ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Giapreza 2,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr koncentratu zawiera octan angiotensyny II w ilości odpowiadającej 2,5 mg angiotensyny II.

Jedna fiolka z 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg angiotensyny II.

Jedna fiolka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg angiotensyny II.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).
Klarowny, bezbarwny roztwór.
pH: od 5,0 do 6,0
Osmolalność: od 130 do 170 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Giapreza jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na leczenie niedociśnienia u dorosłych we wstrząsie septycznym lub innym wstrząsie dystrybucyjnym (naczyniopochodnym), u których stan niedociśnienia utrzymuje się pomimo przywrócenia odpowiedniej objętości płynów i podania katecholamin oraz innych dostępnych leków naczynioskurczowych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Giapreza powinien być przepisywany przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu wstrząsu i jest wskazany do stosowania w stanach ostrych oraz w warunkach szpitalnych.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Giapreza to 20 nanogramów (ng)/kg mc. na minutę w ciągłym wlewie dożylnym.

Rozpoczynając podawanie, należy ściśle monitorować zmiany ciśnienia krwi w odpowiedzi na leczenie i stosownie do nich korygować dawkę. Należy stosować jednoczesną profilaktykę żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), o ile nie ma przeciwwskazań do jej stosowania podczas leczenia produktem leczniczym Giapreza (patrz punkt 4.4).

Po podłączeniu zestawu do infuzji dawkę można w razie potrzeby zmieniać nawet co 5 minut, stopniowo, maksymalnie o 15 ng/kg mc. na minutę, w zależności od stanu pacjenta i docelowego średniego ciśnienia tętniczego krwi. Mniej więcej u jednego na czterech pacjentów w przypadku podawania angiotensyny II w dawce początkowej 20 ng/kg mc. na minutę w badaniach klinicznych występowało przemijające nadciśnienie

(patrz punkt 4.8), które wymagało zmniejszenia dawki. U pacjentów w stanie krytycznym zazwyczaj docelowe średnie ciśnienie tętnicze krwi wynosi 65 – 75 mmHg. Nie należy przekraczać dawki 80 ng/kg mc. na minutę w ciągu pierwszych 3 godzin leczenia. Dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 40 ng/kg mc. na minutę. Można podawać dawki wynoszące nawet 1,25 ng/kg mc. na minutę.

Produkt leczniczy Giapreza należy podawać w najniższej dawce umożliwiającej uzyskanie lub utrzymanie odpowiedniego ciśnienia tętniczego krwi i dostatecznej perfuzji tkanek (patrz punkt 4.4). Mediana czasu trwania leczenia w badaniach klinicznych wynosiła 48 godzin (przedział: od 3,5 do 168 godzin).

Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynikających z długotrwałego skurczu naczyń krwionośnych, leczenie produktem Giapreza należy przerwać po uzyskaniu wystarczającej poprawy stanu wstrząsu leżącego u podłoża zaburzeń. W razie potrzeby należy zmniejszać dawkę, stopniowo obniżając ją maksymalnie o 15 ng/kg mc. na minutę w zależności od ciśnienia krwi, aby uniknąć niedociśnienia spowodowanego nagłym odstawieniem leku (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Giapreza u pacjentów w wieku >75 lat jest ograniczona. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat nie jest wymagane specjalne dostosowywanie dawki. Tak jak w przypadku innych grup wiekowych, należy ściśle monitorować zmiany ciśnienia krwi w odpowiedzi na leczenie i stosownie do nich korygować dawkę.

Zaburzenie czynności nerek lub wątroby
Pacjenci z niewydolnością nerek i z zaburzeniami czynności wątroby nie wymagają specjalnego dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2). Tak jak w przypadku innych grup pacjentów, należy ściśle monitorować zmiany ciśnienia krwi w odpowiedzi na leczenie i stosownie do nich korygować dawkę.

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Giapreza u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Giapreza należy podawać wyłącznie w ciągłym wlewie dożylnym, ściśle kontrolując parametry hemodynamiczne i perfuzję narządów końcowych.

Do podania dożylnego wyłącznie po rozcieńczeniu. Zaleca się podawanie produktu Giapreza przez centralne wkłucie dożylne.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem produktu leczniczego Giapreza ogranicza się do podawania we wstrząsie septycznym lub innego rodzaju wstrząsie dystrybucyjnym (naczyniopochodnym). Nie zaleca się stosowania produktu Giapreza w innych rodzajach wstrząsu (np. we wstrząsie kardiogennym itp.), ponieważ pacjentów z wstrząsem innym niż dystrybucyjny wykluczono z udziału w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1).

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

Zgłaszano występowanie incydentów zakrzepowo-zatorowych w przypadku stosowania angiotensyny II w badaniach klinicznych. Główne różnice w porównaniu z placebo dotyczyły występowania żylnej choroby

zakrzepowo-zatorowej (6,1% w porównaniu z 0%) (patrz punkt 4.8). O ile nie ma przeciwwskazań, w czasie leczenia produktem Giapreza należy jednocześnie stosować profilaktykę żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). W przypadku gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania profilaktyki farmakologicznej, należy rozważyć pozafarmakologiczną profilaktykę ŻChZZ.

Niedokrwienie obwodowe

Zgłaszano występowanie niedokrwienia obwodowego w przypadku stosowania angiotensyny II (patrz punkt 4.8). Produkt leczniczy Giapreza należy podawać w najniższej dawce umożliwiającej uzyskanie lub utrzymanie odpowiedniego średniego ciśnienia tętniczego krwi i dostatecznej perfuzji tkanek.

Odstawienie leczenia

Należy stopniowo zmniejszać dawkę produktu leczniczego Giapreza ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia u pacjentów lub pogorszenia wstrząsu leżącego u podłoża zaburzeń po nagłym odstawieniu lub przedwczesnym przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.2).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż poniżej 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 2,5 mg/ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie przeprowadzono badań metabolizmu *in vitro* produktu leczniczego Giapreza.

Pacjenci, którzy niedawno otrzymywali inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. angiotensin converting enzyme, ACE), mogą być bardziej wrażliwi na działanie produktu Giapreza, a ich odpowiedź na leczenie może być zwiększona. Pacjenci, którzy niedawno otrzymywali inhibitory receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor blockers, ARB), mogą być mniej wrażliwi na działanie produktu Giapreza, a ich odpowiedź na leczenie może być zmniejszona.

Podawanie produktu Giapreza jednocześnie z innymi lekami naczynioskurczowymi może mieć wpływ addycyjny na średnie ciśnienie tętnicze. W przypadku dodania produktu Giapreza może być wymagane zmniejszenie dawek innych leków naczynioskurczowych (np. leki wpływające na receptory adrenergiczne lub dopaminergiczne).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania angiotensyny II u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające. W miarę możliwości należy unikać stosowania w czasie ciąży i ocenić możliwe korzyści dla pacjentki w porównaniu z wszelkimi potencjalnymi zagrożeniami dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy angiotensyna II/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia produktem Giapreza należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących możliwego wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zidentyfikowano w kluczowym badaniu klinicznym (N = 163 leczonych produktem Giapreza). Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w grupie leczonej produktem Giapreza w porównaniu z grupą otrzymującą placebo to odpowiednio incydenty zakrzepowo-zatorowe (12,9% w porównaniu z 5,1%) i przemijające nadciśnienie (22,7% w porównaniu z 1,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 wymieniono działania niepożądane zarejestrowane w badaniach klinicznych w całkowitej populacji wyodrębnionej do oceny bezpieczeństwa leczonej produktem Giapreza, według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000).

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często**	**Często**
Zaburzenia serca		Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Incydenty zakrzepowo-zatorowe[a] Przemijające nadciśnienie[b]	Niedokrwienie obwodowe

[a] Termin wspólny obejmujący tętnicze i żylne incydenty zakrzepowe
[b] Zdefiniowane jako wzrost średniego ciśnienia tętniczego >100 mmHg

Opis wybranych działań niepożądanych

Przemijające nadciśnienie

Ogółem u 37 (23%) pacjentów wystąpiło przemijające nadciśnienie po zastosowaniu angiotensyny II w dawce początkowej wynoszącej 20 ng/kg mc. na minutę. Przemijające nadciśnienie można szybko zmniejszyć, obniżając dawkę (patrz punkt 4.2).

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

Żylne i tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u większej liczby pacjentów z grupy leczonej produktem Giapreza niż z grupy placebo w badaniu fazy III (ATHOS-3) (21 [12,9%] w porównaniu z 8 [5,1%]). Główna różnica dotyczyła występowania żylnej choroby zakrzepowo- zatorowej (odpowiednio 10 [6,1%] w porównaniu z 0 [0%]). 7 spośród tych przypadków dotyczyło zakrzepicy żył głębokich. Śmiertelny incydent zakrzepowo-zatorowy wystąpił u dwóch (1,2%) pacjentów w grupie leczonej produktem Giapreza i u żadnego pacjenta w grupie otrzymującej placebo. O ile nie ma przeciwwskazań, w czasie leczenia produktem Giapreza należy jednocześnie stosować profilaktykę żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz punkt 4.4).

Niedokrwienie obwodowe

Niedokrwienie obwodowe wystąpiło u większej liczby pacjentów z grupy leczonej produktem Giapreza niż z grupy placebo (7 [4,3%] w porównaniu z 4 [2,5%]). Za poważne uznano 5 (3,1%) spośród tych przypadków w grupie leczonej produktem Giapreza i 3 (1,9%) w grupie placebo. Po jednym pacjencie w każdej z grup przerwało leczenie z tego powodu. Niedokrwienie obwodowe może wynikać z mechanizmu działania produktu leczniczego Giapreza. Produkt leczniczy Giapreza należy podawać w najniższej dawce umożliwiającej uzyskanie lub utrzymanie odpowiedniego średniego ciśnienia tętniczego krwi i dostatecznej perfuzji tkanek. Aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych wynikających z długotrwałego skurczu naczyń krwionośnych, leczenie należy przerwać możliwie najszybciej po uzyskaniu wystarczającej poprawy stanu wstrząsu leżącego u podłoża zaburzeń (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może spowodować ciężkie nadciśnienie tętnicze. W leczeniu przedawkowania angiotensyny II wskazane jest zmniejszenie dawki, uważna obserwacja pacjenta i zastosowanie odpowiednich środków wspomagających.
Przewiduje się, że działanie wywołujące nadciśnienie będzie krótkie ze względu na okres półtrwania angiotensyny II poniżej jednej minuty.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach serca, inne leki pobudzające układ sercowo-naczyniowy, kod ATC: C01CX09

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Angiotensyna II podwyższa ciśnienie krwi, powodując skurcz naczyń krwionośnych; zwiększenie uwalniania aldosteronu w wyniku bezpośredniego działania angiotensyny II na ściany naczyń zależy od wiązania ze sprzężonym z białkami G receptorem angiotensyny II typu 1 (ang. G-protein-coupled angiotensin II receptor type 1) na komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych, które prowadzi do pobudzenia zależnej od Ca^{2+}/kalmoduliny fosforylacji miozyny i skurczu naczyń krwionośnych.

Dawkę produktu leczniczego Giapreza modyfikuje się indywidualnie tak, by osiągnąć pożądany efekt u poszczególnych pacjentów. W badaniu ATHOS-3 mediana czasu upływającego do chwili uzyskania podwyższenia ciśnienia krwi wynosiła około 5 minut. Wpływ na ciśnienie krwi utrzymuje się co najmniej przez pierwsze trzy godziny po podaniu w ciągłym wlewie dożylnym. Ze względu na krótki okres półtrwania angiotensyny II (poniżej jednej minuty) nagłe przerwanie podawania angiotensyny II może prowadzić do niedociśnienia z odstawienia (patrz punkt 4.4). Dlatego po uzyskaniu wystarczającej poprawy stanu wstrząsu leżącego u podłoża zaburzeń zaleca się powoli zmniejszać dawkę, w razie potrzeby stopniowo obniżając ją maksymalnie o 15 ng/kg mc. na minutę w zależności od ciśnienia krwi (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie ATHOS-3 (Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, w którym 321 dorosłych osób we wstrząsie septycznym lub innego rodzaju wstrząsie dystrybucyjnym i z niedociśnieniem utrzymującym się pomimo płynoterapii i podawania leków naczynioskurczowych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy leczonej produktem Giapreza lub do grupy otrzymującej placebo. W ciągu pierwszych 3 godzin leczenia dawki produktu Giapreza lub placebo zwiększano do chwili uzyskania docelowego średniego ciśnienia tętniczego wynoszącego ≥75 mmHg, natomiast dawki innych leków naczynioskurczowych pozostawały niezmienione. W okresie od 3. do 48. godziny dawki produktu Giapreza lub placebo modyfikowano tak, by utrzymać średnie ciśnienie tętnicze w przedziale od 65 do 70 mmHg, a jednocześnie zmniejszano dawki innych leków naczynioskurczowych.

Wymaganym kryterium włączenia do badania było stwierdzenie klinicznych cech wstrząsu spowodowanego zwiększeniem pojemności minutowej serca (ang. high-output shock) zdefiniowanego jako wskaźnik sercowy > 2,3 l/min/m^2 lub suma wartości wysycenia krwi w żyłach centralnych >70% i ośrodkowego ciśnienia

żylnego (ang. central venous pressure, CVP) >8 mmHg. Wymaganym kryterium było również niedociśnienie oporne na ketecholaminy (ang. catecholamine refractory hypotension, CRH) zdefiniowane jako wymagające podawania leków naczynioskurczowych w całkowitej dawce łącznej wynoszącej >0,2 mcg/kg/min przez 6 do 48 godzin w celu utrzymania średniego ciśnienia tętniczego w przedziale 55-70 mmHg oraz otrzymywanie krystaloidów lub koloidów w dawce równoważnej 25 ml/kg w okresie poprzednich 24 godzin i przywrócenie dostatecznej objętości płynów według uznania badacza prowadzącego leczenie.

Wśród 321 pacjentów leczonych w tym badaniu fazy III 195 stanowili mężczyźni (60,7%), 257 (80%) stanowiły osoby rasy białej, 33 (10%) stanowiły osoby rasy czarnej, a pozostali stanowili 31 (10%). Mediana wieku wynosiła 64 lata (przedział: 22-89 lat). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów wymagających podawania steroidów, pacjentów z astmą lub skurczem oskrzeli w wywiadzie, którzy nie byli wentylowani mechanicznie, oraz pacjentów z zespołem Raynauda. Z badania wykluczono także pacjentów z czynnym krwawieniem, niedokrwieniem krezki jelita, niewydolnością wątroby i wynikiem w skali oceny ciężkości przewlekłej choroby wątroby MELD wynoszącym ≥30 punktów, wynikiem oceny zagadnienia dotyczącego zaburzeń sercowo- naczyniowych w skali niewydolności narządowej związanej z posocznicą CV SOFA wynoszącym ≤3 punkty oraz pacjentów z rozległymi oparzeniami. U 91% uczestników rozpoznano wstrząs septyczny; u pozostałych stwierdzono innego rodzaju wstrząs dystrybucyjny, np. wstrząs neurogenny. Pacjentów ze wstrząsem kardiogennym wykluczono z badania (patrz punkt 4.4).

W czasie podawania badanego leku 97% osób otrzymywało noradrenalinę, 67% wazopresynę, 15% fenylefrynę, 13% adrenalinę, a 2% dopaminę. Przed podaniem badanego leku 83% osób otrzymało dwa lub więcej leków naczynioskurczowych, a 47% trzy lub więcej leków naczynioskurczowych. W momencie randomizacji pacjenci niekonieczne przyjmowali maksymalne dawki innych leków naczynioskurczowych. Spośród 321 pacjentów 227 (71%) otrzymywało dawki wyjściowe równoważne dawce noradrenaliny (ang. norepinephrine equivalent dose, NED) <0,5 mcg/kg/min, 73 (23%) otrzymywało dawki wyjściowe NED wynoszące od ≥0,5 do <1 mcg/kg/min, a 21 (6%) otrzymywało leki naczynioskurczowe w wysokich dawkach (NED ≥1,0 mcg/kg/min). Działanie produktu Giapreza w przypadku dodania do innych leków naczynioskurczowych w wysokich dawkach jest nieznane.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek uczestników, u których po 3 godzinach uzyskano średnie ciśnienie tętnicze ≥75 mmHg lub wzrost o ≥10 mmHg średniego ciśnienia tętniczego krwi bez zwiększenia wyjściowej dawki leku naczynioskurczowego.

Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnięto u 70% pacjentów randomizowanych do grupy leczonej produktem Giapreza i u 23% osób otrzymujących placebo; p <0,0001 (efekt terapeutyczny 47%). Efekt terapeutyczny był jednolity w podgrupach pacjentów wysokiego ryzyka z niskim wyjściowym średnim ciśnieniem tętniczym lub wysokim wynikiem w skali APACHE II, które stanowiły parametry stratyfikacji (tabela 2).

Tabela 2: Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności: Odpowiedź na leczenie w postaci średniego ciśnienia tętniczego po 3 godzinach (populacja mITT i podgrupy)

Podgrupa	**Odsetek odpowiedzi na placebo**	**Odsetek odpowiedzi na produkt Giapreza**
Wszyscy pacjenci	37/158 pacjentów 23%	114/163 pacjentów 70%
Wyjściowe średnie ciśnienie tętnicze <65 mmHg	10/50 pacjentów 20%	28/52 pacjentów 54%
Wyjściowy wynik w skali APACHE II >30	17/65 pacjentów 26%	38/58 pacjentów 66%

mITT (ang. modified intent-to-treat population) = zmodyfikowana populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem

W grupie leczonej produktem Giapreza mediana czasu upływającego do momentu osiągnięcia punktu końcowego dotyczącego docelowego średniego ciśnienia tętniczego wynosiła 5 minut. Wpływ na średnie

ciśnienie tętnicze krwi utrzymywał się co najmniej przez pierwsze trzy godziny leczenia.
Mediana dawki produktu leczniczego Giapreza wynosiła 10 ng/kg mc. na minutę po 30 minutach. Spośród 114 osób odpowiadających na leczenie po 3 godzinach tylko 2 (1,8%) otrzymywały dawkę przekraczającą 80 ng/kg mc. na minutę.

Współczynnik śmiertelności w okresie 28 dni wyniósł 46% w grupie leczonej produktem Giapreza i 54% w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,78; 95% przedział ufności 0,57-1,07).

Wpływu stosowania produktu Giapreza na współczynnik chorobowości i współczynnik śmiertelności nie ustalono w odpowiednich badaniach.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Giapreza w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedociśnienia u dzieci, u których niedociśnienie utrzymuje się pomimo płynoterapii i stosowania leków naczynioskurczowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dawkę produktu leczniczego Giapreza modyfikuje się indywidualnie tak, by osiągnąć pożądany efekt u poszczególnych pacjentów. Stężenie angiotensyny II w osoczu oceniano w punkcie wyjścia i 3 godziny po wlewie dożylnym w kluczowym badaniu fazy III.

Dystrybucja

Nie przeprowadzano specjalnych badań dotyczących dystrybucji produktu leczniczego Giapreza.

Metabolizm i eliminacja

Nie przeprowadzano specjalnych badań dotyczących metabolizmu i wydalania produktu leczniczego Giapreza. Okres półtrwania angiotensyny II w osoczu po podaniu dożylnym jest krótszy niż jedna minuta. Metabolizm angiotensyny II polega na odszczepieniu grup końcowych (zarówno na końcu aminowym, jak i na końcu karboksylowym) łańcucha w różnych tkankach, w tym w krwinkach czerwonych, osoczu i w wielu spośród ważnych narządów (tj. w jelicie, nerkach, wątrobie i płucach).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki angiotensyny II u osób z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nerki nie są narządem ważnym dla metabolizmu lub wydalania angiotensyny II.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki angiotensyny II u osób z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ wątroba nie jest narządem ważnym dla metabolizmu lub wydalania angiotensyny II.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa dla układu sercowo naczyniowego u psów z prawidłowym ciśnieniem produkt leczniczy Giapreza powodował przyspieszenie akcji serca, zwiększenie układowego oporu naczyniowego, wzrost lewokomorowego ciśnienia skurczowego, wzrost lewokomorowego ciśnienia rozkurczowego oraz wydłużenie odstępu PR.

W przypadku podawania angiotensyny II w trwającym 48 godzin ciągłym wlewie dożylnym u nowo narodzonych jagniąt dawki nominalne wynoszące 4, 12 i 40 ng/kg mc. na minutę były dobrze tolerowane. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych z leczeniem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Woda do wstrzykiwań
Wodorotlenek sodu (do regulacji pH)
Kwas chlorowodorowy (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Rozcieńczony roztwór

Wykazano, że gotowy do użycia produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze pokojowej i w temperaturze od 2ºC - 8ºC, rozcieńczony w chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań. Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu. W przypadku gdy roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik, jednak okres przechowywania nie może przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2 ºC - 8 ºC lub 25 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 1 ml
1 ml roztworu w fiolce ze szkła typu I z aluminiowym kapslem zabezpieczającym, korkiem (z elastomeru) i plastikowym kapturkiem. Wielkość opakowania 1 lub 10 fiolek w pudełku.

Fiolka 2 ml

2 ml roztworu w fiolce ze szkła typu I z aluminiowym kapslem zabezpieczającym, korkiem (z elastomeru) i plastikowym kapturkiem. Wielkość opakowania – 1 fiolka w pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do podania jednej dawki.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do podania
1. Przed rozcieńczeniem sprawdzić, czy żadna fiolka nie zawiera zanieczyszczeń stałych.
2. 1 lub 2 mililitry produktu Giapreza należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać stężenie końcowe wynoszące 5 000 ng/ml lub 10 000 ng/ml.
3. Rozcieńczony roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.
4. Po użyciu wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego.

Tabela 3: Przygotowanie rozcieńczonego roztworu

Ograniczona podaż płynów?	**Moc roztworu w fiolce**	**Ilość do pobrania (ml)**	**Wielkość worka infuzyjnego (ml)**	**Stężenie końcowe (ng/ml)**
Nie	2,5 mg/ml	1	500	5000
Tak	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Rozcieńczony roztwór można przechowywać w temperaturze pokojowej lub w lodówce. Przygotowany roztwór należy wyrzucić po 24 godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej lub w lodówce.

Produkt leczniczy Giapreza może być podawany jednocześnie z noradrenaliną, adrenaliną, wazopresyną, terlipresyną, dopaminą i (lub) fenylefryną.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	**Termin**
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu dodatkowego zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Giapreza w leczeniu opornego na leczenie niedociśnienia u dorosłych we wstrząsie septycznym lub innego rodzaju wstrząsie dystrybucyjnym podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo u dorosłych pacjentów we wstrząsie naczyniorozkurczowym z towarzyszącym ciężkim uszkodzeniem nerek wymagających terapii nerkozastępczej i przedłożyć jego wyniki, aby: (1) dostarczyć danych dotyczących wpływu stosowania produktu na przypadki zachorowań i perfuzję narządów z dostatecznym udziałem pacjentów z Europy, (2) zapewnić, że nie ma niekorzystnego wpływu na współczynnik śmiertelności po 28 dniach, (3) przedstawić dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pod względem występowania incydentów niedokrwiennych i zakrzepowo-zatorowych związanych ze stosowaniem tego produktu oraz odnotować ogólną ocenę kliniczną odpowiedzi na leczenie.	Przedłożenie wyników badania: 30 czerwca 2024 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Giapreza 2,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
angiotensyna II

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy mililitr zawiera 2,5 mg angiotensyny II (w postaci octanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, woda do wstrzykiwań, wodorotlenek sodu, kwas chlorowodorowy.
Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka
2,5 mg/1 ml
5,0 mg/2 ml

10 fiolek
2,5 mg/1 ml

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Pojedyncza dawka
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne wyłącznie po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po rozcieńczeniu zużyć natychmiast.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużytą część wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Giapreza 2,5 mg/ml, jałowy koncentrat
angiotensyna II

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie iv. wyłącznie po rozcieńczeniu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

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

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Giapreza 2,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
angiotensyna II

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Giapreza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Giapreza
3. Jak stosować lek Giapreza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Giapreza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Giapreza i w jakim celu się go stosuje

Lek Giapreza zawiera substancję czynną angiotensynę II, związek zwykle wytwarzany w organizmie. Powoduje skurcz i zwężenie naczyń krwionośnych, a w wyniku tego wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Lek Giapreza stosowany jest w stanach nagłych w celu podwyższenia ciśnienia krwi do prawidłowego poziomu u dorosłych pacjentów z poważnie obniżonym ciśnieniem krwi, którzy nie odpowiadają na podanie płynów ani inne leki zwiększające ciśnienie krwi.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Giapreza

Kiedy nie podawać leku Giapreza:
- jeśli pacjent ma uczulenie na angiotensynę II lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Lek Giapreza badany był tylko u osób we wstrząsie septycznym i wstrząsie dystrybucyjnym (naczyniopochodnym). Nie badano stosowania tego leku w innych rodzajach wstrząsu.

Przyjmowanie tego leku wiązało się z powstawaniem zakrzepów krwi. W ramach leczenia pacjent będzie otrzymywać lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów krwi, chyba że lekarz uzna to za niewłaściwe.

Przewiduje się wzrost ciśnienia krwi po podaniu leku Giapreza po raz pierwszy. Pacjent będzie ściśle monitorowany, aby upewnić się, że jego ciśnienie krwi jest prawidłowe.

W przypadku zmiany zabarwienia skóry (zaczerwienienia lub zblednięcia), wystąpienia bólu albo drętwienia którejkolwiek z kończyn, lub gdy którakolwiek kończyna jest zimna w dotyku, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce, ponieważ mogą to być objawy zablokowania dopływu krwi do

części ciała przez zakrzep krwi.

Dzieci i młodzież
Nie należy stosować leku Giapreza u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań leku w tej grupie wiekowej.

Lek Giapreza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Wiele leków może wpływać na sposób działania leku Giapreza, np.:
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. angiotensin converting enzyme, ACE) takie jak enalapryl, czyli leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi. Inhibitory ACE mogą nasilać działanie leku Giapreza;
- inhibitory receptora angiotensyny II takie jak kandesartan (leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia) mogą osłabiać działanie leku Giapreza.

Pacjent może już otrzymywać inne leki stosowane w celu podwyższenia ciśnienia krwi. W przypadku dodania leku Giapreza do tych leków może być wymagane zmniejszenie ich dawek.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed podaniem tego leku.

Istnieją tylko ograniczone informacje dotyczące skutków stosowania leku Giapreza w okresie ciąży. W miarę możliwości należy unikać stosowania tego leku w okresie ciąży. Lekarz poda pacjentce ten lek tylko wówczas, gdy możliwe korzyści będą większe niż potencjalne ryzyko.

Nie wiadomo, czy lek Giapreza może przenikać do mleka ludzkiego. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poradzić się lekarza przed podaniem tego leku.

Na czas leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Sód
Produkt leczniczy zawiera mniej niż poniżej 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 2,5 mg/1 ml,
to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Giapreza

Lek Giapreza będzie podawany w szpitalu przez lekarza lub pielęgniarkę. Najpierw rozcieńcza się go, a następnie podaje we wlewie dożylnym (kroplówce), dostarczając określoną dawkę na minutę.

Dawka zależy od masy ciała pacjenta. Zalecana dawka początkowa leku Giapreza to 20 nanogramów (ng) na kilogram masy ciała na minutę. Po podaniu dawki początkowej lekarz będzie dostosowywał szybkość podawania wlewu nawet co 5 minut do czasu osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi u pacjenta. W czasie pierwszych 3 godzin leczenia lekarz będzie stale oceniał reakcję pacjenta i odpowiednio dostosowywał dawkę leku do dawki wynoszącej maksymalnie 80 ng na kilogram masy ciała na minutę. Po pierwszych 3 godzinach dawka maksymalna będzie wynosiła 40 ng na kilogram masy ciała na minutę.

Lek Giapreza będzie podawany w najniższej dawce umożliwiającej uzyskanie lub utrzymanie docelowego ciśnienia krwi. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, lek Giapreza zostanie odstawiony, gdy tylko poprawi się stan pacjenta.

Osoby w podeszłym wieku
Lek Giapreza badano u niewielkiej liczby osób w wieku powyżej 75 lat. Nie jest potrzebna modyfikacja dawki u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Lekarz będzie kontrolował ciśnienie krwi i modyfikował dawkę leku w razie potrzeby.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek
Nie jest potrzebna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Lekarz będzie kontrolował ciśnienie krwi i modyfikował dawkę leku w razie potrzeby.

Podanie większej niż zalecana dawki leku Giapreza
Lek Giapreza będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, dlatego podanie złej dawki jest mało prawdopodobne. Jednak w razie wystąpienia działań niepożądanych lub podejrzenia przyjęcia zbyt dużej dawki leku Giapreza należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. W razie przyjęcia zbyt dużej dawki leku Giapreza u pacjenta może wystąpić wysokie ciśnienie krwi. W takim przypadku monitorowane będą parametry życiowe pacjenta i zastosowane zostanie leczenie wspomagające.

Przerwanie podawania leku Giapreza
Po uzyskaniu wzrostu ciśnienia krwi do odpowiedniego poziomu lekarz będzie z upływem czasu stopniowo zmniejszał dawkę leku Giapreza podawaną pacjentowi. W przypadku nagłego lub zbyt wczesnego przerwania podawania leku Giapreza może nastąpić obniżenie ciśnienia krwi lub pogorszenie stanu pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy <u>niezwłocznie</u> powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi:
- ból, zaczerwienienie lub zblednięcie skóry, obrzęk kończyn lub zimna w dotyku skóra, ponieważ mogą to być objawy obecności zakrzepu krwi w jednej z żył. Zakrzepy te mogą przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu. W razie zauważenia któregokolwiek z tych objawów należy niezwłocznie zgłosić się po poradę do lekarza. Tego rodzaju objawy występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów. Chociaż nie wszystkie te objawy prowadzą do wystąpienia zagrażających życiu powikłań, należy niezwłocznie powiedzieć o nich lekarzowi.

Inne działania niepożądane to:
Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):
- zbyt wysokie ciśnienie krwi

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów):
- przyspieszenie akcji serca
- pogorszenie krążenia krwi w dłoniach, stopach lub innych częściach ciała, które może być poważne i prowadzić do uszkodzenia tkanek.
-

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Giapreza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).

Rozcieńczony roztwór należy niezwłocznie użyć. Wykazano, że gotowy do użycia produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze pokojowej i w temperaturze 2 ºC-8 ºC.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiekolwiek widoczne oznaki zepsucia lub zmiany barwy.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Giapreza
- Substancją czynną leku jest octan angiotensyny II. Każdy mililitr zawiera octan angiotensyny II w ilości odpowiadającej 2,5 mg angiotensyny II.
  - Jedna fiolka z 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg angiotensyny II.
  - Jedna fiolka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5 mg angiotensyny II.
- Pozostałe składniki to: mannitol i woda do wstrzykiwań oraz wodorotlenek sodu i (lub) kwas chlorowodorowy do regulacji odczynu pH (patrz punkt 2 „Sód”).

Jak wygląda lek Giapreza i co zawiera opakowanie
Lek Giapreza 2,5 mg/ml jest dostępny jako koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Jest to klarowny, bezbarwny roztwór niezawierający żadnych widocznych cząsteczek.

Lek Giapreza jest dostarczany w pudełkach zawierających 1 fiolkę z 1 ml, 10 fiolek z 1 ml lub 1 fiolkę z 2 ml roztworu do jednorazowego użycia. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

Podmiot odpowiedzialny
PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

Wytwórca
PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien Viatris Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	**Lietuva** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	**Luxembourg/Luxemburg** PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Magyarország** PAION Pharma GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453

Danmark PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	**Malta** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Nederland** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Eesti PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Norge** PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
Ελλάδα Viatris Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	**Österreich** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
España Viatris Pharmaceuticals, S.L. Tel: + 34 900 102 712	**Polska** Viatris Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
France Viatris Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	**Portugal** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Hrvatska PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**România** BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
Ireland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Slovenija** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Ísland PAION Pharma GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	**Slovenská republika** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Italia Viatris Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	**Suomi/Finland** PAION Pharma GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
Κύπρος PAION Pharma GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	**Sverige** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Latvija PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**United Kingdom (Northern Ireland)** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Dawkowanie i sposób podawania

Do podania dożylnego wyłącznie po rozcieńczeniu. Zaleca się podawanie produktu Giapreza przez centralne wkłucie dożylne.

Produkt leczniczy Giapreza należy podawać wyłącznie w ciągłym wlewie dożylnym, ściśle kontrolując

parametry hemodynamiczne i perfuzję narządów końcowych.

Instrukcja rozcieńczenia

1. Przed rozcieńczeniem sprawdzić, czy żadna fiolka nie zawiera zanieczyszczeń stałych.
2. 1 lub 2 mililitry produktu Giapreza należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby uzyskać stężenie końcowe wynoszące 5 000 ng/ml lub 10 000 ng/ml.
3. Rozcieńczony roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.
4. Po użyciu wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego.

Tabela 1: Przygotowanie rozcieńczonego roztworu

Ograniczona podaż płynów?	**Moc roztworu w fiolce**	**Ilość do pobrania (ml)**	**Wielkość worka infuzyjnego (ml)**	**Stężenie końcowe (ng/ml)**
Nie	2,5 mg/ml	1	500	5000
Tak	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Sposób podawania

Rozpoczynając podawanie produktu Giapreza, należy ściśle monitorować zmiany ciśnienia krwi w odpowiedzi na leczenie i stosownie do nich korygować dawkę.

Po podłączeniu zestawu do infuzji dawkę można w razie potrzeby zmieniać nawet co 5 minut, stopniowo, maksymalnie o 15 ng/kg mc. na minutę, w zależności od stanu pacjenta i docelowego średniego ciśnienia tętniczego krwi. Mniej więcej u jednego na czterech pacjentów w przypadku podawania angiotensyny II w dawce początkowej 20 ng/kg mc. na minutę w badaniach klinicznych występowało przemijające nadciśnienie, które wymagało zmniejszenia dawki. U pacjentów w stanie krytycznym zazwyczaj docelowe średnie ciśnienie tętnicze krwi wynosi 65 – 75 mmHg. Nie należy przekraczać dawki 80 ng/kg mc. na minutę w ciągu pierwszych 3 godzin leczenia. Dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 40 ng/kg mc. na minutę. Można podawać dawki wynoszące nawet 1,25 ng/kg mc. na minutę.

Produkt leczniczy Giapreza należy podawać w najniższej dawce umożliwiającej uzyskanie lub utrzymanie odpowiedniego ciśnienia tętniczego krwi i dostatecznej perfuzji tkanek. Mediana czasu trwania leczenia w badaniach klinicznych wynosiła 48 godzin (przedział: od 3,5 do 168 godzin).

Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynikających z długotrwałego skurczu naczyń krwionośnych, leczenie produktem Giapreza należy przerwać po uzyskaniu wystarczającej poprawy stanu wstrząsu leżącego u podłoża zaburzeń. W razie potrzeby należy zmniejszać dawkę, stopniowo obniżając ją maksymalnie o 15 ng/kg mc. na minutę w zależności od ciśnienia krwi, aby uniknąć niedociśnienia spowodowanego nagłym odstawieniem leku.

Warunki przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Rozcieńczyć przed użyciem. Podawać jako roztwór rozcieńczony.

Rozcieńczony roztwór można przechowywać w temperaturze pokojowej lub w lodówce. Przygotowany roztwór należy wyrzucić po 24 godzinach przechowywania w temperaturze pokojowej lub w lodówce. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.