gads (diapazons: 22–89 gadi). Pētījumā neiekļāva pacientus, kuriem nepieciešamas lielas steroīdu devas, pacientus, kuriem anamnēzē bija astma vai bronhu spazmas, bet netika veikta mehāniska ventilēšana, kā arī pacientus ar Reino sindromu. Tāpat pētījumā neiekļāva arī pacientus ar aktīvu asiņošanu, mezenterisku išēmiju, aknu mazspēju un MELD rādītāju ≥30, kardiovaskulāro SOFA rādītāju ≤3 un pacientus ar plašiem apdegumiem. Septiskais šoks bija 91 % pētāmo personu, un pārējiem pacientiem bija citas formas distributīvs šoks, piemēram, neirogēnais šoks. Pētījumā neiekļāva arī pacientus ar kardiogēnu šoku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētāmo zāļu lietošanas laikā 97 % pacientu saņēma norepinefrīnu, 67 % saņēma vazopresīnu, 15 % fenilefrīnu, 13 % epinefrīnu un 2 % – dopamīnu. Pirms pētāmo zāļu ievadīšanas 83 % pacientu bija saņēmuši divus vai vairāk vazopresorus, un 47 % pacienti bija saņēmuši trīs vai vairāk vazopresorus. Pacientiem nebija noteikti jāsaņem maksimālās citu vazopresoru devas randomizācijas laikā. 227 pacienti (71 %) no 321 saņēma bāzlīnijas norepinefrīna ekvivalenta devu (NED) <0,5 µg/kg/min, 73 pacienti (23 %) saņēma bāzlīnijas NED no ≥0,5 līdz <1 µg/kg/min, un 21 pacients (6 %) saņēma lielas vazopresoru devas (NED ≥1,0 µg/kg/min). Nav zināms, kā Giapreza iedarbojas, ja tās pievieno maksimālajām citu vazopresoru devām.

Primārais mērķa kritērijs bija procentuālais skaits pacientu, kuriem sasniedza vai nu VAA ≥75 mmHg, vai VAA pieaugumu par ≥10 mmHg bez bāzlīnijas vazopresoru terapijas palielināšanas pēc 3 stundām.

Primāro mērķa kritēriju sasniedza 70 % pacienti, kuri bija nejaušināti iedalīti Giapreza grupā, salīdzinot ar 23 % pacientu placebo grupā; p <0,0001 (terapeitiskais efekts bija 47 %). Konsekvents terapeitiskais efekts bija vērojams arī augsta riska pacientu apakškopās ar zemu sākotnējo VAA vai ar augstu APACHE II rādītāju, kas bija stratifikācijas mainīgie lielumi (2. tabula).

2. tabula. Primārie efektivitātes mērķa rādītāji: VAA reakcija pēc 3 stundām (mITT populācija un apakšgrupas)

Apakšgrupa	Atbildes reakcija uz placebo	Atbildes reakcija uz Giapreza
Visi pacienti	37/158 pacienti 23 %	114/163 pacienti 70 %
Sākotnējais VAA <65 mmHg	10/50 pacienti 20 %	28/52 pacienti 54 %
Sākotnējais APACHE II >30	17/65 pacienti 26 %	38/58 pacienti 66 %

mITT = modificēta ārstēšanai paredzētā populācija

Ar Giapreza ārstētajā grupā mediānais laiks līdz mērķa VAA kritērija sasniegšanai bija 5 minūtes. Ietekme uz VAA saglabājās vismaz terapijas pirmo trīs stundu laikā. Mediānā Giapreza deva pēc 30 minūtēm bija 10 ng/kg/min. No 114 pacientiem, kuriem 3. stundā bija atbildes reakcija uz terapiju, tikai 2 (1,8%) bija saņēmuši devu, kas lielāka par 80 ng/kg/min.

Mirstība līdz 28. dienai bija 46 % Giapreza grupā un 54 % placebo grupā (riska koeficients 0,78; 95 % ticamības intervāls 0,57–1,07).

Giapreza ietekme uz saslimstību un mirstību nav noteikta atbilstošos pētījumos.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Giapreza vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās hipotensijas ārstēšanai bērniem, kuriem hipotensija saglabājas, neskatoties uz šķidrumu terapiju un vazopresoru lietošanu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Giapreza devu titrē atkarībā no iedarbības katram pacientam individuāli. Angiotensīna II līmeni plazmā vērtēja bāzlīnijā un infūzijas 3. stundā 3. fāzes pivotālajā pētījumā.

Izkliede

Nav veikti specifiski pētījumi Giapreza izkliedes izmeklēšanai.

Biotransformācija un eliminācija

Nav veikti specifiski pētījumi Giapreza metabolisma un ekskrēcijas izmeklēšanai.
Intravenozi ievadīta angiotensīna II pusperiods plazmā ir īsāks nekā viena minūte. Tas metabolizējas ar beigu terminālo šķelšanos (gan amino, gan karboksi grupu galā) dažādos audos, tostarp eritrocītos, plazmā un daudzos galvenajos orgānos (t.i. zarnās, nierēs, aknās un plaušās).

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi par angiotensīna II farmakokinētiku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jo nieres nav angiotensīna II metabolismam vai ekskrēcijai nozīmīgs orgāns.

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi par angiotensīna II farmakokinētiku pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jo aknas nav angiotensīna II metabolismam vai ekskrēcijai nozīmīgs orgāns.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kardiovaskulārā drošuma farmakoloģiskajā pētījumā ar normotensīviem suņiem Giapreza izraisīja sirdsdarbības ātruma, sistēmiskas vaskulārās rezistences, kreisā kambara sistoliskā spiediena un kreisā kambara diastoliskā spiediena pieaugumu, kā arī PR intervāla pagarināšanos.

Nepārtrauktas 48 stundu ilgas angiotensīna II intravenozas ievadīšanas gadījumā jaundzimušiem jēriem bija laba panesība pret nominālajām devām 4, 12 un 40 ng/kg/min. Netika novērotas ar ārstēšanu saistītas nevēlamās blakusparādības.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Ūdens injekcijām
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Sālsskābe (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Atšķaidīts šķīdums

Ķīmiskā un fiziskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas istabas temperatūrā un 2 °C – 8 °C temperatūrā, atšķaidot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās nav izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti uzglabāšanas laikam 2 °C-8 °C temperatūrā vai 25 °C temperatūrā nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml flakons

1 ml šķīduma I klases stikla flakonā ar ārējo alumīnija pārklājumu, aizbāzni (elastomēra) un plastmasas vāciņu. Iepakojuma lielums: 1 vai 10 flakoni kastītē.

2 ml flakons

2 ml šķīduma I klases stikla flakonā ar ārējo alumīnija pārklājumu, aizbāzni (elastomēra) un plastmasas vāciņu. Iepakojuma lielums: 1 flakons kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai viena deva.

Norādījumi par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas
1. Pirms atšķaidīšanas pārbaudiet katru flakonu, vai tajā nav cietu daļiņu.
2. Atšķaidiet 1 vai 2 ml Giapreza nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 5000 ng/ml vai 10 000 ng/ml.
3. Atšķaidītajam šķīdumam jābūt dzirdam un bezkrāsainam.
4. Pēc lietošanas izmetiet flakonu un visu neizlietoto zāļu daudzumu.

3. tabula. Atšķaidītā šķīduma sagatavošana

Vai šķidruma daudzums ir ierobežots?	Flakona stiprums	Paņemtais daudzums (ml)	Infūzijas maisa lielums (ml)	Galīgā koncentrācija (ng/ml)
Nē	2,5 mg/ml	1	500	5000
Jā	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Atšķaidīto šķīdumu var glabāt istabas temperatūrā vai ledusskapī. Izmetiet atšķaidīto šķīdumu pēc 24 stundu ilgas glabāšanas istabas temperatūrā vai ledusskapī.

Giapreza var ievadīt vienlaikus ar norepinefrīnu, epinefrīnu, vazopresīnu, terlipresīnu, dopamīnu un/vai fenilefrīnu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 23. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 16. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJSI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	**Izpildes termiņš**
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai plašāk izmeklētu Giapreza efektivitāti un drošumu rezistentas hipotensijas ārstēšanā pieaugušajiem ar septisku vai cita veida distributīvu šoku, reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic randomizēts dubultakls ar placebo kontrolēts vairākcentru pētījums ar pieaugušiem pacientiem, kam ir vazodilatējošs šoks un ar to saistīts smags, akūts nieru bojājums, kura dēļ ir nepieciešama nieru aizstājterapija, un jāiesniedz tā rezultāti, lai nodrošinātu: (1) datus par zāļu ietekmi uz saslimstības notikumiem un orgānu perfūziju ar pietiekamu Eiropas pacientu pārstāvību, (2) pārliecību, ka nav nelabvēlīgas ietekmes uz mirstību 28. dienā, (3) papildu drošuma datus par išēmiskiem un trombemboliskiem notikumiem saistībā ar zāļu lietošanu, un jāreģistrē klīniskais vispārējais iespaids par atbildes reakciju uz ārstēšanu.	Pētījuma rezultātu iesniegšana: 2024. gada 30. jūnijs

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Giapreza 2,5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
angiotensinum II

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 2,5 mg angiotensīna II (acetāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds, sālsskābe.
Papildinformāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons
2,5 mg/1 ml
5,0 mg/2 ml

10 flakoni
2,5 mg/1 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Viena deva
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai tikai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietoto zāļu daudzumu izmest.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Giapreza 2,5 mg/ml sterils koncentrāts
angiotensinum II

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai tikai pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Giapreza 2,5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

angiotensinum II

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Giapreza un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Giapreza lietošanas
3. Kā lietot Giapreza
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Giapreza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Giapreza un kādam nolūkam tās lieto

Giapreza kā aktīvo vielu satur angiotensīnu II – savienojumu, kas normāli veidojas organismā. Tas liek asinsvadiem kļūt ciešākiem un sašaurināties, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu.

Giapreza lieto neatliekamās medicīnas apstākļos, lai paaugstinātu asinsspiedienu līdz normālam līmenim pieaugušiem pacientiem ar nopietni pazeminātu asinsspiedienu, kuri nereaģē uz šķidruma terapiju vai citām asinsspiedienu paaugstinošām zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Giapreza lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Giapreza šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret angiotensīnu II vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Pirms šo zāļu lietošanas informējiet Jūsu ārstu vai medmāsu, ja tas attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Giapreza ir pārbaudītas tikai cilvēkiem ar septisku un distributīvu šoku. Šīs zāles nav pārbaudītas ar citiem šoka veidiem.

Šīs zāles ir saistītas ar trombu veidošanos. Jūsu terapijai tiks pievienotas zāles, kas novērš trombu veidošanos, ja vien Jūsu ārsts to neuzskatīs par neatbilstošu.

Kad Jums pirmoreiz ievadīs Giapreza, paredzams, ka Jums paaugstināsies asinsspiediens. Jūs rūpīgi uzraudzīs, lai pārliecinātos, ka Jūsu asinsspiediens ir pareizā līmenī.

Nekavējoties pasakiet ārstam vai medmāsai, ja Jums mainās ādas tonis (āda kļūst sārtāka vai bāla), rodas sāpes vai nejutīgums ekstremitātēs vai kāda no ekstremitātēm taustot ir auksta, jo šīs pazīmes var liecināt, ka trombs ir nosprostojis asins plūsmu uz kādu ķermeņa daļu.

Bērni un pusaudži
Giapreza nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, jo šajās grupās šīs zāles nav pētītas.

Citas zāles un Giapreza
Pastāstiem ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ir vairākas zāles, kas var ietekmēt Giapreza darbību, piemēram:
- angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, piemēram, enalaprils (zāles, ko lieto asinsspiediena pazeminināšanai). AKE inhibitori var pastiprināt Giapreza iedarbību;
- angiotensīna II receptoru blokatori, piemēram, kandesartāns (zāles, ko lieto asinsspiediena pazeminināšanai) var mazināt Giapreza iedarbību.

Ārsts, iespējams, jau dod Jums citas zāles, kas paaugstina asinsspiedienu. Pievienojot Giapreza, citu zāļu devas var būt jāsamazina.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

Informācija par Giapreza ietekmi uz grūtniecību ir ierobežota. Ja iespējams, no šo zāļu lietošanas grūtniecības laikā ir jāizvairās. Šīs zāles Jūsu ārsts Jums ievadīs tikai tad, ja iespējamais ieguvums pārsniegs potenciālos riskus.

Nav zināms, vai Giapreza var nokļūt mātes pienā. Pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Ārstēšanas laikā barošana ar krūti jāpārtrauc.

Nātrijs
Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katros 2,5 mg/1 ml, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Giapreza

Giapreza Jums slimnīcā ievadīs ārsts vai medmāsa. Tās vispirms atšķaida un pēc tam ievada pa pilienam vēnā (ar infūziju), nodrošinot konkrētu devu katru minūti.

Deva ir atkarīga no ķermeņa masas. Ieteicamā Giapreza sākumdeva ir 20 nanogrami (ng) uz kilogramu ķermeņa masas minūtē. Pēc sākotnējās devas ārsts pielāgos ievadīšanas ātrumu ik pēc 5 minūtēm, līdz tiks sasniegts mērķa asinsspiediens. Terapijas pirmo 3 stundu laikā ārsts turpinās novērtēt Jūsu atbildes reakciju un atbilstoši pielāgos devu līdz maksimāli 80 ng uz kilogramu ķermeņa masas minūtē. Pēc pirmajām 3 stundām maksimālā deva būs 40 ng uz kilogramu ķermeņa masas minūtē. Giapreza ievadīs viszemākajā devā, kas palīdz Jums sasniegt vai uzturēt atbilstošu asinsspiedienu. Lai mazinātu šo zāļu blakusparādību risku, Giapreza lietošanu pārtrauks, tiklīdz Jūsu stāvoklis būs uzlabojies.

Gados vecāki cilvēki
Giapreza ir pārbaudītas tikai ar nelielu skaitu pacientu, kas vecāki par 75 gadiem. Pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, deva nav jāpielāgo. Ārsts uzraudzīs Jūsu asinsspiedienu un pēc vajadzības pielāgos devu.

Aknu vai nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar pasliktinātu aknu vai nieru darbību deva nav jāpielāgo. Ārsts uzraudzīs Jūsu asinsspiedienu un pēc vajadzības pielāgos devu.

Ja esat lietojis Giapreza vairāk nekā noteikts
Giapreza Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, tāpēc maz ticams, ka Jūs varētu saņemt nepareizu devu. Taču, ja Jums ir blakusparādības vai Jūs domājat, ka Jums ir ievadīts pārāk daudz Giapreza, nekavējoties pasakiet to ārstam vai medmāsai. Ja ir ievadīta pārāk liela Giapreza deva, Jums var būt augsts asinsspiediens. Tādā gadījumā slimnīcas personāls uzraudzīs Jūsu organisma stāvokļa galvenos rādītājus un sniegs Jums atbalstošo aprūpi.

Giapreza terapijas pārtraukšana
Ārsts pakāpeniski laika gaitā samazinās Jums ievadīto Giapreza daudzumu, kad Jūsu asinsspiediens būs

paaugstinājies līdz atbilstošam līmenim. Ja Giapreza lietošanu pārtrauc strauji vai pārāk agri, Jums var pazemināties asinsspiediens vai pasliktināties stāvoklis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:
- sāpes, apsārtums vai bāls ādas tonis, pietūkums vai taustot auksta āda vai ekstremitātes, jo tie var būt simptomi, kas liecina par trombu vēnās. Šie trombi var pa asinsvadiem pārvietoties uz plaušām, izraisot sāpes krūtīs un apgrūtinātu elpošanu. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības. Šāda veida simptomi rodas vairāk nekā 1 no 10 pacientiem. Lai gan ne visi no šiem simptomiem var izraisīt dzīvībai bīstamas komplikācijas, Jums par tiem ir nekavējoties jāpastāsta ārstam.

Citas blakusparādības ir norādītas tālāk.
Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- pārāk augsts asinsspiediens

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- paātrināta sirdsdarbība;
- slikta roku, pēdu vai citu ķermeņa daļu apasiņošana, kas var būt smaga un izraisīt audu bojājumus.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Giapreza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas istabas temperatūrā un 2 °C – 8 °C temperatūrā.

Nelietojiet, ja pamanāt redzamas bojājumu pazīmes vai krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Giapreza satur
- Aktīvā viela ir angiotensīna II acetāts. Katrs ml satur angiotensīna II acetātu, kas atbilst 2,5 mg angiotensīna II.
  - Viens flakons ar 1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 2,5 mg angiotensīna II.
  - Viens flakons ar 2 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 5 mg angiotensīna II.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, ūdens injekcijām ar pielāgotu pH ar nātrija hidroksīda un/vai sālsskābes

saturu (skatīt 2. punktā sadaļu “Nātrijs”).

Giapreza ārējais izskats un iepakojums
Giapreza 2,5 mg/ml ir pieejamas kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). Šķīdums ir caurspīdīgs, bezkrāsains un bez redzamām daļiņām.

Giapreza tiek piegādātas kartona kastītē, kas satur vai nu 1 x 1 ml, 10 x 1 ml, vai 1 x 2 ml vienas devas flakonu. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Ražotājs
PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: http://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Devas un lietošanas veids

Intravenozai lietošanai tikai pēc atšķaidīšanas. Giapreza ieteicams ievadīt ar centrālo venozo sistēmu.

Giapreza drīkst ievadīt tikai ar nepārtrauktu intravenozu infūziju, rūpīgi uzraugot hemodinamikas rādītājus un mērķorgānu perfūziju.

Norādījumi par atšķaidīšanu

1. Pirms atšķaidīšanas pārbaudiet katru flakonu, vai tajā nav cietu daļiņu.
2. Atšķaidiet 1 vai 2 ml Giapreza nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 5000 ng/ml vai 10 000 ng/ml.
3. Atšķaidītajam šķīdumam jābūt dzirdam un bezkrāsainam.
4. Pēc lietošanas izmetiet flakonu un visu neizlietoto zāļu daudzumu.

1. tabula. Atšķaidītā šķīduma sagatavošana

Vai šķidruma daudzums ir ierobežots?	Flakona stiprums	Paņemtais daudzums (ml)	Infūzijas maisa lielums (ml)	Galīgā koncentrācija (ng/ml)
Nē	2,5 mg/ml	1	500	5000
Jā	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Ievadīšana

Uzsākot Giapreza terapiju, ir svarīgi rūpīgi uzraudzīt asinsspiediena atbildes reakciju un attiecīgi pielāgot devu.

Kad ir uzsākta infūzija, devu var pakāpeniski palielināt pat ik pēc 5 minūtēm ar soli līdz 15 ng/kg minūtē, kā nepieciešams atkarībā no pacienta stāvokļa un mērķa vidējā arteriālā asinsspiediena. Klīniskajos pētījumos ar angiotensīna II sākumdevu 20 ng/kg minūtē apmēram vienam no četriem pacientiem radās pārejoša hipertensija, tāpēc viņiem deva bija pakāpeniski jāsamazina. Kritiski slimiem pacientiem mērķa vidējais arteriālais asinsspiediens parasti ir 65–75 mmHg. Nepārsniedziet 80 ng/kg devu minūtē ārstēšanas pirmo 3 stundu laikā. Uzturošās devas nedrīkst pārsniegt 40 ng/kg minūtē. Var izmantot tik zemas devas kā 1,25 ng/kg minūtē.

Svarīgi Giapreza lietot zemākajā atbilstošajā devā, ar kuru var sasniegt vai uzturēt piemērotu arteriālo asinsspiedienu un audu perfūziju. Mediānais ārstēšanas ilgums klīniskajos pētījumos bija 48 stundas (diapazons: 3,5 līdz 168 stundas).

Lai mazinātu ar ilgāku vazokonstrikciju saistīto nevēlamo blakusparādību risku, Giapreza terapija ir jāpārtrauc, tiklīdz šoka stāvoklis ir būtiski uzlabojies. Pakāpeniski samaziniet devu ar soli līdz 15 ng/kg minūtē, kā nepieciešams atkarībā no asinsspiediena, lai izvairītos no hipotensijas, pēkšņi pārtraucot zāļu lietošanu.

Uzglabāšanas apstākļi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Pirms lietošanas atšķaidīt. Lietot kā atšķaidītu šķīdumu.

Atšķaidīto šķīdumu var glabāt istabas temperatūrā vai ledusskapī. Izmetiet atšķaidīto šķīdumu pēc 24 stundu ilgas glabāšanas istabas temperatūrā vai ledusskapī.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.