

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

GIAPREZA 2.5 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat fih l-aċetat tal-aṅġjotensina II ekwivalenti għal 2.5 mg aṅġjotensina II.

Kunnett wiehed ta' 1 ml tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 2.5 mg ta' aṅġjotensina II.

Kunnett wiehed ta' 2 ml tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 5 mg ta' aṅġjotensina II.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara u mingħajr kulur.

pH: 5.0 sa 6.0

Osmolarità: 130 sa 170 mOsm/kg

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

GIAPREZA huwa indikat għall-kura ta' ipotensjoni refrattarja f'adulti b'xokk settiku jew xokk distributtiv iehor li jibqgħu ipotensivi minkejja r-restituzzjoni ta' volum adegwat u l-applikazzjoni tal-catecholamines u terapiji oħra disponibbli ta' vażopressur (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

GIAPREZA għandu jiġi preskritt minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' xokk u huwa maħsub għall-użu f'ambjent akut u tal-isptar.

#### Pożoloġija

Id-dożaġġ inizjali rakkomandat ta' GIAPREZA huwa 20 nanogramma (ng)/kg kull minuta permezz ta' infużjoni ġol-vini kontinwa.

GIAPREZA għandu jiġi dilwit f'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni qabel l-użu. Millilitru wiehed jew tnejn ta' GIAPREZA għandu jiġi dilwit f'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' 5,000 ng/ml jew 10,000 ng/ml (ara Tabella 1).

**Tabella 1: Preparazzjoni tas-soluzzjoni dilwita**

Fluwidu Ristrett?	Qawwa tal-kunjett	Ammont li jingibed (ml)	Daqs tal-borża tal-infuzjoni (ml)	Koncentrazzjoni finali (ng/ml)
Le	2.5 mg/ml	1	500	5,000
Iva	2.5 mg/ml	1	250	10,000
	5 mg/2 ml	2	500	10,000

Meta jingħata bidu għal GIAPREZA, huwa importanti li r-rispons tal-pessjoni tad-demmm jiġi mmonitorjat mill-qrib u d-doża tiġi aġġustata kif xieraq.

Ladarba tkun għet stabbilita infużjoni, id-doża tista' tiġi ttitrata sa kull 5 minuti f'passi sa 15 ng/kg kull minuta, kif meħtieġ, skont il-kundizzjoni tal-pazjent u skont il-pessjoni arterjali medja fil-mira. Bejn wieħed u ieħor wieħed minn kull erba' pazjenti jesperjenzaw ipertensjoni temporanja bid-doża tal-bidu tal-aġġotensina II 20 ng/kg kull minuta fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8), u b'hekk ikunu jeħtieġu titrazzjoni 'l isfel tad-doża. Għal pazjenti morda serjament, il-pessjoni arterjali medja fil-mira tas-soltu hija 65 – 75 mmHg. Taqbiżx 80 ng/kg kull minuta matul l-ewwel 3 sigħat ta' kura. Id-doži ta' manteniment ma għandhomx jaqbiżu 40 ng/kg kull minuta. Jistgħu jintużaw doži baxxi sa 1.25 ng/kg kull minuta.

Huwa importanti li GIAPREZA jingħata bid-doża kompatibbli l-aktar baxxa sabiex tinkiseb jew tinzamm pressjoni arterjali tad-demmm adegwata u perfużjoni tat-tessuti (ara sezzjoni 4.4). It-tul medju tal-kura fil-provi kliniċi kien ta' 48 siegħa (medda: 3.5 sa 168 siegħa).

Sabiex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' avvenimenti avversi derivati mill-vażokostrizzjoni mtawla, il-kura b'GIAPREZA għandha tiġi ritirata ladarba x-xokk sottostanti jittejjeb b'mod suffiċjenti (ara sezzjoni 4.4 u 4.8). Ittitra d-doża 'l isfel permezz ta' tnaqqis gradwali sa 15 ng/kg kull minuta, kif meħtieġ, abbażi tal-pessjoni tad-demmm, sabiex tiġi evitata ipotensjoni minħabba twaqqif f'daqqa (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Hemm data limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' GIAPREZA f'pazjenti ta' > 75 sena. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament speċjali fid-doża f'pazjenti li għandhom aktar minn 75 sena. Fir-rigward ta' gruppi ta' età oħrajn, huwa importanti li r-rispons tal-pessjoni tad-demmm jiġi mmonitorjat mill-qrib u d-doża tiġi aġġustata kif xieraq.

##### *Indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament speċjali fid-doża għal pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi jew dawk b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Fir-rigward ta' popolazzjonijiet ta' pazjenti oħrajn, huwa importanti li r-rispons tal-pessjoni tad-demmm jiġi mmonitorjat mill-qrib u d-doża tiġi aġġustata kif xieraq.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' GIAPREZA fit-tfal li għandhom anqas minn 18-il sena għandhom ma għewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

GIAPREZA għandu jingħata biss permezz ta' infużjoni ġol-vini kontinwa taħt monitoraġġ mill-qrib tal-emodinamika u perfużjoni tal-organu finali.

Għal użu għol-vini wara d-dilwizzjoni biss. GIAPREZA huwa rakkomandat li jingħata minn linja venuża ċentrali.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

L-esperjenza klinika b'GIAPREZA hija limitata għal xokk settiku jew xokk distributtiv ieħor. L-użu ta' GIAPREZA mhuwiex rakkomandat f'tipi oħra ta' xokk (eż. xokk kardjoġeniku, eċċ) peress li pazjenti b'xokkijiet mhux distributtivi ġew esklużi mill-provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1).

#### Avvenimenti tromboemboliċi

Ġew irrappurtati avvenimenti tromboemboliċi bl-użu tal-aŋġjotensina II fil-provi kliniċi. L-iżbilanċ kbir meta mqabbel mal-placebo kien fit-tromboemboliżmu venuż (6.1 % kontra 0 %) (ara sezzjoni 4.8). Għandha tintuża profilassi ta' tromboemboliżmu venuż (VTE) konkomitanti sakemm ma tiġix kontraindikata waqt il-kura b'GIAPREZA. Profilassi VTE mhux farmalogika tista' tiġi kkunsidrata meta l-profilassi farmakologika tkun kontraindikata.

#### Iskemija periferali

Ġiet irrappurtata iskemija periferali bl-użu tal-aŋġjotensina II (ara sezzjoni 4.8). Huwa importanti li GIAPREZA jingħata bid-doża kompatibbli l-aktar baxxa sabiex tinkiseb jew tinzamm pressjoni arterjali medja adegwata u perfużjoni tat-tessuti.

#### Twaqqif tat-terapija

GIAPREZA għandu jitnaqqas b'mod gradwali peress li l-pazjenti jistgħu jesperjenzaw ipotensjoni jew iggravar tad-dijanjozi sottostanti ta' xokk ma' twaqqif f'daqqa jew twaqqif prematur.

#### Kontenut tas-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) għal kull 2.5 mg/1 ml, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Ma twettaq l-ebda studju tal-metaboliżmu *in vitro* b'GIAPREZA.

L-għoti konkomitanti ta' GIAPREZA u vażopressuri oħrajn jista' jkollu effett addittiv fuq il-pressjoni arterjali medja (MAP). Iż-żieda ta' GIAPREZA tista' teħtieġ tnaqqis fid-doża ta' vażopressuri oħra.

Pazjenti li reċentement irċevew inibituri ta' enzima ta' konverżjoni tal-aŋġjotensina (ACE) jistgħu jkunu aktar sensittivi għall-azzjoni ta' GIAPREZA b'rispons miżjud. Pazjenti li reċentement irċevew imblokkaturi tar-riċetturi tal-aŋġjotensina II (ARBs) jistgħu jkunu inqas sensittivi għall-azzjonijiet ta' GIAPREZA b'rispons imnaqqas.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

Hemm data limitata dwar l-użu ta' angjotensina II f'nisa tqal. Studji f'animali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva. Jekk ikun possibbli għandu jiġi evitat l-użu waqt it-tqala u l-benefiċċju potenzjali għall-pazjenta għandu jiġi kkonsidrat kontra kull riskju possibbli għall-fetu.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk angjotensina II jew il-metaboliti tagħha humiex eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed titredda' mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kura b'GIAPREZA.

### Fertilità

M'hemm l-ebda data dwar l-effetti potenzjali fuq il-fertilità fil-bnedmin.

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni ġew identifikati fl-istudju kliniku pivotali (N = 163 ikkurati b'GIAPREZA). L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti rrappurtati aktar ta' spiss fil-fergħa ta' GIAPREZA huma avvenimenti tromboemboliċi (12.9 % kontra 5.1 %) u ipertensjoni temporanja.

### Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 2 telenka r-reazzjonijiet avversi rreġistrati fl-istudji kliniċi fil-popolazzjoni totali tas-sigurtà kkurata b'GIAPREZA skont is-sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA u l-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $> 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $> 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $> 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), u rari ħafna ( $< 1/10,000$ ).

**Tabella 2: Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi**

Sistema tal-Klassifika tal- Organi MedDRA	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi fil-qalb		Takkikardija
Disturbi vaskulari	Avvenimenti tromboemboliċi <sup>a</sup> Ipertensjoni temporanja <sup>b</sup>	Iskemija periferali

<sup>a</sup> Termini ggruppat biex jinkludi avvenimenti trombotiċi arterjali u venuzi

<sup>b</sup> Definita bħala zieda fil-pressjoni arterjali medja  $> 100$  mmHg

### Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Ipertensjoni temporanja*

Total ta' 37 pazjenti (23%) esperjenzaw ipertensjoni temporanja b'doża tal-bidu ta' angjotensina II 20 ng/kg/min. Ipertensjoni temporanja tista' tiġi mtaffija minnufih b'titrazzjoni 'l isfel tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

#### *Avvenimenti tromboemboliċi*

Aktar pazjenti esperjenzaw avvenimenti tromboemboliċi venuzi u arterjali fil-fergħa ta' GIAPREZA meta mqabbla mal-fergħa tal-placebo fl-istudju tal-Fażi 3 (ATHOS-3) (21 [12.9%] kontra 8 [5.1%]). L-iżbilanċ

kbir kien jikkorrispondi għal tromboembolizmu venuż (10 [6.1 %] kontra 0 [0 %] rispettivament). Minn dawn, 7 każijiet ikkorrisonde għal trombozi profonda fil-vini. Żewġ (1.2 %) pazjenti fil-fergħa ta' GIAPREZA esperjenzaw avveniment tromboemboliku fatali meta mqabbel mal-ebda pazjent fil-fergħa tal-plaċebo. Għandha tintuża profilassi ta' tromboembolizmu venuż konkomitanti sakemm ma tkunx kontraindikata waqt il-kura b'GIAPREZA (ara sezzjoni 4.4).

### *Iskemija periferali*

Aktar pazjenti esperjenzaw iskemija periferali fil-fergħa ta' GIAPREZA meta mqabbla mal-fergħa tal-plaċebo (7 [4.3 %] kontra 4 [2.5 %]). Minn dawn, 5 każijiet (3.1 %) fil-fergħa ta' GIAPREZA u 3 (1.9 %) każijiet fil-fergħa tal-plaċebo ġew ikkunsidrati bħala serji. Pazjent wiehed f'kull fergħa waqqaf il-kura b'riżultat ta' dan. L-iskemija periferali tista' tkun konsegwenza tal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' GIAPREZA. Huwa importanti li GIAPREZA jingħata bid-doża l-aktar baxxa kompatibbli sabiex tinkiseb jew tinzamm il-persjoni arterjali medja adegwata u l-perfużjoni tat-tessuti. Sabiex jitnaqqsu l-avvenimenti avversi derivati mill-vażokostrizzjoni mtawla, il-kura għandha tiġi rtirata hekk kif ix-xokk sottostanti jittejjeb b'mod suffiċjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva tista' tirriżulta f'ipertensjoni severa. Titrazzjoni 'l isfel tat-terapija, osservazzjoni b'attenzjoni, u bidu ta' miżuri xierqa ta' appoġġ huma l-kura indikata ta' doża eċċessiva ta' anġjotensina II. L-effetti ipertensivi huma mistennija li jkunu qosra minhabba li l-*half life* ta' anġjotensina II hija anqas minn minuta.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija kardijaka, stimulant kardijaċi oħra, Kodiċi ATC: C01CX09

### Mekkanizmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Anġjotensina II żżid il-persjoni tad-demem bil-vażokostrizzjoni; zieda fir-rilaxx tal-aldosterone permezz ta' azzjoni diretta ta' anġjotensina II fuq il-ħajt tal-vażu tiġi medjata mill-irbit mar-riċettur tat-tip 1 ta' anġjotensina II akkopjat mal-proteina G fuq ċelloli tal-muskoli vaskulari li jstimula l-fosforilazzjoni tal-myosin li tiddependi fuq  $Ca^{2+}$ /calmodulin u jikkawża kontrazzjoni tal-muskoli lixxi.

GIAPREZA jitnaqqas għall-effett għal kull pazjent individwali. Fil-prova ATHOS-3, iż-żmien medjan biex tiżdied il-persjoni tad-demem kien ta' madwar 5 minuti. L-effett fuq il-persjoni tad-demem jiġi sostnut għal mill-inqas l-ewwel tliet sigħat ta' infużjoni ġol-vini kontinwa. Minhabba l-*half life* qasira ta' GIAPREZA (inqas minn minuta), twaqqif f'daqqa tal-anġjotensina jista' jwassal għal ipotensjoni rikorrenti (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, ladarba x-xokk sottostanti jittejjeb biżżejjed, hija rakkomandata titrazzjoni 'l isfel bil-mod permezz ta' tnaqqis gradwali sa 15 ng/kg kull minuta, kif meħtieġ, abbażi tal-persjoni tad-demem (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-Anġjotensina II għall-Kura ta' Xokk ta' Output Għoli (ATHOS-3) kien studju tas-sigurtà u tal-effikaċja ta' Fażi 3, randomizzat, ikkontrollat bi plaċebo, double-blind, internazzjonali, multiċentriku li fih 321 adult b'xokk settiku jew distributtiv ieħor li baqgħu ipotensivi minkejja terapija ta' fluwidu u

vażopressur ġew randomizzati 1:1 għal GIAPREZA jew placebo. Id-dożi ta' GIAPREZA jew placebo ġew titrati għal pressjoni arterjali medja (MAP) fil-mira ta'  $\geq 75$  mmHg matul l-ewwel 3 sigħat ta' kura waqt li nżammu d-dożi ta' vażopressuri oħra. Minn Siegħa 3 sa Siegħa 48, GIAPREZA jew placebo ġew titrati sabiex iżommu l-MAP bejn 65 u 70 mmHg filwaqt li jitnaqqsu d-dożi ta' vażopressuri oħra.

Għall-inklużjoni tagħhom fl-istudju, il-pazjenti ried ikollhom karatteristiċi kliniċi ta' xokk ta' output għoli definit bħala indiċi kardijaku  $> 2.3$  l/min/m<sup>2</sup> jew is-somma tas-saturazzjoni tal-ossiġenu venuż ċentrali  $> 70$  % bi pressjoni venuża ċentrali (CVP)  $> 8$  mmHg. Il-pazjenti ried ikollhom ukoll ipotensjoni refrattarja ta' katekolamina (CRH) definita bħala li teħtieġ doża tal-vażopressur totali ta'  $> 0.2$  mcg/kg/min għal 6 sa 48 siegħa, biex tinżamm pressjoni arterjali medja (MAP) bejn 55-70 mmHg u li jirċievu tal-inqas 25 ml/kg ta' crystalloid jew colloid ekwivalenti matul il-perjodu preċedenti ta' 24 siegħa u li jkollhom il-volum risuxxitat b'mod adegwat fl-opinjoni tal-investigatur li qed jikkura.

Mit-321 pazjent ikkurati fl-istudju tal-Fażi 3, 195 pazjent kienu rġiel (60.7%), 257 (80%) pazjent kienu Bojod, 33 (10%) kienu Suwed, u 31 (10%) kienu Oħrajn. L-età medjana kienet ta' 64 sena (medda: 22-89 sena). Pazjenti li jeħtieġu dożi għoljin ta' steroidi, pazjenti bi storja ta' aźma jew bronkospażmu li ma kellhomx ventilazzjoni mekkanikament, u pazjenti bis-sindrome ta' Raynaud ġew esklużi. Pazjenti bi fsada attiva, bi skemija mesenterika, insuffiċjenza tal-fwied u punteġġ ta' MELD ta'  $\geq 30$ , punteġġ ta' SOFA ta' CV ta'  $\leq 3$  u pazjenti bi ħruq estensiv ukoll ġew esklużi. 91 % tal-individwi kellhom xokk settiku; l-individwi li jifdal kellhom forum oħra ta' xokk distributtiv bħal xokk newroġeniku. Il-pazjenti b'xokk kardjoġeniku ġew esklużi (ara sezzjoni 4.4).

Fil-hin tal-għoti tal-medicina tal-istudju, 97 % tal-individwi kienu qed jirċievu norepinephrine, 67% vasopressin, 15% phenylephrine, 13% epinephrine, u 2 % dopamine. 83 % tal-individwi kienu rċewew żewġ vażopressuri jew aktar u 47 % tliet vażopressuri jew aktar qabel l-għoti tal-medicina tal-istudju. Il-pazjenti ma kinux neċessarjament fuq id-dożi massimi ta' vażopressuri oħra waqt ir-randomizzazzjoni. Mit-321 pazjent, 227 (71 %) kienu qed jirċievu doża bażi ekwivalenti ta' norepinephrine (NED) fil-linja bażi ta'  $< 0.5$  mcg/kg/min, 73 pazjent (23 %) kienu qed jirċievu NED fil-linja bażi ta'  $\geq 0.5$  sa  $< 1$  mcg/kg/min u 21 (6 %) pazjent kienu qed jirċievu dożi għoljin ta' vażopressuri (NED  $\geq 1.0$  mcg/kg/min). L-effett ta' GIAPREZA meta jiżdied mad-dożi massimi ta' vażopressuri oħra mhux magħruf.

Il-punt tat-tmiem primarju kien il-perċentwal ta' individwi li kisbu MAP  $\geq 75$  mmHg jew zieda ta'  $\geq 10$  mmHg fl-MAP mingħajr zieda fit-terapija ta' vażopressur fil-linja bażi fi 3 sigħat.

Il-punt tat-tmiem primarju nkiseb minn 70 % tal-pazjenti randomizzati għal GIAPREZA meta mqabbla ma' 23 % tal-individwi tal-placebo;  $p < 0.0001$  (effett tal-kura ta' 47 %). L-effett tal-kura kien konsistenti f'subsettijiet ta' riskju għoli ta' pazjenti b'MAP fil-linja bażi baxxa jew punteġġ għoli ta' APACHE II, li kienu varjabbli tal-istratifikazzjoni (Tabella 3).

**Tabella 3: Punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja: Rispons tal-MAP f'siegħa 3 (popolazzjoni mITT u sottogrupperi)**

Sottogrupp	Rata ta' rispons tal-placebo	Rata ta' rispons ta' GIAPREZA
Il-pazjenti kollha	37/158 pazjent 23 %	114/163 pazjent 70 %
MAP fil-linja bażi $< 65$ mmHg	10/50 pazjent 20 %	28/52 pazjent 54 %
APACHE II $> 30$ fil-linja bażi	17/65 pazjent 26 %	38/58 pazjent 66 %

mITT= popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata mmodifikata

Fil-grupp ikkurat b'GIAPREZA, iż-żmien medjan biex jintlaħaq il-punt tat-tmiem fil-mira tal-MAP kien ta' 5 minuti. L-effett fuq il-MAP ġie sostnut għal mill-inqas l-ewwel tliet sigħat ta' kura. Id-doża medjana ta' GIAPREZA kienet ta' 10 ng/kg/min fi 30 minuta. Mill-114 li rrispondew f'Siegħa 3, 2 (1.8 %) biss irċewew aktar minn 80 ng/kg/min.

Il-mortalità matul il-jum 28 kienet ta' 46 % b'GIAPREZA u 54 % bil-placebo (proporzjon ta' periklu 0.78; intervall ta' kunfidenza ta' 95 % 0.57-1.07).

L-effett ta' GIAPREZA fuq il-morbidità u l-mortalità ma ġiex iddeterminat fi studji xierqa.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'GIAPREZA f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' ipotensjoni fi tfal li jibqgħu ipotensivi minkejja terapija ta' fluwidu u vażopressur.

### **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

GIAPREZA jiġi titrat għall-effett għal kull pazjent individwali. Il-livelli fil-plażma tal-aŋġjotensina II ġew evalwati fil-linja bażi u f'sieġha 3 tal-infuzjoni fl-istudju pivotali tal-fażi 3.

#### Distribuzzjoni

Ma sar l-ebda studju speċifiku biex tiġi investigata d-distribuzzjoni ta' GIAPREZA.

#### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Ma sar l-ebda studju speċifiku biex jiġi investigat il-metaboliżmu u l-eskrezzjoni ta' GIAPREZA. Il-*half life* fil-plażma tal-aŋġjotensina II mogħtija fil-vini hija inqas minn minuta. Din tiġi metabolizzata minn qasma terminali tat-tmim (kemm f'termini ta' amino kif ukoll ta' carboxy) f'varjetà ta' tessuti inklużi l-eritrociti, il-plażma u ħafna mill-organi ewlenin (jiġifieri l-musrana, il-kliewi, il-fwied u l-pulmun).

#### Indeboliment tal-kliewi

Ma saret l-ebda prova biex tiġi investigata l-farmakokinetika tal-aŋġjotensina II f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minħabba li l-kliewi mhumiex organu ewleni għall-metaboliżmu jew l-eskrezzjoni tal-aŋġjotensina II.

#### Indeboliment tal-fwied

Ma saret l-ebda prova biex tiġi investigata l-farmakokinetika tal-aŋġjotensina II f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied peress li l-fwied mhuwiex organu ewleni għall-metaboliżmu jew l-eskrezzjoni tal-aŋġjotensina II.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fi studju tal-farmakoloġija ta' sigurtà kardjovaskulari fi klieb normossivi, GIAPREZA stimula zieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb, reżistenza vaskulari sistemika, pressjoni sistolika ventrikulari tax-xellug u pressjoni dijastolika ventrikulari tax-xellug, u titwil tal-intervall PR.

F'għoti ġol-vini kontinwu ta' 48 sieġha tal-aŋġjotensina II fi ħrief li jkun għadhom kif twieldu, ir-rati ta' doża nominali ta' 4, 12 u 40 ng/kg/min kienu ttollerati sew. Ma ġie osservat l-ebda effett avvers relatat mal-kura.



## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Mannitol

Ilma għall-injezzjonijiet

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

GIAPREZA jista' jinghata flimkien ma' norepinephrine, epinephrine, vasopressin, terlipressin, dopamine, u/jew phenylephrine.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunnett mhux miftuħ

3 snin

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura ambjentali u 2 °C – 8 °C. Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C – 8 °C jew 25 °C.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

Kunnett ta' 1 ml

Soluzzjoni ta' 1 ml f'kunnett tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp tal-aluminju b'għeluq ieħor (elastomeriku), u għatu tal-plastik. Daqs tal-pakkett ta' 1 jew 10 kunjetti għal kull kartuna.

Kunnett ta' 2 ml

Soluzzjoni ta' 2 ml f'kunnett tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp tal-aluminju b'għeluq ieħor (elastomeriku), u għatu tal-plastik. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed għal kull kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Għal doża waħda biss.

Struzzjonijiet għall-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-għoti

1. Qabel id-dilwizzjoni, spezzjona kull kunjett għal materja partikolata.
2. Iddilwixxi 1 jew 2 ml ta' GIAPREZA f'sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni sabiex tikseb koncentrazzjoni finali ta' 5,000 g/ml jew 10,000 ng/ml.
3. Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun ċara u bla kulur.
4. Armi l-kunjett u kwalunkwe porzjon mhux użat tal-prodott mediċinali wara l-użu.

Is-soluzzjoni dilwita tista' tinhażen f'temperatura ambjentali jew taħt refriġerazzjoni. Armi s- soluzzjoni ppreparata wara 24 siegħa f'temperatura ambjentali jew taħt refriġerazzjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Awwissu 2019

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL- LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
L-Orlanda

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L- UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
<p>Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex ikomplu jiġu investigati l-effikaċja u s-sigurtà ta' Giapreza fil-kura ta' ipotensjoni refrattorja fl-adulti b'xokk settiku jew distributtiv iehor, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo, multiċentriku f'pazjenti adulti b'xokk vazodilatorju u ħsara tal-kliewi akuta severa assoċjata li tirrikjedi terapija ta' sostituzzjoni renali biex tippovdi: (1) data dwar l-effett tal-prodott fuq avvenimenti ta' morbidità u perfużjoni tal-organi ma' u rappreżentazzjoni adegwata tal-pazjenti Ewropej, (2) riassicurazzjoni li ma hemm l-ebda effett detrimental fuq il-mortalità f'jum 28, (3) data addizzjonali tas-sigurtà dwar avvenimenti iskemiċi u tromboemboliċi assoċjati mal-użu tal-prodott u biex tiġi rreġistrata l-impressjoni globali klinika tar-rispons għall-kura.</p>	<p>Sottomissjoni tar-riżultati tal-istudju: 30 ta' Ġunju 2024</p>

**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

GIAPREZA 2.5 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
anġjotensina II

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull ml fih 2.5 mg ta' anġjotensina II (bħala aċetat).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: mannitol, ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide, hydrochloric acid.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett 1  
2.5 mg/1 ml  
5.0 mg/2 ml

10 kunjetti  
2.5 mg/1 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Doża waħda  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-vini biss wara d-dilwizzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP:  
Wara d-dilwizzjoni, uża immedjament.



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg (2 °C - 8 °C).

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Armi l-porzjonijiet mhux użati.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

GIAPREZA 2.5 mg/mL koncentrat sterili  
anġjotensina II

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Użu IV biss wara d-dilwizzjoni

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot:

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

2.5 mg/1 ml  
5.0 mg/2 ml

**6. OHRAJN**

PAION Deutschland GmbH

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### GIAPREZA 2.5 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni angjotensina II

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu GIAPREZA u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata GIAPREZA
3. Kif għandek tuża GIAPREZA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen GIAPREZA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu GIAPREZA u għal xiex jintuża**

GIAPREZA fih is-sustanza attiva angjotensina II, kompost normalment prodott mill-ġisem. Din tissikka u ddejjaq il-vini, u b'hekk iżżid il-pressjoni tad-demmm.

GIAPREZA jintuża f'ambjent ta' emergenza biex iżid il-pressjoni tad-demmm għal livelli normali f'pazjenti adulti bi pressjoni tad-demmm baxxa b'mod serju li ma jirrispondux għal fluwidi jew mediċini oħra li jgħollu l-pressjoni tad-demmm.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata GIAPREZA**

M'għandekx tinghata GIAPREZA:

- jekk inti allergiku għal angjotensina II jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

It-tabib jew l-infermier tiegħek għandu jiġi mgħarraf jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik qabel ma tintuża din il-mediċina.

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

GIAPREZA ġie ttestjat biss f'persuni b'xokk settiku u distributtiv. Ma ġiex ittestjat f'tipi oħra ta' xokk.

It-tabib jew l-infermier tiegħek għandu jiġi mgħarraf qabel jintuża GIAPREZA jekk inti jew xi hadd iehor fil-familja tiegħek ikollu storja ta' emboli tad-demmm, peress li din il-mediċina ġiet assoċjata mal-formazzjoni ta' emboli tad-demmm. Bħala parti mill-kura tiegħek, tista' tinghata mediċina biex tipprevjeni l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm.

Meta tinghata l-ewwel GIAPREZA, huwa mistenni li l-pressjoni tad-demmm tiegħek tiżdied. Ser tiġi mmonitorjat mill-qrib biex jiġi żgurat li l-pressjoni tad-demmm tiegħek tkun fil-livell it-tajjeb.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tesperjenza bidla fil-kulur (hmura jew pallidità), uġiġ, tnevmim f' dirgħajk jew f' riġlejk, jew jekk xi driegħ jew riġel minnhom ikun kiesaħ meta tmissu, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali li embolu tad-demmm imblokka l-fluss tad-demmm għal parti tal-ġisem.

### **Anzjani**

GIAPREZA ġie ttestjat f' numru żgħir ta' pazjenti li għandhom aktar minn 75 sena. M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża għal pazjenti li għandhom aktar minn 75 sena. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-pressjoni tad-demmm tiegħek u jaġġusta d-doża kif meħtieġ.

### **Indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi**

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-pressjoni tad-demmm tiegħek u jaġġusta d-doża kif meħtieġ.

### **Tfal u adolexxenti**

GIAPREZA m'għandux jintuża fi tfal jew f' adolexxenti taħt it-18-il sena peress li ma ġie studjat f' dawn il-gruppi ta' età.

### **Mediċini oħra u GIAPREZA**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. Għadd ta' mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem GIAPREZA, bħal:

- Inibituri ta' enzima ta' konverżjoni tal-aṅġjotensina (ACE) (mediċini użati biex ibaxxu l-pressjoni tad-demmm, b' sustanzi attivi li l-isem tagħhom normalment jispicċa b' -pril). L-inibituri tal-ACE jistgħu jżidu mal-effett ta' GIAPREZA.
- Imblokkaturi tar-riċetturi tal-aṅġjotensina II (mediċini li jintużaw biex ibaxxu l-pressjoni tad-demmm, b' sustanzi attivi li l-ismijiet tagħhom normalment jispicċaw b' -sartan) jistgħu jnaqqsu l-effett ta' GIAPREZA.

It-tabib tiegħek jista' jkun diġà qed jagħtik mediċini oħra użati biex jgħollu l-pressjoni tad-demmm tiegħek. Iż-żieda ta' GIAPREZA ma' dawn il-mediċini tista' tirrikjedi li d-doži tal-mediċini l-oħra jitnaqqsu.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

It-tabib tiegħek għandu jiġi mgħarraf jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija qabel tingħata din il-mediċina.

Hemm informazzjoni limitata dwar l-effetti ta' GIAPREZA waqt it-tqala. L-użu ta' din il-mediċina waqt it-tqala għandu jiġi evitat jekk ikun possibbli. Inti ser tingħata din il-mediċina biss jekk il-benefiċċju possibbli jkun akbar mir-riskji possibbli.

Mhux magħruf jekk GIAPREZA jistax jgħaddi fil-halib tas-sider. It-tabib tiegħek għandu jiġi mgħarraf jekk qed tredda' qabel ma tingħata din il-mediċina.

Għadu mhuwiex magħruf jekk GIAPREZA jistax jaffettwa l-fertilità.

### **Sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f' kull 2.5 mg/1 ml, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

## **3. Kif għandek tuża GIAPREZA**

GIAPREZA ser jingħatalek fi sptar minn tabib jew infermier. Dan l-ewwel jiġi dilwit u mbaġhad jingħata bħala dripp (infużjoni) ġol-vina, bl-għoti ta' doża speċifikata kull minuta.

Id-doża tiddependi mill-piż tal-ġisem tiegħek. Ir-rata tal-bidu rakkomandata ta' GIAPREZA hija ta' 20 nanogramma (ng) għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tiegħek kull minuta. Wara d-doża inizjali, it-tabib tiegħek ser jaġġusta r-rata kull 5 minuti sakemm tilhaq il-pressjoni tad-demmm fil-mira tiegħek. It-tabib tiegħek ser ikompli jivvaluta r-rispons tiegħek u ser jaġġusta d-doża kif xieraq sa massimu ta' 80 ng

għal kull kilogramma kull minuta matul l-ewwel 3 sigħat ta' kura. Id-doża massima wara l-ewwel 3 sigħat ser tkun 40 ng għal kull kilogramma kull minuta.

GIAPREZA ser jingħatalek bl-aktar doża baxxa li tgħinek tikseb jew iżzomm il-pressjoni tad-demmi tiegħek. Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji għal din il-medicina, GIAPREZA ser jitwaqqaf hekk kif il-kondizzjoni tiegħek titjeb.

#### **Jekk tingħata GIAPREZA aktar milli suppost**

GIAPREZA ser jingħatalek minn tabib jew infermier, għalhekk huwa improbabbli li tingħata d-doża l-ħażina. Madankollu, jekk għandek effetti sekondarji jew taħseb li ngħatajt wisq GIAPREZA, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih. Jekk tiegħu wisq GIAPREZA, tista' tesperjenza pressjoni tad-demmi għolja. Jekk dan isehh, l-impjegati tal-isptar ser jimmonitorja s-sinjali vitali tiegħek u ser tingħata kura ta' appogg.

#### **Waqfien ta' kura b'GIAPREZA**

It-tabib tiegħek ser inaqqas bil-mod l-ammont ta' GIAPREZA li tingħata maż-żmien ladarba l-pressjoni tad-demmi tiegħek tiżdied għal livelli xierqa. Jekk GIAPREZA jitwaqqaf f'daqqa jew jitwaqqaf kmieni wisq, tista' tesperjenza tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi tiegħek jew il-kondizzjoni tiegħek tista' tmur għall-agħar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

##### **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza:**

- Uġiġh, ħmura jew kulur pallidu, nefha jew riġidità f'kuntatt mal-ġilda jew mar-riġlejn u mad-dirgħajn, peress li dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu f'waħda mill-vini tiegħek. Dawn l-emboli jistgħu jivvjaġġaw permezz tal-važi għall-pulmun u jikkawżaw uġiġh fis-sider u diffikultà biex tiegħu n-nifs. Jekk tinnota xi wie ħed minn dawn is immedjatament. Dawn it-tipi ta' sintomi jsehħu f'aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti. Filwaqt li dawn is-sintomi mhux kollha jwasslu għal kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja, it-tabib tiegħek għandu jiġi mgħarraf dwarhom immedjatament.

Effetti sekondarji oħra huma:

Effetti sekondarji **komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10) huma:

- Pressjoni tad-demmi għolja wisq

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10) huma:

- Taħbit tal-qalb mgħaġġel
- Ċirkolazzjoni ħażina tal-idejn, tas-saqajn, jew partijiet oħra tal-ġisem li tista' tkun severa u tikkawża ħsara fit-tessut.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen GIAPREZA

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara "EXP". Id- data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatement. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura ambjentali u 2 °C – 8 °C.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi sinjali ta' ħsara viżibbli jew telf ta' kulur.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih GIAPREZA

- Is-sustanza attiva hi aċetat tal-aṅġjotensina II. Kull ml fih l-aċetat tal-aṅġjotensina II ekwivalenti għal 2.5 mg aṅġjotensina II.
  - Kunjett wiehed ta' 1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 2.5 mg ta' aṅġjotensina II.
  - Kunjett wiehed ta' 2 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 5 mg ta' aṅġjotensina II.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol u ilma għall-injezzjonijiet aġġustat b'sodium hydroxide u/jew hydrochloric acid (ara sezzjoni 2 taħt "Sodium").

### Kif jidher GIAPREZA u l-kontenut tal-pakkett

GIAPREZA huwa ppreżentat bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili). Is-soluzzjoni hija soluzzjoni ċara u mingħajr kulur, ħielsa minn kull frak viżibbli.

GIAPREZA jigi f'kartuna ta' 1 x 1 ml, 10 x 1 ml jew 1 x 2 ml kunjett għal użu ta' darba. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

### Manifattur

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
L-Orlanda

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	<b>Lietuva</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>България</b> PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Česká republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	<b>Magyarország</b> PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
<b>Danmark</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	<b>Malta</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Deutschland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Nederland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Eesti</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Norge</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
<b>Ελλάδα</b> Viatrix Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	<b>Österreich</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>España</b> Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U. Tel: + 34 900 102 712	<b>Polska</b> Mylan Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
<b>France</b> Viatrix Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	<b>Portugal</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Hrvatska</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>România</b> BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
<b>Ireland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Ísland</b> PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenská republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Italia</b> Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	<b>Suomi/Finland</b> PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Κύπρος</b> PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	<b>Sverige</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.



It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

### Požoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

GIAPREZA għandu jingħata minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' xokk u huwa maħsub għall-użu f'ambjent akut u ta' sptar.

GIAPREZA għandu jingħata biss permezz ta' infużjoni ġol-vina kontinwa taħt monitoraġġ mill-qrib tal-emodinamika u perfużjoni tal-organu finali.

### Struzzjonijiet għad-dilwizzjoni

1. Qabel id-dilwizzjoni, spezzjona kull kunjett għal materja partikolata.
2. Iddilwixxi 1 jew 2 ml ta' GIAPREZA f'sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni sabiex tikseb koncentrazzjoni finali ta' 5,000 g/ml jew 10,000 ng/ml.
3. Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun ċara u bla kulur.
4. Armi l-kunjett u kwalunkwe porzjon mhux użat tal-prodott mediċinali wara l-użu.

Is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen f'temperatura ambjentali jew taħt refriġerazzjoni. Armi s-soluzzjoni ppreparata wara 24 siegħa f'temperatura ambjentali jew taħt refriġerazzjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### Għoti

Meta jingħata bidu għal GIAPREZA, huwa importanti li r-rispons tal-pressjoni tad-demmi jiġi mmonitorjat mill-qrib u d-doża tiġi aġġustata kif xieraq.

Ladarba tkun ġiet stabbilita infużjoni, id-doża tista' tiġi titrata sa kull 5 minuti f'passi sa 15 ng/kg kull minuta, kif meħtieġ, skont il-kundizzjoni tal-pazjent u skont il-pressjoni arterjali medja fil-mira. Bejn wiehied u iehor wiehied minn kull erba' pazjenti jesperjenzaw ipertensjoni temporanja bid-doża tal-bidu tal-angjotensina II 20 ng/kg/min fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8), u b'hekk ikunu jeħtieġu titrazzjoni 'l isfel tad-doża. Għal pazjenti morda serjament, il-pressjoni arterjali medja fil-mira tas-soltu hija 65 – 75 mmHg. Taqbiżx 80 ng/kg kull minuta matul l-ewwel 3 sigħat ta' kura. Id-doži ta' manteniment m'għandhomx jaqbużu 40 ng/kg kull minuta. Jistgħu jintużaw doži baxxi sa 1.25 ng/kg kull minuta.

Huwa importanti li GIAPREZA jingħata bid-doża kompatibbli l-aktar baxxa sabiex tinkiseb jew tinzamm pressjoni arterjali tad-demmi adegwata u perfużjoni tat-tessuti (ara sezzjoni 4.4). It-tul medju tal-kura fil-provi kliniċi kien ta' 48 siegħa (medda: 3.5 sa 168 siegħa).

Sabiex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' avvenimenti avversi derivati mill-vażokostrizzjoni mtawla, il-kura b'GIAPREZA għandha tiġi ritirata ladarba x-xokk sottostanti jittejjeb b'mod suffiċjenti (ara sezzjoni 4.4 u 4.8). Ittitra d-doża 'l isfel permezz ta' tnaqqis gradwali sa 15 ng/kg kull minuta, kif meħtieġ, abbażi tal-pressjoni tad-demmi, sabiex tiġi evitata ipotensjoni minħabba twaqqif f'daqqa (ara sezzjoni 4.4).

### Kondizzjonijiet ta' hażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Iddilwixxi qabel l-użu. Agħti bhala soluzzjoni dilwita.