

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Giapreza 2,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje angiotenzin II acetat v količini, ki ustreza 2,5 mg angiotenzina II.

Ena viala z 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2,5 mg angiotenzina II.

Ena viala z 2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 5 mg angiotenzina II.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Bistra in brezbarvna raztopina.

pH: od 5,0 do 6,0

Osmolalnost: od 130 do 170 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Giapreza je indicirano za zdravljenje neodzivne hipotenzije pri odraslih s septičnim ali drugačnim distribucijskim šokom, ki ostajajo hipotenzivni kljub ustrezni restituciji volumna ter dajanju kateholaminov in drugih razpoložljivih vazopresorskih zdravil (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Giapreza sme predpisovati samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem šoka in je namenjeno uporabi v akutnih primerih in v bolnišnici.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Giapreza je 20 nanogramov (ng)/kg na minuto z neprekinjeno intravensko infuzijo.

Ob uvedbi zdravila je pomembno skrbno spremljanje odziva krvnega tlaka in temu ustrezno prilagajanje odmerka. Med zdravljenjem z zdravilom Giapreza je potrebna sočasna uporaba profilakse za vensko tromboembolijo (VTE), razen v primeru, ko je ta kontraindicirana (glejte poglavje 4.4).

Glede na bolnikovo stanje in ciljni povprečni arterijski tlak, se po vzpostavitvi infuzije odmerek lahko titrira tudi na vsakih 5 minut po korakih do 15 ng/kg na minuto. Pri približno enem od štirih bolnikov se je v kliničnih preskušanjih ob začetnem odmerku angiotenzina II 20 ng/kg na minuto pojavila prehodna hipertenzija (glejte poglavje 4.8) in so zato potrebovali zmanjšanje odmerka. Pri kritično bolnih bolnikih je običajni ciljni povprečni arterijski tlak 65–75 mmHg. V prvih treh urah zdravljenja se ne sme preseči odmerka 80 ng/kg na minuto. Vzdrževalni odmerki ne smejo presegati 40 ng/kg na minuto. Lahko se uporabi tudi tako majhne odmerke, kot je 1,25 ng/kg na minuto.

Pomembno je, da se zdravilo Giapreza daje v najmanjšem združljivem odmerku za doseganje ali vzdrževanje ustreznega arterijskega krvnega tlaka in perfuzije tkiva (glejte poglavje 4.4). Mediano trajanje zdravljenja v kliničnih preskušanjih je bilo 48 ur (razpon: od 3,5 do 168 ur).

Za zmanjšanje tveganja neželenih učinkov zaradi dolgotrajne vazokonstrikcije je treba zdravljenje z zdravilom Giapreza ukiniti, ko se osnovni šok dovolj izboljša. Odmerek je treba zmanjševati po korakih največ 15 ng/kg na minuto, kot je potrebno glede na krvni tlak, da bi se izognili hipotenziji zaradi nenadne odtegnitve (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši

Podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila Giapreza pri bolnikih, starejših od 75 let, so omejeni. Posebno prilagajanje odmerka pri bolnikih, starejših od 75 let, ni potrebno. Enako kot pri drugih starostnih skupinah je pomembno skrbno spremljanje odziva krvnega tlaka in temu ustrezno prilagajanje odmerka.

Okvara ledvic ali jeter

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali okvaro jeter posebno prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Enako kot pri drugih populacijah bolnikov je pomembno skrbno spremljanje odziva krvnega tlaka in temu ustrezno prilagajanje odmerka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Giapreza pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Giapreza se sme dajati samo z neprekinjeno intravensko infuzijo ob skrbnem spremljanju hemodinamike in perfuzije tarčnih organov.

Samo za intravensko uporabo po redčenju. Zdravilo Giapreza je priporočljivo dajati po centralnem venskem katetru.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Klinične izkušnje z zdravilom Giapreza so omejene na septični ali drugačen distribucijski šok. Uporaba zdravila Giapreza ni priporočljiva pri drugih vrstah šoka (npr. kardiogenem šoku ipd.), saj so bili bolniki z nedistribucijskimi šoki izključeni iz kliničnih preskušanj (glejte poglavje 5.1).

Trombembolični dogodki

Pri uporabi angiotenzina II v kliničnih preskušanjih so poročali o trombemboličnih dogodkih. Največje neravnovesje v primerjavi s placebom je bilo zabeleženo pri venskih trombembolijah (6,1 % v primerjavi z 0 %) (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom Giapreza je potrebna sočasna uporaba profilakse za vensko trombembolijo (VTE), razen v primerih, ko je ta kontraindicirana. Kadar je farmakološka profilaksa kontraindicirana, pride v poštev nefarmakološka profilaksa VTE.

Periferna ishemija

Pri uporabi angiotenzina II v kliničnih preskušanjih so poročali o periferni ishemiji (glejte poglavje 4.8). Pomembno je, da se zdravilo Giapreza daje v najmanjšem združljivem odmerku za doseganje ali vzdrževanje

ustreznega povprečnega arterijskega tlaka in perfuzije tkiva.

Ukinitev zdravljenja

Odmerek zdravila Giapreza je treba zmanjševati postopoma, saj se pri nekaterih bolnikih ob nenadni odtegnitvi ali predčasni prekinitvi zdravljenja lahko pojavi hipotenzija ali poslabšanje osnovne diagnoze šoka (glejte poglavje 4.2).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 2,5 mg/ml, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Z zdravilom Giapreza niso izvedli študij presnove *in vitro*.

Bolniki, ki so nedavno prejeli zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE – angiotensin converting enzyme), so lahko dovzetnejši za delovanje zdravila Giapreza in se odzovejo močnejše. Bolniki, ki so nedavno prejeli zaviralce receptorja angiotenzina II (ARB – angiotensin II receptor blocker), so lahko manj dovzetni za delovanje zdravila Giapreza in se odzovejo slabše.

Sočasno dajanje zdravila Giapreza in drugih vazopresorjev ima lahko aditiven učinek na povprečni arterijski tlak (MAP – mean arterial pressure). Sočasno dajanje zdravila Giapreza lahko zahteva zmanjšanje odmerkov drugih vazopresorjev (npr. adrenergičnih ali dopaminskih učinkovin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi angiotenzina II pri nosečnicah so omejeni. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja. Če je le mogoče, se je treba uporabi med nosečnostjo izogibati ter pretehtati korist za bolnico in tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se angiotenzin II ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Giapreza je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o možnih učinkih na plodnost pri ljudeh ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželene učinke, opisane v tem poglavju, so zabeležili v ključnem kliničnem preskušanju (N = 163 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Giapreza). Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v skupini, zdravljeni z zdravilom Giapreza glede na placebo, so bili trombembolični dogodki (12,9 % v primerjavi s 5,1 %) in prehodna hipertenzija (22,7 % v primerjavi z 1,9 %).

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 1 so neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih preskušanjih v celotni populaciji za ocenjevanje

varnosti, zdravljeni z zdravilom Giapreza, navedeni po organskem sistemu MedDRA in pogostnosti. Razredi pogostnosti so opredeljeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov

Organski sistem MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti
Srčne bolezni		tahikardija
Žilne bolezni	trombembolični dogodki ^a prehodna hipertenzija ^b	periferna ishemija

^a Združen izraz, ki vključuje arterijske in venske trombotične dogodke.

^b Opredeljeno kot povečanje povprečnega arterijskega tlaka za > 100 mmHg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Prehodna hipertenzija

Prehodna hipertenzija se je pojavila pri skupaj 37 bolnikih (23 %), ki so prejeli začetni odmerek angiotenzina II 20 ng/kg/min. Prehodno hipertenzijo je mogoče hitro odpraviti z zmanjšanjem odmerka (glejte poglavje 4.2).

Trombembolični dogodki

V študiji 3. faze (ATHOS-3) so se arterijski trombembolični dogodki pojavili pri več bolnikih iz skupine, ki je prejela zdravilo Giapreza (21 [12,9 %]), kot pri bolnikih iz skupine, ki je prejela placebo (8 [5,1 %]). Največje neravnovesje se je nanašalo na vensko trombembolijo (10 [6,1 %] v primerjavi z 0 [0 %]). Med njimi je bilo 7 primerov globoke venske tromboze. Smrten trombembolični dogodek sta doživela dva (1,2 %) bolnika iz skupine, ki je prejela zdravilo Giapreza, in nihče iz skupine, ki je prejela placebo. Med zdravljenjem z zdravilom Giapreza je potrebna sočasna uporaba profilakse za vensko trombembolijo, razen v primerih ko je le ta kontraindicirana (glejte poglavje 4.4).

Periferna ishemija

V skupini, ki je prejela zdravilo Giapreza, se je periferna ishemija pojavila pri več bolnikih (7 [4,3 %]) kot v skupini, ki je prejela placebo (4 [2,5 %]). Med njimi je bilo kot resnih ocenjenih 5 primerov (3,1 %) v skupini, ki je prejela zdravilo Giapreza, in 3 primeri (1,9 %) v skupini, ki je prejela placebo. Po en bolnik iz vsake skupine je zaradi tega prekinil zdravljenje. Periferna ishemija je lahko posledica mehanizma delovanja zdravila Giapreza. Pomembno je, da se zdravilo Giapreza daje v najmanjšem združljivem odmerku za doseganje ali vzdrževanje ustreznega povprečnega arterijskega tlaka in perfuzije tkiva. Za zmanjšanje neželenih učinkov zaradi dolgotrajne vazokonstrikcije je treba zdravljenje z zdravilom Giapreza ukiniti takoj, ko se osnovni šok dovolj izboljša (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi prevelikega odmerjanja lahko pride do hude hipertenzije. Indicirano zdravljenje prevelikega odmerjanja angiotenzina II je zmanjšanje odmerka zdravila, skrbno opazovanje in uvedba ustreznih podpornih ukrepov. Hipertenzivni učinki naj bi bili kratkotrajni, saj je razpolovna doba angiotenzina II manj kot ena minuta.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, drugi spodbujevalci srčne funkcije, oznaka ATC:

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Angiotenzin II zviša krvni tlak z vazokonstrikcijo; vezava na z G-proteinom povezani receptor za angiotenzin II tipa 1 na gladkih mišičnih celicah žil posreduje povečano sproščanje aldosterona prek neposrednega delovanja angiotenzina II na žilno steno, kar stimulira od kalcijevih ionov (Ca^{2+}) in kalmodulina odvisno fosforilacijo miozina in povzroči krčenje gladkih mišic.

Zdravilo Giapreza se pri vsakem bolniku posebej titrira do učinka. V preskušanju ATHOS-3 je bil mediani čas do zvišanja krvnega tlaka približno 5 minut. Učinek na krvni tlak se ohrani vsaj prve tri ure neprekinjene intravenske infuzije. Zaradi kratke razpolovne dobe zdravila angiotenzin II (manj kot ena minuta) lahko nenadna odtegnitev angiotenzina II povzroči povratno hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Ko se osnovni šok dovolj izboljša, se zato priporoča počasno zmanjševanje odmerka v korakih po največ 15 ng/kg na minuto, kot je potrebno glede na krvni tlak (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Klinična učinkovitost in varnost

Študija z naslovom Angiotenzin II za zdravljenje šoka s povečanim minutnim volumnom srca (ATHOS-3) je bila s placebom nadzorovano, dvojno slepo, mednarodno, multicentrično preskušanje varnosti in učinkovitosti v kateri so 321 odraslih s septičnim ali drugačnim distribucijskim šokom, ki so kljub tekočinskemu in vazopresorskemu zdravljenju ostali hipotenzivni, v razmerju 1 : 1 randomizirali na zdravilo Giapreza ali placebo. Odmerek zdravila Giapreza ali placeba so titrirali do ciljnega povprečnega arterijskega tlaka (MAP) ≥ 75 mmHg v prvih treh urah zdravljenja, odmerke drugih vazopresorjev pa so ohranili. Od 3. do 48. ure so zdravilo Giapreza ali placebo titrirali do vzdrževanja MAP med 65 in 70 mmHg, hkrati pa so zmanjšali odmerke drugih vazopresorjev.

Da so bili bolniki lahko vključeni v preskušanje, so morali imeti klinične značilnosti šoka s povečanim minutnim volumnom srca, ki je opredeljen kot srčni indeks $2,3 \text{ l/min/m}^2$ ali vsota nasičenosti krvi v centralnih venah s kisikom $> 70 \%$ s centralnim venskim tlakom (CVP – central venous pressure) > 8 mmHg. Bolniki so morali imeti tudi hipotenzijo, neodzivno na zdravljenje s kateholamini (CRH – catecholamine refractory hypotension), opredeljeno kot hipotenzija, pri kateri je potreben skupen odmerek vazopresorjev $> 0,2 \mu\text{g/kg/min}$ v obdobju od 6 do 48 ur za vzdrževanje povprečnega arterijskega tlaka (MAP) med 55 in 70 mmHg in prejemanje ekvivalenta vsaj 25 ml kristaloidov ali koloidov na kg v predhodnem 24-urnem obdobju; po mnenju lečečega raziskovalca so morali biti ustrezno zdravljeni z nadomeščanjem volumna.

Od 321 bolnikov, zdravljenih v preskušanju 3. faze, je bilo 195 (60,7 %) moških, 257 (80 %) belcev, 33 (10 %) temnopoltih in 31 (10 %) druge rase. Mediana starost je bila 64 let (razpon: 22–89 let). Bolniki, ki so potrebovali velike odmerke steroidov, bolniki z astmo ali bronhospazmom v anamnezi, ki niso bili mehansko predihavani, in bolniki z Raynaudovim sindromom so bili izključeni. Izključeni so bili tudi bolniki z aktivno krvavitvijo, mezenterično ishemijo, odpovedjo jeter in rezultatom po lestvici MELD ≥ 30 , rezultatom srčno-žilne komponente po lestvici SOFA ≤ 3 in bolniki z obsežnimi opeklinami. 91 % preiskovancev je imelo septični šok; preostali preiskovanci so imeli druge oblike distribucijskega šoka, kot je nevrogeni šok. Bolniki s kardiogenim šokom so bili izključeni (glejte poglavje 4.4).

V času dajanja študijskega zdravila je 97 % preiskovancev prejelo norepinefrin, 67 % vazopresin, 15 % fenilefrin, 13 % epinefrin in 2 % dopamin. 83 % preiskovancev je pred jemanjem študijskega zdravila prejelo dva ali več vazopresorjev, 47 % pa tri ali več vazopresorjev. Bolniki ob randomizaciji niso nujno prejeli največjih odmerkov drugih vazopresorjev. Od 321 bolnikov jih je 227 (71 %) ob izhodišču prejelo norepinefrinu enakovreden odmerek (NED – norepinephrine equivalent dose) $< 0,5 \mu\text{g/kg/min}$, 73 bolnikov (23 %) je ob izhodišču prejelo NED $\geq 0,5$ do $< 1 \mu\text{g/kg/min}$, 21 (6 %) bolnikov pa je prejelo velike odmerke vazopresorjev (NED $\geq 1,0 \mu\text{g/kg/min}$). Učinek zdravila Giapreza ob dodajanju največjim odmerkom drugih vazopresorjev ni znan.

Primarni opazovani dogodek je bil odstotek preiskovancev, ki so po treh urah dosegli MAP ≥ 75 mmHg ali povečanje MAP za ≥ 10 mmHg brez povečanja odmerka izhodiščnega vazopresorja.

Primarni opazovani dogodek je doseglo 70 % bolnikov, randomiziranih na zdravilo Giapreza, in 23 %

preiskovancev, randomiziranih na placebo; $p < 0,0001$ (47-odstotni učinek zdravljenja). Učinek zdravljenja je bil skladen v podskupini bolnikov z visokim tveganjem, ki so imeli nizko izhodiščno vrednost MAP ali visok rezultat APACHE II, kar sta bili stratifikacijski spremenljivki (preglednica 2).

Preglednica 2: Primarni opazovani dogodki učinkovitosti: odziv MAP po 3 urah (populacija mITT in podskupine)

Podskupina	Stopnja odziva pri placebo	Stopnja odziva pri zdravlilu Giapreza
Vsi bolniki	37/158 bolnikov 23 %	114/163 bolnikov 70 %
Izhodiščna vrednost MAP < 65 mmHg	10/50 bolnikov 20 %	28/52 bolnikov 54 %
Izhodiščni rezultat APACHE II > 30	17/65 bolnikov 26 %	38/58 bolnikov 66 %

mITT = modificirana populacija z namenom zdravljenja

V skupini, zdravljeni z zdravilom Giapreza, je bil mediani čas do ciljne vrednosti MAP 5 minut. Učinek na MAP se je ohranil vsaj prve tri ure zdravljenja. Mediani odmerek zdravila Giapreza po 30 minutah je bil 10 ng/kg/min. Od 114 odzivnih bolnikov po treh urah sta le dva (1,8 %) prejela več kot 80 ng/kg/min.

Smrtnost do 28. dneva je bila 46 % pri zdravlilu Giapreza in 54 % pri placebo (razmerje ogroženosti 0,78; 95-odstotni interval zaupanja 0,57–1,07).

Učinka zdravila Giapreza na obolevnost in smrtnost niso ugotavljali v ustreznih študijah.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Giapreza za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju hipotenzije pri otrocih, ki kljub tekočinskemu in vazopresorskemu zdravljenju ostajajo hipotenzivni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Giapreza pri vsakem bolniku posebej titriramo do učinka. Ravni angiotenzina II v plazmi so ovrednotili v 3. fazi ključnega preskušanja ob izhodišču in po treh urah infundiranja.

Porazdelitev

Za preučitev porazdelitve zdravila Giapreza niso izvedli posebnih študij.

Biotransformacija in izločanje

Za preučitev presnove in izločanja zdravila Giapreza niso izvedli posebnih študij. Razpolovna doba intravensko danega angiotenzina II v plazmi je manj kot ena minuta. Presnavlja se s terminalno cepitvijo (na amino in karboksi delu) v različnih tkivih, vključno z eritrociti, plazmo in številnimi glavnimi organi (tj. črevesjem, ledvicami, jetri in pljuči).

Okvara ledvic

Preskušanj za preučevanje farmakokinetike angiotenzina II pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli, ker ledvice niso glavni organ za presnovo ali izločanje angiotenzina II.

Okvara jeter

Preskušanj za preučevanje farmakokinetike angiotenzina II pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli, ker jetra

niso glavni organ za presnovo ali izločanje angiotenzina II.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študiji srčno-žilne farmakološke varnosti pri normotenzivnih psih je zdravilo Giapreza povzročilo povečano srčno frekvenco, sistemsko žilno upornost, zvišan sistolični tlak levega prekata in zvišan diastolični tlak levega prekata ter podaljšanje intervala PR.

Pri neprekinjenem 48-urnem intravenskem dajanju angiotenzina II novorojenim jagenjčkom so ti nazivne odmerke 4, 12 in 40 ng/kg/min dobro prenašali. Neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem, niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
voda za injekcije
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Razredčena raztopina

Dokazali so 24-urno kemijsko in fizikalno obstojnost zdravila med uporabo pri sobni temperaturi in pri temperaturi 2 °C – 8 °C, razredčeno v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; ta čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C ali 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1-ml viala

1 ml raztopine v viali iz stekla tipa I z aluminijasto zapiralno obrobo, (elastomernim) zamaškom in plastično zaporko. Velikost pakiranja je 1 ali 10 vial v škatli.

2-ml viala

2 ml raztopine v viali iz stekla tipa I z aluminijasto zapiralno obrobo, (elastomernim) zamaškom in plastično zaporko. Velikost pakiranja je 1 viala v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno odmeritev.

Navodila za pripravo zdravila pred dajanjem

1. Pred redčenjem vsako vialo preglejte glede prisotnosti delcev.
2. Razredčite 1 ali 2 ml zdravila Giapreza z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da dobite končno koncentracijo 5.000 ng/ml ali 10.000 ng/ml.
3. Razredčena raztopina mora biti bistra in brezbarvna.
4. Vialo in neuporabljeno zdravilo po uporabi zavržite.

Preglednica 3: Priprava razredčene raztopine

Omejitev vnosa tekočine?	Jakost vial	Izčrpana količina (ml)	Velikost inuzijske vrečke (ml)	Končna koncentracija (ng/ml)
Ne	2,5 mg/ml	1	500	5000
Da	2,5 mg/ml	1	250	10000
	5 mg/2 ml	2	500	10000

Razredčeno raztopino lahko shranjujete pri sobni temperaturi ali v hladilniku. Pripravljeno raztopino po 24 urah shranjevanja pri sobni temperaturi ali v hladilniku zavržite.

Zdravilo Giapreza se lahko daje skupaj z norepinefrinom, epinefrinom, vazopresinom, terlipresinom, dopaminom in/ali fenilefrinom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 23. avgust 2019
Datum zadnje posodobitve: 16. maj 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

Tiskana navodila za uporabo zdravila morajo navajati ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev serije, na katero se nanaša.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za nadaljnjo preučitev učinkovitosti in varnosti zdravila Giapreza pri zdravljenju neodzivne hipotenzije pri odraslih s septičnim ali drugačnim distribucijskim šokom mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano multicentrično študijo pri odraslih bolnikih z vazodilatatornim šokom in povezano hudo akutno poškodbo ledvic, zaradi katere je potrebno ledvično nadomestno zdravljenje, in predložiti njene rezultate ter s tem zagotoviti: (1) podatke o učinku zdravila na obolevnost in perfuzijo organov z ustrezno zastopanostjo evropskih bolnikov, (2) jamstvo, da do 28. dneva ne pride do negativnega učinka na smrtnost, (3) dodatne podatke o varnosti v zvezi z ishemičnimi in trombemboličnimi dogodki, povezanimi z uporabo zdravila, ter za evidentiranje splošne klinične ocene odziva na zdravljenje.	Predložitev rezultatov študije: 30. junij 2024

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Giapreza 2,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
angiotenzin II

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 2,5 mg angiotenzina II (v obliki acetata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, voda za injekcije, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

10 vial

2,5 mg/1 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Enkratni odmerek

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za intravensko uporabo po redčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po redčenju uporabite takoj.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeni del zavrzite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Giapreza 2,5 mg/ml sterilni koncentrat
angiotenzin II

2. POSTOPEK UPORABE

samo i.v. uporaba po redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

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

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Giapreza 2,5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje angiotenzin II

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Giapreza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Giapreza
3. Kako uporabljati zdravilo Giapreza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Giapreza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Giapreza in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Giapreza vsebuje učinkovino angiotenzin II, spojino, ki jo telo normalno proizvaja. Povzroči krčenje in ožnje krvnih žil, s čimer povzroči zvišanje krvnega tlaka.

Zdravilo Giapreza se uporablja v nujnih primerih za zviševanje krvnega tlaka na normalno raven pri odraslih bolnikih z resno znižanim krvnim tlakom, ki se ne odzivajo na tekočine ali druga zdravila za zviševanje krvnega tlaka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Giapreza

Ne smete prejeti zdravila Giapreza:

- če ste alergični na angiotenzin II ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Zdravniku ali medicinski sestri morate pred uporabo zdravila povedati, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Giapreza je bilo preskušano samo pri bolnikih s septičnim in distribucijskim šokom. Ni bilo preskušano pri nobeni drugi vrsti šoka.

To zdravilo je povezano z nastajanjem krvnih strdkov. Kot del vašega zdravljenja, boste prejeli zdravilo, ki preprečuje krvne strdke, razen če vaš zdravnik meni drugače.

Ko boste prvič prejeli zdravilo Giapreza, naj bi se vaš krvni tlak zvišal. Da se bodo prepričali, da je vaš krvni tlak znotraj pravih vrednosti, vas bodo skrbno spremljali.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se vam spremeni barva kože (pordelost ali bledica), občutite bolečino, odrevenelost okončin ali če katera od okončin postane hladna na dotik, saj so to lahko znaki, da krvni strdek ovira pretok krvi v določen del telesa.

Otroci in mladostniki

Zdravila Giapreza se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ga v teh starostnih skupinah niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Giapreza

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Na delovanje zdravila Giapreza lahko vplivajo številna zdravila, kot so:

- zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE – angiotensin converting enzyme kot je enalapril) (zdravila, ki se uporabljajo za zniževanje krvnega tlaka). Zaviralci ACE lahko povečajo učinek zdravila Giapreza.
- zaviralci receptorjev za angiotenzin II kot je candesartan (zdravila, ki se uporabljajo za zniževanje krvnega tlaka) lahko zmanjšajo učinek zdravila Giapreza.

Zdravnik vam morda že daje druga zdravila, ki se uporabljajo za zviševanje krvnega tlaka. Zaradi dodajanja zdravila Giapreza bo morda treba tem zdravilom zmanjšati odmerke.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, obvestite zdravnika, preden prejmete to zdravilo.

Informacije o učinkih zdravila Giapreza med nosečnostjo so omejene. Če je le mogoče, se je treba uporabi tega zdravila med nosečnostjo izogibati. To zdravilo boste prejeli le, če je morebitna korist večja od morebitnih tveganj.

Ni še znano, ali se zdravilo Giapreza izloča v materino mleko. Preden prejmete to zdravilo, obvestite zdravnika, če dojite.

Dojenje je treba med jemanjem tega zdravila prekiniti.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 2,5 mg/ml, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Giapreza

Zdravilo Giapreza vam bo v bolnišnici dal zdravnik ali medicinska sestra. Najprej ga bodo razredčili in ga nato dali v obliki kapalne infuzije (infundiranja) v veno, s čimer boste vsako minuto prejeli določen odmerek.

Odmerek je odvisen od vaše telesne mase. Priporočeni začetni odmerek zdravila Giapreza je 20 nanogramov (ng) na kilogram telesne mase na minuto. Po začetnem odmerku bo zdravnik morda prilagajal odmerek tudi na vsakih 5 minut, dokler ne boste dosegli ciljnega krvnega tlaka. Zdravnik bo še naprej ocenjeval vaš odziv in bo skladno z njim prilagodil odmerek do največ 80 ng na kilogram na minuto v prvih treh urah zdravljenja. Največji odmerek po prvih treh urah je 40 ng na kilogram na minuto.

Zdravilo Giapreza boste prejeli v najmanjšem odmerku, ki vam bo pomagal doseči ali ohranjati ustrezen krvni tlak. Da bi zmanjšali tveganje za neželene učinke zdravila, bo zdravilo Giapreza ukinjeno takoj, ko se bo vaše stanje izboljšalo.

Starejši

Zdravilo Giapreza so preskušali pri manjšem številu bolnikov, starejših od 75 let. Pri bolnikih, starejših od 75 let, prilagajanje odmerka ni potrebno. Zdravnik bo spremljal vaš krvni tlak in po potrebi prilagodil odmerek.

Okvara jeter ali ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Zdravnik bo spremljal vaš krvni tlak in po potrebi prilagodil odmerek.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Giapreza, kot bi smeli

Zdravilo Giapreza vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, zato ni verjetno, da bi prejeli napačen odmerek. Če pa imate neželene učinke ali menite, da ste prejeli prevelik odmerek zdravila Giapreza, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Če ste prejeli prevelik odmerek zdravila Giapreza, boste morda imeli visok krvni tlak. Če pride do tega, bo bolnišnično osebje spremljalo vaše vitalne znake in vam nudilo podporno oskrbo.

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Giapreza

Ko se vam bo krvni tlak zvišal na ustrezno raven, bo zdravnik postopoma zmanjševal prejete odmerke zdravila Giapreza. Če se zdravilo Giapreza odtegne nenadoma ali prezgodaj, se vam krvni tlak lahko zniža oziroma se vam stanje poslabša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite:

- bolečino, pordelost ali bledico, otekanje ali hladnost na dotik kože ali okončin, saj so to lahko simptomi krvnega strdka v eni od ven. Ti strdki lahko potujejo po krvnih žilah v pljuča ter povzročijo bolečino v prsnem košu in težave z dihanjem. Če se pojavi kateri izmed navedenih simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč. Tovrstni simptomi se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov. Vsi ti simptomi sicer ne privedejo do smrtno nevarnih zapletov, kljub temu pa morate o njih takoj obvestiti zdravnika.

Drugi neželeni učinki so:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) so:

- previsok krvni tlak.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- hiter srčni utrip,
- slaba prekrvavitev v dlaneh, stopalih ali drugih delih telesa, ki je lahko huda in povzroči poškodbe tkiv.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Giapreza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri sobni temperaturi in temperaturi 2 °C – 8 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite znake vidne poškodbe ali obarvanje.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Giapreza

- Učinkovina je angiotenzin II (v obliki acetata). En ml vsebuje angiotenzin II acetat v količini, ki ustreza 2,5 mg angiotenzina II.
 - Ena viala z 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2,5 mg angiotenzina II.
 - Ena viala z 2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 5 mg angiotenzina II.
- Druge sestavine so manitol in voda za injekcije, uravnavanje pH-ja z natrijevim hidroksidom in/ali klorovodikovo kislino (glejte poglavje 2 pod „Natrij“).

Izgled zdravila Giapreza in vsebina pakiranja

Zdravilo Giapreza 2,5 mg/ml je na voljo v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje (sterilnega koncentrata). Raztopina je bistra in brezbarvna ter ne vsebuje vidnih delcev.

Zdravilo Giapreza je na voljo v škatli bodisi kot 1 × 1-ml, 10 × 1-ml ali 1 × 2-ml viala za enkratno uporabo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

Proizvajalec

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien Viartis 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 Viatis Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	Österreich PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
España Viatis Pharmaceuticals, S.L. Tel: + 34 900 102 712	Polska Viatis Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
France Viatis 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 Viatis 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Odmerjanje in način uporabe

Za intravenozno uporabo samo po redčenju. Giapreza se priporoča za odmerjanje preko centralne venske linije.

Zdravilo Giapreza se sme dajati samo z neprekinjeno intravensko infuzijo ob skrbnem spremljanju hemodinamike in perfuzije tarčnih organov.

Navodila za redčenje

1. Pred redčenjem vsako vialo preglejte glede prisotnosti delcev.
2. Razredčite 1 ali 2 ml zdravila Giapreza z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da dobite končno koncentracijo 5.000 ng/ml ali 10.000 ng/ml.

3. Razredčena raztopina mora biti bistra in brezbarvna.
4. Vialo in neuporabljeno zdravilo po uporabi zavržite.

Preglednica 1: Priprava razredčene raztopine

Omejitev vnosa tekočine?	Jakost viala	Izčrpana količina (ml)	Velikost inuzijske vrečke (ml)	Končna koncentracija (ng/ml)
Ne	2,5 mg/ml	1	500	5000
Da	2,5 mg/ml	1	250	10000
	5 mg/2 ml	2	500	10000

Dajanje

Ob uvedbi zdravila Giapreza je pomembno, da se skrbno spremlja odziv krvnega tlaka in odmerki temu ustrezno prilagodi.

Po vzpostavitvi infuzije se odmerek lahko titrira tudi na vsakih 5 minut po korakih do 15 ng/kg na minuto, kot je potrebno glede na bolnikovo stanje in ciljni povprečni arterijski tlak. Pri približno enem od štirih bolnikov se je v kliničnih preskušanjih ob začetnem odmerku angiotenzina II 20 ng/kg/min pojavila prehodna hipertenzija in so zato potrebovali zmanjšanje odmerka. Pri kritično bolnih bolnikih je običajni ciljni povprečni arterijski tlak 65–75 mmHg. V prvih treh urah zdravljenja se ne sme preseči odmerka 80 ng/kg na minuto. Vzdrževalni odmerki ne smejo presegati 40 ng/kg na minuto. Lahko se uporabi tudi tako majhne odmerke, kot je 1,25 ng/kg na minuto.

Pomembno je, da se zdravilo Giapreza daje v najmanjšem združljivem odmerku za doseganje ali vzdrževanje ustreznega arterijskega krvnega tlaka in perfuzije tkiva. Mediano trajanje zdravljenja v kliničnih preskušanjih je bilo 48 ur (razpon: od 3,5 do 168 ur).

Za zmanjšanje tveganja neželenih učinkov zaradi dolgotrajne vazokonstrikcije je treba zdravljenje z zdravilom Giapreza ukiniti, ko se osnovni šok dovolj izboljša. Odmerek zmanjšujte po korakih največ 15 ng/kg na minuto, kot je potrebno glede na krvi tlak, da bi se izognili hipotenziji zaradi nenadne ukinitve.

Pogoji shranjevanja

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Pred uporabo razredčite. Dajajte v obliki razredčene raztopine.

Razredčeno raztopino je mogoče shranjevati pri sobni temperaturi ali v hladilniku. Pripravljen raztopino je treba zavržiti po 24 urah pri sobni temperaturi ali v hladilniku.

Morebitno neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.