

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Giapreza 2,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat conține acetat de angiotensină II, echivalent cu 2,5 mg angiotensină II.

Un flacon de 1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 2,5 mg de angiotensină II.

Un flacon de 2 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 5 mg de angiotensină II.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede și incoloră.

pH: 5,0 - 6,0

Osmolalitate: 130 - 170 mOsm/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Giapreza este indicat pentru tratamentul hipotensiunii arteriale refractare la pacienți adulți cu șoc septic sau cu alte tipuri de șoc distributiv, care continuă să prezinte hipotensiune în pofida substituției volemică adecvate și a utilizării de catecolamine și a altor terapii vasopresoare existente (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Giapreza trebuie prescris de un medic cu experiență în tratamentul șocului și este destinat utilizării în context acut și intraspitalicesc.

Doze

Doza inițială recomandată de Giapreza este de 20 nanograme (ng)/kg pe minut, administrată în perfuzie intravenoasă continuă.

Când se inițiază utilizarea, este important să se monitorizeze atent răspunsul tensiunii arteriale și să se ajusteze corespunzător doza. Trebuie să se utilizeze profilaxie concomitentă împotriva tromboemboliei venoase (TEV), cu excepția cazului în care este contraindicată în timpul tratamentului cu Giapreza (vezi pct. 4.4).

După instalarea liniei de perfuzie, doza poate fi ajustată chiar și la interval de 5 minute, în trepte de până la 15 ng/kg/minut, în funcție de necesități, de starea pacientului și de valoarea țintă medie a tensiunii arteriale. În studiile clinice, aproximativ unul din patru pacienți a prezentat hipertensiune arterială tranzitorie la utilizarea de angiotensină II în doză inițială de 20 ng/kg/minut (vezi pct. 4.8), ceea ce a impus reducerea dozei. Pentru pacienții în stare critică, în mod uzual, valoarea medie țintă a

tensiunii arteriale se situează între 65 - 75 mmHg. A nu se depăși doza de 80 ng/kg/minut în cursul primelor 3 ore de tratament. Dozele de întreținere nu trebuie să depășească 40 ng/kg/minut. Se pot utiliza doze reduse, de numai 1,25 ng/kg/minut.

Este important să se administreze cea mai mică doză adecvată de Giapreza în vederea obținerii sau menținerii valorilor adecvate ale tensiunii arteriale și perfuziei tisulare (vezi pct. 4.4). În studiile clinice, durata mediană a tratamentului a fost de 48 de ore (interval: 3,5 - 168 de ore).

Pentru a reduce la minimum riscul de evenimente adverse care pot fi consecința vasoconstricției prelungite, tratamentul cu Giapreza trebuie întrerupt după remiterea satisfăcătoare a șocului subiacent. Doza se reduce treptat, prin scăderi de până la 15 ng/kg/minut, după caz, în funcție de valorile tensiunii arteriale, în vederea evitării hipotensiunii arteriale care poate fi consecința opririi bruște a administrării (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele privind eficacitatea și siguranța asociate utilizării Giapreza la pacienți cu vârsta > 75 de ani sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 75 de ani. Ca și în cazul altor categorii de vârstă, este important să se monitorizeze atent răspunsul tensiunii arteriale și să se ajusteze corespunzător doza.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 5.2). Ca și în cazul altor grupe de pacienți, este important să se monitorizeze atent răspunsul tensiunii arteriale și să se ajusteze corespunzător doza.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Giapreza la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Giapreza se administrează numai în perfuzie intravenoasă continuă, cu monitorizarea atentă a echilibrului hemodinamic și perfuziei organelor-țintă.

Pentru administrare intravenoasă numai după diluare. Se recomandă ca Giapreza să fie administrat prin linie venoasă centrală.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Experiența clinică cu Giapreza este limitată la șoc septic sau alte tipuri de șoc distributiv. Nu se recomandă utilizarea de Giapreza în alte tipuri de șoc (de exemplu, șoc cardiogen etc) deoarece în studiile clinice au fost înrolați exclusiv pacienți cu șoc distributiv (vezi pct. 5.1).

Evenimente tromboembolice

În studiile clinice s-au raportat evenimente tromboembolice asociate utilizării de angiotensină II. S-a înregistrat o diferență majoră în ceea ce privește tromboembolismul venos, comparativ cu placebo (6,1 % față de 0 %) (vezi pct. 4.8). Cu excepția situațiilor în care există contraindicații, în timpul tratamentului cu Giapreza se va utiliza concomitent terapie profilactică pentru tromboembolismul venos (TEV). În cazul în care există contraindicații pentru profilaxia farmacologică, se va avea în

vedere utilizarea unor intervenții nefarmacologice pentru TEV.

Ischemie periferică

Ischemia periferică a fost raportată în asociere cu utilizarea de angiotensină II (vezi pct. 4.8). Este important să se administreze cea mai mică doză adecvată de Giapreza în vederea obținerii sau menținerii valorilor medii adecvate ale tensiunii arteriale și perfuziei tisulare.

Înteruperea treptată a tratamentului

Tratamentul cu Giapreza trebuie întrerupt treptat deoarece, în cazul întreruperii bruște sau prea timpurii, pacienții pot prezenta hipotensiune arterială sau agravare a statusului de șoc (vezi pct. 4.2).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 2,5 mg/ml, ceea ce înseamnă că, practic, nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu s-au efectuat studii *in vitro* privind metabolizarea Giapreza.

Pacienții care au utilizat recent terapie cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) ar putea prezenta un grad mai mare de sensibilitate la acțiunea Giapreza și un răspuns potențat. Pacienții care au utilizat recent terapie cu blocați ai receptorilor pentru angiotensina II (BRA) ar putea avea un grad mai mic de sensibilitate la acțiunea Giapreza și un răspuns redus.

Administrarea concomitentă de Giapreza cu alte terapii vasopresoare poate avea un efect cumulativ asupra valorilor medii ale tensiunii arteriale (VMTA). Adăugarea Giapreza poate impune scăderea dozelor altor vasopresoare (de ex., a agenților adrenergici sau dopaminergici).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea angiotensinei II la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere. Dacă este posibil, se va evita utilizarea în timpul sarcinii și se va determina beneficiul potențial pentru pacientă, raportat la riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă angiotensina II sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Giapreza.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele potențiale asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse descrise la acest punct au fost identificate în studiul clinic pivot (N = 163 pacienți tratați cu Giapreza). Cele mai frecvente reacții adverse raportate în brațul de tratament cu Giapreza față de placebo sunt evenimente tromboembolice (12,9 % față de 5,1 %) și respectiv hipertensiune arterială tranzitorie (22,7 % față de 1,9 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse înregistrate în studiile clinice în cadrul populației totale de evaluare a siguranței, tratate cu Giapreza, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări cardiace		Tahicardie
Tulburări vasculare	Evenimente tromboembolice ^a Hipertensiune arterială tranzitorie ^b	Ischemie periferică

^a Termen umbrelă pentru a include evenimentele trombotice arteriale și venoase

^b Definită drept creștere > 100 mmHg a valorilor medii ale tensiunii arteriale

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Hipertensiune arterială tranzitorie

În total, 37 de pacienți (23 %) au prezentat hipertensiune arterială tranzitorie în asociere cu doza inițială de angiotensină II de 20 ng/kg/minut. Hipertensiunea arterială tranzitorie poate fi combătută prompt prin reducerea treptată a dozei (vezi pct. 4.2).

Evenimente tromboembolice

În studiul de fază 3 (ATHOS-3), un număr mai mare de pacienți a prezentat evenimente tromboembolice venoase și arteriale în grupul de tratament cu Giapreza, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (21 [12,9 %] față de 8 [5,1 %]). S-a înregistrat o diferență majoră în ceea ce privește tromboembolismul venos (10 [6,1 %] comparativ cu 0 [0 %]). Dintre acestea, 7 cazuri au fost reprezentate de tromboză venoasă profundă. Doi (1,2 %) pacienți din grupul de tratament cu Giapreza au prezentat un eveniment tromboembolic care a dus la deces, comparativ cu zero pacienți în grupul la care s-a administrat placebo. Cu excepția situațiilor în care există contraindicații, în timpul tratamentului cu Giapreza se va utiliza concomitent terapie profilactică pentru tromboembolismul venos (vezi pct. 4.4).

Ischemie periferică

Un număr mai mare de pacienți a prezentat ischemie periferică în grupul de tratament cu Giapreza, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (7 [4,3 %] față de 4 [2,5 %]). Dintre acestea, 5 cazuri (3,1 %) survenite în grupul de tratament cu Giapreza și 3 (1,9 %) în grupul la care s-a administrat placebo au fost considerate severe. În consecință, câte un pacient din fiecare braț de tratament a întrerupt tratamentul. Ischemia periferică poate fi o consecință a mecanismului de acțiune al Giapreza. Este important să se administreze cea mai mică doză adecvată de Giapreza, în vederea obținerii sau menținerii valorilor medii adecvate ale tensiunii arteriale și perfuziei tisulare. Pentru a reduce la minimum incidența evenimentelor adverse care pot fi consecința vasoconstricției prelungite, tratamentul trebuie întrerupt imediat după remiterea satisfăcătoare a șocului subiacent (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate duce la apariția hipertensiunii arteriale severe. Reducerea treptată a dozei, monitorizarea atentă și inițierea măsurilor adecvate de susținere reprezintă terapia indicată în cazul supradozajului cu angiotensina II.

Se așteaptă ca efectele de tip hipertensiv să fie de scurtă durată, deoarece timpul de înjumătățire plasmatică al angiotensinei II este sub un minut.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapii cardiace, alte stimulente cardiace, codul ATC: C01CX09

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Angiotensina II determină creșterea tensiunii arteriale prin efectul de vasoconstricție; eliberarea crescută de aldosteron datorită acțiunii directe a angiotensinei II asupra peretelui vascular este mediată de legarea de receptorul de tip 1 pentru angiotensina II cuplat cu proteina G de pe suprafața fibrelor musculare netede vasculare care stimulează fosforilarea dependentă de Ca^{2+} /calmodulină a miozinei și determină contracția musculaturii netede.

Doza de Giapreza se ajustează în vederea atingerii țintei terapeutice în fiecare caz în parte. În studiul ATHOS-3, intervalul median până la creșterea tensiunii arteriale a fost de aproximativ 5 minute. Efectul asupra tensiunii arteriale persistă cel puțin pe durata primelor trei ore de perfuzie intravenoasă continuă. Din cauza duratei scurte a timpului de înjumătățire plasmatică al angiotensinei II (mai puțin de un minut), întreruperea bruscă a administrării angiotensinei II poate duce la apariția hipotensiunii arteriale reactive (vezi pct. 4.4). Prin urmare, după remiterea satisfăcătoare a șocului subiacent, se recomandă reducerea treptată și lentă a dozei, prin scădere în etape de până la 15 ng/kg/minut, în funcție de situație, ținând cont de valoarea tensiunii arteriale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul ATHOS-3 (Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock) a fost un studiu internațional de fază 3, multicentric, randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, de evaluare a siguranței și eficacității, în care 321 de adulți cu șoc septic sau alte tipuri de șoc distributiv la care a persistat hipotensiunea arterială în pofida utilizării terapiei de substituție volemică și a terapiei vasopresoare au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra Giapreza sau placebo. Dozele de Giapreza sau placebo au fost ajustate pentru atingerea unei valori medii a tensiunii arteriale (VMTA) ≥ 75 mmHg pe durata primelor 3 ore de tratament, cu menținerea dozelor altor vasopresoare. Între orele 3 și 48, dozele de Giapreza sau placebo au fost ajustate pentru menținerea VMTA între 65 și 70 mmHg, cu reducerea concomitentă a dozelor altor vasopresoare.

Pentru a putea fi incluși în studiu, a fost necesar ca pacienții să prezinte tablou clinic sugestiv pentru șoc cu debit crescut, definit ca index cardiac $> 2,3$ l/min/m² sau suma saturației de oxigen din sângele venos central > 70 %, cu o valoare a presiunii venoase centrale (PVC) > 8 mmHg. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte hipotensiune arterială refractară la catecolamine (HARC), definită prin necesitatea utilizării unei doze totale a vasopresoarelor însumate $> 0,2$ mcg/kg/minut timp de 6 - 48 de ore, în vederea menținerii unei valori medii a tensiunii arteriale (VMTA) între 55-70 mmHg, și a unui tratament cu cel puțin 25 ml/kg echivalent de soluții cristalinoide sau coloide în intervalul anterior de 24 de ore, cu resuscitare volemică adecvată din perspectiva investigatorului curant.

Dintre cei 321 de pacienți tratați în studiul de fază 3, 195 de pacienți erau de sex masculin (60,7 %), 257 (80 %) erau de rasă caucaziană, 33 (10 %) aparțineau rasei negre, iar 31 (10 %) erau de altă rasă. Vârsta mediană a fost de 64 de ani (interval: 22-89 de ani). Pacienții care au necesitat doze mari de

corticosteroizi, pacienții cu antecedente de astm bronșic sau bronhospasm cărora nu li se efectua ventilație mecanică și pacienții cu sindrom Raynaud au fost excluși. De asemenea, au fost excluși pacienții cu sângerări active, cu ischemie la nivelul mezenterului, cu insuficiență hepatică și scor MELD ≥ 30 , cu scor CV SOFA ≤ 3 și cei cu arsuri masive. Un procent de 91 % dintre subiecți au prezentat șoc septic; restul au avut alte tipuri de șoc distributiv, de exemplu șoc neurogen. Au fost excluși pacienții cu șoc cardiogen (vezi pct. 4.4).

La momentul administrării medicamentului de studiu, 97 % dintre subiecți erau tratați cu noradrenalină, 67 % cu vasopresină, 15 % cu fenilefrină, 13 % cu adrenalină și 2 % cu dopamină. Anterior administrării medicamentului de studiu, la 83 % dintre aceștia s-au administrat două sau mai multe terapii vasopresoare, iar la 47 % trei sau mai multe. La momentul randomizării, pacienții nu erau tratați în mod obligatoriu cu dozele maxime din alte terapii vasopresoare. Dintre cei 321 de pacienți, la 227 (71 %) se administrase la momentul inițial o doză echivalentă de noradrenalină (DEN) $< 0,5$ mcg/kg/min, la 73 de pacienți (23 %) se administrase o DEN inițială între $\geq 0,5$ și < 1 mcg/kg/min și la 21 (6 %) se administraseră doze mari de vasopresoare (DEN $\geq 1,0$ mcg/kg/min). Nu se cunoaște care este efectul Giapreza în condițiile asocierii cu terapii cu doze maxime ale altor tipuri de vasopresoare.

Criteriul principal a fost reprezentat de procentul de subiecți care au obținut la momentul de evaluare după 3 ore fie VMTA ≥ 75 mmHg, fie o creștere ≥ 10 mmHg a VMTA, în absența unei intensificări a terapiei vasopresoare, comparativ cu momentul inițial.

Criteriul principal a fost atins la 70 % dintre pacienții randomizați în grupul de tratament cu Giapreza, comparativ cu 23 % dintre cei la care s-a administrat placebo; $p < 0,0001$ (efect terapeutic de 47 %). Efectul terapeutic a fost constant în cadrul subseturilor cu risc înalt de pacienți cu valori inițiale reduse ale VMTA sau cu valori mari ale scorurilor APACHE II, acestea reprezentând variabile pe baza cărora s-a realizat stratificarea (Tabelul 2).

Tabelul 2: Criterii principale de evaluare a eficacității: Răspunsul VMTA la 3 ore (pentru populația ITTm și subgrupuri)

Subgrup	Rată de răspuns la administrarea de placebo	Rată de răspuns la administrarea Giapreza
Total pacienți	37/158 pacienți 23 %	114/163 pacienți 70 %
VMTA inițială < 65 mmHg	10/50 pacienți 20 %	28/52 pacienți 54 %
Scor inițial APACHE II > 30	17/65 pacienți 26 %	38/58 pacienți 66 %

ITTm=populație cu intenție de tratament modificată

În grupul de tratament cu Giapreza, intervalul median până la atingerea valorii țintă a VMTA conform criteriului stabilit a fost de 5 minute. Efectul asupra VMTA s-a menținut cel puțin pe durata primelor trei ore de tratament. Doza mediană de Giapreza a fost de 10 ng/kg/minut la 30 de minute. Dintre cei 114 pacienți cu răspuns la 3 ore, numai la 2 (1,8 %) s-a administrat o doză de peste 80 ng/kg/minut.

Mortalitatea la 28 de zile a fost de 46 % în grupul de tratament cu Giapreza și de 54 % în grupul cu administrare de placebo (risc relativ [hazard ratio] 0,78; interval de încredere 95 %, 0,57-1,07).

Efectul Giapreza asupra morbidității și mortalității nu este stabilit în studii adecvate.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Giapreza la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hipotensiunii arteriale la copii și adolescenți la care hipotensiunea persistă în pofida utilizării terapiei de substituție volemică și cu vasopresoare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Doza de Giapreza este ajustată în vederea atingerii țintei terapeutice în fiecare caz în parte. Concentrațiile plasmatice de angiotensină II au fost evaluate la momentul inițial și la 3 ore de la inițierea administrării în perfuzie în studiul clinic pivot de fază 3.

Distribuție

Nu s-au efectuat studii specifice pentru a investiga profilul de distribuție al Giapreza.

Metabolizare și eliminare

Nu s-au efectuat studii specifice pentru a investiga metabolizarea și excreția Giapreza. Timpul de înjumătățire plasmatică al angiotensinei II administrate intravenos este sub un minut.

Angiotensina II este metabolizată prin scindare endoterminală (la nivel atât amino-, cât și carboxi-terminal) într-o serie amplă de țesuturi, inclusiv eritrocite, plasmă și numeroase organe importante (intestin, rinichi, ficat și plămân).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii pentru a investiga profilul farmacocinetic al angiotensinei II la pacienți cu insuficiență renală, deoarece rinichiul nu reprezintă un organ major de realizare a metabolizării sau excreției acesteia.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii pentru a investiga profilul farmacocinetic al angiotensinei II la pacienți cu insuficiență hepatică, deoarece ficatul nu reprezintă un organ major de realizare a metabolizării sau excreției acesteia.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un studiu farmacologic privind evaluarea siguranței cardiovasculare efectuat la câini normotensivi, Giapreza a determinat creșterea frecvenței cardiace, rezistenței vasculare sistemice, presiunii sistolice la nivelul ventriculului stâng și presiunii diastolice la nivelul ventriculului stâng și a prelungit intervalul PR.

Într-un studiu cu administrare intravenoasă continuă pe durata a 48 de ore a angiotensinei II la miei recent născuți, dozele nominale de 4, 12 și 40 ng/kg/minut au fost bine tolerate. Nu s-au observat efecte adverse asociate tratamentului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol

Apă pentru preparate injectabile

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

3 ani

Soluție diluată

Stabilitatea chimică și fizică după diluare a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore, la temperatura camerei și între 2 °C și 8 °C diluat în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și intervalele de păstrare după diluare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi între 2 °C - 8 °C sau 25 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 1 ml

1 ml de soluție într-un flacon de sticlă de tip I, prevăzut cu o capsă de aluminiu, dop (din elastomer) și capac de plastic. Mărime de ambalaj cu 1 sau 10 flacoane per cutie.

Flacon de 2 ml

2 ml de soluție într-un flacon de sticlă de tip I, prevăzut cu o capsă de aluminiu, dop (din elastomer) și capac de plastic. Mărime de ambalaj cu 1 flacon per cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură utilizare.

Instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare

1. Înainte de diluare, fiecare flacon trebuie inspectat pentru depistarea particulelor.
2. Se diluează 1 sau 2 ml de Giapreza în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a obține o concentrație finală de 5000 ng/ml sau 10000 ng/ml.
3. Soluția diluată trebuie să fie limpede și incoloră.
4. Flaconul și orice cantitate de medicament neutilizată trebuie eliminate după administrare.

Tabelul 3: Prepararea soluției diluate

Restricție de lichide?	Concentrația flaconului	Cantitatea extrasă (ml)	Dimensiunea pungii de perfuzie (ml)	Concentrația finală (ng/ml)
Nu	2,5 mg/ml	1	500	5.000
Da	2,5 mg/ml	1	250	10.000
	5 mg/2 ml	2	500	10.000

Soluția diluată poate fi păstrată la temperatura camerei sau la frigider. Soluția preparată trebuie eliminată după 24 de ore de păstrare la temperatura camerei sau la frigider.

Giapreza poate fi administrat concomitent cu norepinefrină, epinefrină, vasopresină, terlipresină, dopamină și/sau fenilefrină.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 august 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 mai 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<p>Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a investiga suplimentar eficacitatea și siguranța utilizării Giapreza în tratamentul hipotensiunii arteriale refractare la adulți cu șoc septic sau cu alte tipuri de șoc distributiv, DAPP trebuie să deruleze și să depună rezultatele unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la pacienți adulți cu șoc vasodilatator și leziuni renale severe acute care necesită terapie de substituție renală pentru a furniza: (1) date privind efectul medicamentului asupra evenimentelor caracteristice pentru morbidități și perfuziei de organ cu reprezentare adecvată a pacienților din Europa, (2) certitudinea că nu există efecte nocive asupra mortalității la 28 de zile, (3) date suplimentare privind siguranța în ceea ce privește evenimentele ischemice și tromboembolice asociate utilizării medicamentului și pentru a documenta impresia clinică globală asupra răspunsului la tratament.</p>	<p>Prezentarea rezultatelor studiului: 30 iunie 2024</p>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE AMBALAJ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Giapreza 2,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
angiotensină II

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml conține 2,5 mg de angiotensină II (sub formă de acetat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu, acid clorhidric.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

10 flacoane

2,5 mg/1 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Doză unică

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă numai după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza imediat după diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Cantitățile neutilizate trebuie eliminate.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Giapreza 2,5 mg/ml concentrat steril
angiotensină II

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare IV numai după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Giapreza 2,5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă angiotensină II

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Giapreza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Giapreza
3. Cum se utilizează Giapreza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Giapreza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Giapreza și pentru ce se utilizează

Giapreza conține substanța activă angiotensină II, o substanță produsă în mod normal de organism. Aceasta face ca vasele de sânge să devină mai înguste și mai rigide, ducând astfel la creșterea tensiunii arteriale.

Giapreza este utilizat în situații de urgență în vederea creșterii valorilor tensiunii arteriale până la valori normale la pacienți adulți la care aceste valori au scăzut foarte mult și care nu au nicio reacție la administrarea de lichide sau alte medicamente care au efect de creștere a tensiunii arteriale.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Giapreza

Nu trebuie să vi se administreze Giapreza:

- dacă sunteți alergic la angiotensină II sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Înainte de utilizarea acestui medicament, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să afle dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Giapreza a fost studiat numai la persoane diagnosticate cu șoc septic și distributiv. Nu a fost investigat în alte tipuri de șoc.

Acest medicament este asociat cu formarea de cheaguri de sânge. În cadrul tratamentului, vi se vor administra medicamente pentru a împiedica formarea de cheaguri de sânge cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră consideră că administrarea nu este adecvată.

Este de așteptat să vă crească valoarea tensiunii arteriale imediat după ce începe să vi se administreze Giapreza. Veți fi supravegheat atent pentru a se asigura faptul că tensiunea arterială a atins valoarea adecvată.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți modificări ale culorii

pielii (înroșire sau paloare), durere, amorțeală în oricare dintre membre sau dacă oricare dintre membre este rece la atingere, deoarece acestea ar putea fi semne că circulația sângelui într-o anumită zonă din organism este blocată de un cheag de sânge.

Copii și adolescenți

Giapreza nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la aceste categorii de vârstă.

Giapreza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot influența efectul Giapreza, cum sunt:

- Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), cum ar fi enalapril (medicamente utilizate pentru scăderea tensiunii arteriale). Inhibitorii ECA pot duce la creșterea efectului Giapreza.
- Blocanții receptorilor pentru angiotensina II, cum ar fi candesartan (medicamente utilizate pentru scăderea tensiunii arteriale) pot duce la reducerea efectului Giapreza.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă fi administrat deja alte medicamente utilizate pentru a obține creșterea valorilor tensiunii arteriale. În cazul adăugării Giapreza la tratamentul cu aceste medicamente, poate fi necesară reducerea dozelor celorlalte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Medicul dumneavoastră trebuie să afle dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă înainte de administrarea acestui medicament.

Informațiile privind efectele utilizării Giapreza în timpul sarcinii sunt limitate. Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va administra acest medicament numai dacă beneficiul care s-ar putea obține este mai mare decât pericolele care ar putea apărea.

Nu se știe dacă Giapreza poate trece în laptele matern. Medicul dumneavoastră trebuie să afle dacă alăptați înainte de administrarea acestui medicament.

Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 2,5 mg/1 ml, ceea ce înseamnă că, de fapt, nu conține sodiu.

3. Cum se utilizează Giapreza

Giapreza vă va fi administrat în spital de către un medic sau de către o asistentă medicală. Mai întâi este diluat și apoi administrat prin picurare într-o venă (perfuzie), administrându-se o anumită doză pe minut.

Doza depinde de greutatea dumneavoastră corporală. Doza recomandată de Giapreza utilizată la început este de 20 nanograme (ng) per kilogram de greutate corporală pe minut. După această doză de început, medicul dumneavoastră va modifica viteza de administrare la interval de 5 minute, până când se obține valoarea dorită a tensiunii arteriale. Medicul dumneavoastră va continua să verifice care este răspunsul dumneavoastră la tratament și va modifica doza în consecință, până la o doză maximă de 80 ng pe kilogram pe minut în primele 3 ore de tratament. Doza maximă după primele 3 ore va fi de 40 ng pe kilogram pe minut.

Vi se va administra cea mai mică doză de Giapreza care ajută la atingerea sau menținerea tensiunii arteriale dorite. Pentru ca reacțiile adverse care pot apărea la acest medicament să fie cât mai puține,

administrarea Giapreza va fi întreruptă imediat ce starea dumneavoastră se îmbunătățește.

Persoane vârstnice

Giapreza a fost testat la un număr mic de pacienți cu vârsta peste 75 de ani. Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu vârsta peste 75 de ani. Medicul dumneavoastră vă va măsura în mod repetat tensiunea arterială și va modifica doza, dacă este cazul.

Funcție redusă a ficatului sau rinichilor

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienți cu reducere a funcției ficatului sau rinichilor. Medicul dumneavoastră vă va măsura în mod repetat tensiunea arterială și va modifica doza, dacă este cazul.

Dacă vi se administrează mai mult Giapreza decât trebuie

Giapreza vă va fi administrat de către un medic sau de către o asistentă medicală, prin urmare este puțin probabil să vi se administreze o doză greșită. Cu toate acestea, dacă aveți reacții adverse sau considerați că vi s-a administrat prea mult Giapreza, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Dacă vi se administrează o cantitate prea mare de Giapreza, este posibil să vă crească foarte mult valoarea tensiunii arteriale. În acest caz, personalul din spital vă va supraveghea semnele vitale și vi se vor administra măsuri de susținere.

Întreruperea tratamentului cu Giapreza

Medicul dumneavoastră va reduce treptat doza de Giapreza care vi se administrează, în timp, imediat ce atingeți valoarea corespunzătoare a tensiunii arteriale. Dacă administrarea de Giapreza este oprită brusc sau prea devreme, este posibil ca tensiunea dumneavoastră arterială să scadă sau starea să vi se agraveze.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați:

- Durere, înroșire sau paloare a pielii, umflare sau senzația că pielea sau mâinile/picioarele sunt reci la atingere, deoarece acestea ar putea fi simptome ale apariției unui cheag de sânge într-o venă. Aceste cheaguri pot ajunge prin vasele de sânge până în plămâni, provocând durere în piept și respirație dificilă. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, solicitați imediat asistență medicală. Aceste tipuri de simptome apar la mai mult de 1 din 10 pacienți. Deși nu toate aceste simptome pot duce la complicații care pun viața în pericol, medicul dumneavoastră trebuie anunțat imediat cu privire la apariția lor.

Alte reacții adverse sunt:

Reacțiile adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) sunt:

- Creștere foarte mare a valorilor tensiunii arteriale

Reacțiile adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10) sunt:

- Bătăi rapide ale inimii
- Reducere a circulației sângelui la nivelul mâinilor, picioarelor sau altor părți ale corpului, care pot fi severe și pot provoca afectare la nivelul țesuturilor.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Giapreza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

Soluția diluată trebuie utilizată imediat. Stabilitatea chimică și fizică după diluare a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore la temperatura camerei și la temperaturi între 2 °C - 8 °C.

A nu se utiliza în cazul în care se observă orice semne vizibile de deteriorare sau modificare a culorii.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Giapreza

- Substanța activă este acetat de angiotensină II. Un ml conține acetat de angiotensină II, echivalent cu 2,5 mg angiotensină II.
 - Un flacon de 1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 2,5 mg de angiotensină II
 - Un flacon de 2 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 5 mg de angiotensină II
- Celelalte componente sunt manitol și apă pentru preparate injectabile, pH ajustat cu hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric (vezi pct. 2 la „Sodiu”).

Cum arată Giapreza și conținutul ambalajului

Giapreza 2,5 mg/ml este disponibil sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril). Soluția este limpede, incoloră, fără particule vizibile.

Giapreza este ambalat în cutie care conține unul sau mai multe flacoane de 1 x 1 ml, 10 x 1 ml sau 1 x 2 ml, destinat(e) unei singure utilizări. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

Fabricantul

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze și mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă numai după diluare. Se recomandă ca Giapreza să fie administrat prin linie venoasă centrală.

Giapreza se administrează numai în perfuzie intravenoasă continuă, cu monitorizarea atentă a echilibrului hemodinamic și perfuziei organelor-țintă.

Instrucțiuni pentru diluare

1. Înainte de diluare, fiecare flacon trebuie inspectat pentru depistarea particulelor.
2. Se diluează 1 sau 2 ml de Giapreza în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru a obține o concentrație finală de 5000 ng/ml sau 10000 ng/ml.
3. Soluția diluată trebuie să fie limpede și incoloră.
4. Flaconul și orice cantitate de medicament neutilizată trebuie eliminate după administrare.

Tabelul 1: Prepararea soluției diluate

Restricție de lichide?	Concentrația flaconului	Cantitatea extrasă (ml)	Dimensiunea pungii de perfuzie (ml)	Concentrația finală (ng/ml)
Nu	2,5 mg/ml	1	500	5.000
Da	2,5 mg/ml	1	250	10.000
	5 mg/2 ml	2	500	10.000

Administrare

Când se inițiază utilizarea de Giapreza, este important să se monitorizeze atent răspunsul tensiunii arteriale și să se ajusteze corespunzător doza.

După instalarea liniei de perfuzie, doza poate fi ajustată chiar și la interval de 5 minute, în trepte de până la 15 ng/kg/minut, în funcție de necesități, de starea pacientului și de valoarea țintă medie a tensiunii arteriale. În studiile clinice, aproximativ unul din patru pacienți a prezentat hipertensiune arterială tranzitorie la utilizarea de angiotensină II în doză inițială de 20 ng/kg/minut, ceea ce a impus reducerea dozei. În cazul pacienților în stare critică, valoarea uzuală medie a tensiunii arteriale se situează între 65 - 75 mmHg. A nu se depăși doza de 80 ng/kg/minut în cursul primelor 3 ore de tratament. Dozele de întreținere nu trebuie să depășească 40 ng/kg/minut. Se pot utiliza doze reduse, de numai 1,25 ng/kg/minut.

Este important să se administreze cea mai mică doză adecvată de Giapreza în vederea obținerii sau menținerii valorilor adecvate ale tensiunii arteriale și perfuziei tisulare. În studiile clinice, durata mediană a tratamentului a fost de 48 de ore (interval: 3,5 - 168 de ore).

Pentru a reduce la minimum riscul de evenimente adverse care pot fi consecința vasoconstricției prelungite, tratamentul cu Giapreza trebuie întrerupt după remiterea satisfăcătoare a șocului subiacent. Doza se reduce treptat, prin scăderi de până la 15 ng/kg/minut, după caz, în funcție de valorile tensiunii arteriale, în vederea evitării hipotensiunii arteriale care poate fi consecința opririi bruște a administrării.

Condiții de păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A se dilua înainte de utilizare. Se administrează sub formă de

soluție diluată.

Soluția diluată poate fi păstrată la temperatura camerei sau la frigider. Soluția preparată trebuie eliminată după 24 de ore de păstrare la temperatura camerei sau la frigider.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.