

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIAPREZA 2,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab angiotensiin II-atsetaati, mis vastab 2,5 mg angiotensiin II-le.

Üks viaal 1 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 2,5 mg angiotensiin II.

Üks viaal 2 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 5 mg angiotensiin II.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge ja värvitu lahus.

pH: 5,0...6,0

Osmolaalsus: 130...170 mOsm/kg

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

GIAPREZA on näidustatud refraktaarse hüpotensiooni raviks septilise šoki või muu verevarustushäirega täiskasvanutel, kellel hüpotensioon püsib vaatamata piisavale veremahu taastamisele ning katehoolamiinide ja muu kättesaadava vasopressorse ravi kasutamisele (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

GIAPREZAt tohib välja kirjutada šokiravi kogemustega arst ning see on ette nähtud kasutamiseks erakorralistel juhtudel ja haiglas.

#### Annustamine

GIAPREZA soovitatav algannus on 20 nanogrammi (ng) kg kohta minutis intravenoosse püsiinfusioonina.

GIAPREZA tuleb enne kasutamist lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses. Üks või kaks milliliitrit GIAPREZAt tuleb lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses, et saavutada lõppkontsentratsioon 5000 ng/ml või 10 000 ng/ml (vt tabel 1).

**Tabel 1. Lahjendatud lahuse valmistamine**

<b>Vedelikravi piiratud?</b>	<b>Viaali tugevus</b>	<b>Väljatõmmatav kogus (ml)</b>	<b>Infusiooni koti suurus (ml)</b>	<b>Lõppkontsentratsioon (ng/ml)</b>
Ei	2,5 mg/ml	1	500	5000
Jah	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg / 2 ml	2	500	10 000

Ravi alustamisel GIAPREZAGA on oluline jälgida hoolikalt vererõhu muutusi ja annust vastavalt kohandada.

Pärast infusiooni alustamist võib annust sagedusega iga 5 minuti järel tiitrida kuni 15 ng/kg kaupa minutis vastavalt vajadusele, olenevalt patsiendi seisundist ja keskmise arteriaalse rõhu sihttasemest. Kliinilistes uuringutes tekkis ligikaudu ühel patsiendil neljast angiotensiin II algannusega 20 ng/kg minutis möödunud hüpertensioon (vt lõik 4.8), mis nõudis annuse allatiitrimist. Kriitilises seisundis patsientidel on keskmise arteriaalse rõhu sihtväärtus tavaliselt 65...75 mmHg. Esimese 3 ravitunni jooksul ei tohi annus ületada 80 ng/kg minutis. Säilitusannused ei tohi ületada 40 ng/kg minutis. Kasutada võib annuseid alates 1,25 ng/kg minutis.

Oluline on manustada GIAPREZAt väikseimas sobivas annuses, et saavutada või säilitada piisav arteriaalne vererõhk ja kudede perfusioon (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes oli ravi kestuse mediaan 48 tundi (vahemik 3,5...168 tundi).

Selleks et vähendada kauakestvast vasokonstriksioonist tingitud kõrvaltoimete riski, tuleb ravi GIAPREZAGA lõpetada kohe, kui patsient on ravitavast šokist piisavalt paranenud (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Annuse allatiitrimine peab toimuma astmeliselt kuni 15 ng/kg kaupa minutis vastavalt vajadusele ja vererõhu tasemele, et vältida järsust ravi katkestamisest põhjustatud hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Andmed GIAPREZA efektiivsuse ja ohutuse kohta üle 75-aastastel patsientidel on piiratud. Üle 75-aastastel patsientidel ei ole annuse eraldi kohandamine nõutav. Nagu muude vanuserühmade korral, on oluline jälgida hoolikalt vererõhu muutusi ja annust vastavalt kohandada.

##### *Neeru- või maksakahjustus*

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Nagu muude patsiendirühmade korral, on oluline jälgida hoolikalt vererõhu muutusi ja annust vastavalt kohandada.

##### *Lapsed*

GIAPREZA ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

GIAPREZAt tohib manustada üksnes intravenoosse püsiinfusioonina, tagades hemodünaamika ja lõppelundi perfusiooni hoolika jälgimise.

Ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks ainult pärast lahjendamist. GIAPREZAt on soovitatav manustada tsentraalveenikateetri kaudu.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kliinilised kogemused GIAPREZAga piirduvad septilise šoki või muu verevarustushäire raviga. GIAPREZA ei ole soovitatav kasutada muud tüüpi šoki (nt kardiogeenne šokk jms) raviks, sest kliinilistes uuringutest jäeti välja muud tüüpi kui verevarustushäirega patsiendid (vt lõik 5.1).

#### Trombemboolilised sündmused

Angiotensiin II kasutamisel kliinilistes uuringutes on teatatud trombemboolilistest sündmustest. Olulist erinevust platseeborühmaga täheldati venoosse trombemboolia korral (6,1% vs. 0%) (vt lõik 4.8). GIAPREZAga ravimisel tuleb kasutada samaaegset venoosse trombemboolia profülaktikat, välja arvatud juhul, kui see on vastunäidustatud. Kui farmakoloogiline profülaktika on vastunäidustatud, võidakse kaaluda mittefarmakoloogilist venoosse trombemboolia profülaktikat.

#### Perifeerne isheemia

Angiotensiin II kasutamisel on teatatud perifeersest isheemiast (vt lõik 4.8). Oluline on manustada GIAPREZA väikseimas sobivas annuses, et saavutada või säilitada piisav keskmine arteriaalne rõhk ja kudede perfusioon.

#### Ravi katkestamine

GIAPREZA annust tuleb vähendada järk-järgult, kuna patsientidel võib ravi järsu katkestamise või enneaegse lõpetamise tõttu tekkida hüpotensioon või ravitava šoki süvenemine.

#### Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab alla 1 mmol (23 mg) naatriumi 2,5 mg/ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. GIAPREZAga ei ole tehtud *in vitro* ainevahetusuuringuid.

GIAPREZA samaaegne manustamine muude vasopressoritega võib avaldada aditiivset toimet keskmisele arteriaalsele rõhule. GIAPREZA lisamisel ravile võib olla vaja vähendada muude vasopressorite annuseid.

Patsiendid, kes on hiljuti saanud angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid, võivad olla tundlikumad GIAPREZA toime suhtes ning nende ravivastus võib olla tugevam. Patsiendid, kes on hiljuti saanud angiotensiin II retseptori blokaatoreid (ARB), võivad olla vähem tundlikud GIAPREZA toime suhtes ning nende ravivastus võib olla nõrgem.

### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

#### Rasedus

Andmed angiotensiin II kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Loomkatsed on reproduktiivtoksilisuse hindamiseks ebapiisavad. Raseduse ajal kasutamist tuleb võimaluse korral vältida ning võrrelda võimalikku kasu patsiendile võimaliku riskiga lootele.

## Imetamine

Ei ole teada, kas angiotensiin II või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Ravi ajal GIAPREZAga tuleb rinnaga toitmine katkestada.

## Fertiilsus

Andmed võimaliku mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ei ole asjakohane.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Käesolevas lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed tehti kindlaks keskses kliinilises uuringus (N = 163 patsienti, kes kasutasid GIAPREZAat). Kõige sagedamad kõrvaltoimed, millest teatati sagedamini GIAPREZA rühmas, on trombemboolilised sündmused (12,9% vs. 5,1%) ja mööduv hüpertensioon.

#### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 on MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati kliinilistes uuringutes GIAPREZAga ravitud patsientide kogu ohutuspopulatsioonis. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 2. Kõrvaltoimete esinemissagedus**

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Südame häired		Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Trombemboolilised sündmused <sup>a</sup> Mööduv hüpertensioon <sup>b</sup>	Perifeerne isheemia

<sup>a</sup> Koondnimetus, mis hõlmab arteriaalseid ja venoosseid trombootilisi sündmusi.

<sup>b</sup> St keskmise arteriaalse rõhu tõus üle 100 mmHg.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Mööduv hüpertensioon*

Mööduv hüpertensioon esines kokku 37 patsiendil (23%), kes kasutasid angiotensiin II algannuses 20 ng/kg/min. Mööduvat hüpertensiooni on võimalik kiiresti leevendada annuse allatiitrimisega (vt lõik 4.2).

##### *Trombemboolilised sündmused*

III faasi uuringus (ATHOS-3) oli venoosseid ja arteriaalseid trombemboolilisi sündmusi GIAPREZA-rühmas rohkem kui platseeborühmas (21 [12,9%] vs. 8 [5,1%]). Peamine erinevus oli venoosse trombemboolia esinemissageduses (vastavalt 10 [6,1%] ja 0 [0%]). Nendest 7 juhul esines süvaveenitromboos. Fataalse lõppega trombembooliline sündmus tekkis GIAPREZA-rühmas kahel patsiendil (1,2%), platseeborühmas selliseid tüsistusi ei esinenud. GIAPREZA-ravi ajal tuleb kasutada samaaegset venoosse trombemboolia profülaktikat, välja arvatud juhul, kui see on vastunäidustatud. (vt lõik 4.4).

## *Perifeerne isheemia*

GIAPREZA-rühmas oli rohkem perifeerse isheemiaga patsiente kui platseeborühmas (7 [4,3%] vs. 4 [2,5%]). Nendest juhtumitest peeti raskeks 5 juhtumit (3,1%) GIAPREZA-rühmas ja 3 juhtumit (1,9%) platseeborühmas. Mõlemas uuringurühmas katkestas selle tõttu ravi üks patsient. Perifeerne isheemia võib tekkida GIAPREZA toimemehhanismi tagajärjel. Oluline on manustada GIAPREZA väikseimas sobivas annuses, et saavutada või säilitada piisav keskmine arteriaalne rõhk ja kudede perfusioon. Selleks et vähendada kauakestvast vasokonstriksioonist tingitud kõrvaltoimeid, tuleb ravi katkestada kohe, kui patsient on šokist piisavalt paranenud (vt lõik 4.2 ja 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamine võib põhjustada rasket hüpertensiooni. Angiotensiin II üleannustamise raviks on näidustatud annuse allatiitrimine, hoolikas jälgimine ja asjakohaste tugimeetmete võtmine. Hüpertensiivne toime on arvatavalt lühiajaline, sest angiotensiin II poolväärtusaeg on alla ühe minuti.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: südamehaiguste ravi, teised südamegevust stimuleerivad ained, ATC-kood: C01CX09.

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Angiotensiin II tõstab vererõhku vasokonstriksiooni kaudu. Angiotensiin II otsese toime tõttu veresoone seinale tekib aldosterooni suurenenud vabanemine, mida reguleerib seondumine veresoonte silelihasrakkudel leiduvate angiotensiin II G-valguga seotud (1. tüüpi) retseptoritega, mis stimuleerib müosiini Ca<sup>2+</sup>/kalmoduliinsõltuvat fosforüülimist ja põhjustab silelihaste kontraktsiooni.

Toime saavutamiseks tiitritakse GIAPREZA annus individuaalselt igal patsiendil. Uuringus ATHOS-3 oli mediaanaeg vererõhu tõusuni ligikaudu 5 minutit. Toime vererõhule püsib vähemalt intravenoosse püsiinfusiooni esimesel kolmel tunnil. Kuna GIAPREZA poolväärtusaeg on lühike (vähem kui üks minut), võib angiotensiini järsk ärajätmine põhjustada hüpotensiooni taastekke (vt lõik 4.4). Kui patsient on ravitavast šokist piisavalt paranenud, on seetõttu soovitatav aeglane allatiitrimine astmeliselt 15 ng/kg/min kaupa vastavalt vajadusele ja vererõhu tasemele (vt lõik 4.2 ja 4.4).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring „Angiotensiin II raske šoki ravis“ (*Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock*, ATHOS-3) oli randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpime rahvusvaheline mitmekeskuseline III faasi ohutus- ja efektiivsusuuring, milles 321 septilise šokiga või muu verevarustushäirega täiskasvanut, kellel hüpotensioon püsis vaatamata vedelik- ja vasopressorivale, randomiseeriti vahekorras 1:1 GIAPREZA- või platseeborühma. GIAPREZA või platseebo annused tiitriti keskmise arteriaalse rõhu sihtväärtuseni  $\geq 75$  mmHg ravi esimesel 3 tunnil, samas säilitati muude vasopressorite annused. 3. tunnist 48. tunnini tiitriti GIAPREZA või platseebo annused keskmise arteriaalse rõhu 65...70 mmHg säilitamiseks, samas vähendati muude vasopressorite annuseid.

Uuringus osalemiseks pidid patsientidel olema raske šoki kliinilised tunnused, mis määratleti kui südameindeks  $> 2,3$  l/min/m<sup>2</sup> või summaarne tsentraalne venoosne hapnikusaturatsioon  $> 70\%$  koos

tsentraalse venoosse rõhuga (*central venous pressure, CVP*) > 8 mmHg. Samuti pidi patsientidel olema katehoolamiinidele refraktaarne hüpotensioon, st vajaminev vasopressori summaarne koguanus pidi olema > 0,2 µg/kg/min 6...48 tunni jooksul, et säilitada keskmine arteriaalne rõhk 55...70 mmHg, ning patsient pidi eelnenud 24 tunni jooksul olema saanud vähemalt 25 ml/kg kristalloidlahust või ekvivalentset kolloidlahust ning patsiendi veremaht pidi uuringuarsti hinnangul olema piisavalt taastatud.

III faasi uuringus ravitud 321 patsiendist olid 195 mehed (60,7%), 257 patsienti (80%) olid europiidid, 33 patsienti (10%) olid mustanahalised ja 31 patsienti (10%) olid muust rassist. Mediaanvanus oli 64 aastat (vahemik 22...89 aastat). Uuringust jäeti välja patsiendid, kes vajasisid suurtes annustes steroide, patsiendid, kellel oli anamneesis astma või bronhospasm ning kes ei olnud aparaadihingamisel, ning Raynaud' sündroomiga patsiendid. Samuti jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne verejooks, mesenteeriline isheemia, maksapuudulikkus ja MELD-skoor  $\geq 30$ , kardiovaskulaarne SOFA-skoor  $\leq 3$ , ning ulatuslike põletushaavadega patsiendid. 91%-l uuringus osalenutest oli septiline šokk, ülejäänud patsientidel oli muu verevarustushäire vorm, näiteks neurogeenne šokk. Uuringust jäeti välja kardiogeense šokiga patsiendid (vt lõik 4.4).

Uuringuravimi manustamise ajal sai 97% uuringus osalenutest norepinefriini, 67% vasopressiini, 15% fenüülefriini, 13% epinefriini ja 2% dopamiini. 83% uuringus osalenutest oli enne uuringuravimi manustamist saanud vähemalt kahte vasopressorit ning 47% uuringus osalenutest vähemalt kolme vasopressorit. Randomiseerimise ajal ei kasutatud patsientidel muid vasopressoreid tingimata maksimumannustes. 321 patsiendist 227 patsiendil (71%) oli uuringueelne norepinefriini ekvivalentannus (*norepinephrine equivalent dose, NED*) < 0,5 µg/kg/min, 73 patsiendil (23%) oli uuringueelne NED  $\geq 0,5$  kuni < 1 µg/kg/min ning 21 patsienti (6%) kasutas vasopressoreid suures annuses (NED  $\geq 1,0$  µg/kg/min). GIAPREZA toime ravimi lisamisel muude vasopressorite maksimumannustele on teadmata.

Esmane tulemusnäitaja oli nende uuringus osalenute osakaal, kes saavutasid 3. tunnil keskmise arteriaalse rõhu  $\geq 75$  mmHg või kellel keskmine arteriaalne rõhk tõusis  $\geq 10$  mmHg võrra ilma uuringueelse vasopressori annuse suurendamiseta.

Esmase tulemusnäitaja saavutas 70% GIAPREZA-rühma randomiseeritud patsientidest ja 23% platseeborühma patsientidest;  $p < 0,0001$  (ravitoime 47%). Ravitoime oli samaväärne nende patsientide alarühmades, kellel oli madal uuringueelne keskmine arteriaalse rõhk või kõrge APACHE II skoor, mis olid stratifitseerimismuutujad (tabel 3).

**Tabel 3. Esmased efektiivsusnäitajad: toime keskmisele arteriaalsele rõhule 3. tunnil (mITT-populatsioon ja alarühmad)**

Alarühm	Platseebo ravivastuse määr	GIAPREZA ravivastuse määr
Kõik patsiendid	37 patsienti 158-st 23%	114 patsienti 163-st 70%
Uuringueelne keskmine arteriaalne rõhk < 65 mmHg	10 patsienti 50-st 20%	28 patsienti 52-st 54%
Uuringueelne APACHE II skoor > 30	17 patsienti 65-st 26%	38 patsienti 58-st 66%

mITT = modifitseeritud ravikavatsuslik populatsioon

GIAPREZAGA ravitud patsientide rühmas oli mediaanaeg keskmise arteriaalse rõhu sihtväärtuste tulemusnäitaja saavutamiseni 5 minutit. Toime keskmisele arteriaalsele rõhule püsis vähemalt ravi esimesel kolmel tunnil. GIAPREZA mediaanannus oli 30. minutil 10 ng/kg/min. 114 patsiendist, kellel tuvastati 3. tunnil ravivastus, said ainult 2 patsienti (1,8%) suurema annuse kui 80 ng/kg/min.

28 päeva suremus oli GIAPREZA-rühmas 46% ja platseeborühmas 54% (riskitiheduste suhe 0,78; 95% usaldusvahemik 0,57...1,07).

GIAPREZA toimet haigestumusele ja suremusele ei ole vastavates uuringutes kindlaks tehtud.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada GIAPREZA-uuringute tulemused laste ühes või mitmes alarühmas hüpotensiooni raviks lastel, kelle hüpotensioon püsib vaatamata vedelikravile ja vasopressoorsele ravile.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Toime saavutamiseks tiitritakse GIAPREZA annus individuaalselt igal patsiendil. Angiotensiin II plasmakontsentratsiooni hinnati III faasi keskse uuringu algul ja infusiooni 3. tunnil.

### Jaotumine

GIAPREZA organismis jaotumise uurimiseks ei ole spetsiifilisi uuringuid tehtud.

### Biotransformatsioon ja eritumine

GIAPREZA metabolismi ja eritumise uurimiseks ei ole spetsiifilisi uuringuid tehtud. Intravenoosselt manustatava angiotensiin II poolväärtusaeg plasmas on alla ühe minuti. See metaboliseerub terminaalse osa (amino- ja karboksüterminuse) lõhustumisega mitmes koes, sealhulgas erütrotsüütides, plasmas ja paljudes põhielundites (sool, neerud, maks ja kopsud).

### Neerufunktsiooni kahjustus

Angiotensiin II farmakokineetika uurimiseks neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuringuid tehtud, sest neerud ei ole põhiorgan, mille kaudu toimub angiotensiin II metabolism või eritumine.

### Maksafunktsiooni kahjustus

Angiotensiin II farmakokineetika uurimiseks maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuringuid tehtud, sest maks ei ole põhiorgan, mille kaudu toimub angiotensiin II metabolism või eritumine.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogilises uuringus normaalse vererõhuga koertel suurendas GIAPREZA südame löögisagedust, süsteemset vaskulaarset resistentsust, vasaku vatsakese süstoolset ja diastoolset rõhku ning pikendas PR-intervalli.

Kui angiotensiin II manustati 48 tunni jooksul intravenoosse püsiinfusioonina vastündinud talledele, olid annused 4, 12 ja 40 ng/kg/min hästi talutavad. Raviga seotud kõrvaltoimeid ei täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool  
Süstevesi  
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)



Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

## 6.2 Sobimatus

GIAPREZAat tohib manustada koos norepinefriini, epinefriini, vasopressiini, terlipressiini, dopamiini ja/või fenüülefriiniga.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril ja temperatuuril 2...8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C või 25 °C.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml lahust I tüüpi klaasviaalis, millel on alumiiniumümbris, (elastomeerist) punnkork ja plastkate. Pakendi suurus: üks viaal karbis.

2 ml lahust I tüüpi klaasviaalis, millel on alumiiniumümbris, (elastomeerist) punnkork ja plastkate. Pakendi suurus: üks viaal karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ühekordne annus.

Ravimpreparaadi manustamiseelse ettevalmistamise juhised

1. Enne lahjendamist kontrollige iga viaali, et selles poleks sadet.
2. Lahjendage 1 või 2 ml GIAPREZAat naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et saavutada lõppkontsentratsioon 5000 ng/ml või 10 000 ng/ml.
3. Lahjendatud lahus peab olema selge ja värvitu.
4. Pärast kasutamist visake ära viaal ja kasutamata jäänud ravim.

Lahjendatud lahust tohib säilitada toatemperatuuril või külmkapis. Hävitage lahus 24 tunni möödumisel, kui seda on säilitatud toatemperatuuril või külmkapis.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

La Jolla Pharmaceutical II B.V.  
Herengracht 500  
1017 CB, Amsterdam

Madalmaad

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/19/1384/001

EU/1/19/1384/002

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Millmount Healthcare Limited  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath  
Iirimaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
<p>Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: selleks et uurida täpsemalt Giapreza efektiivsust ja ohutust refraktaarse hüpotensiooni ravis septilise šokiga või muu vereringehäirega täiskasvanutel, peab müügiloa hoidja korraldama randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga mitmekesuselise uuringu täiskasvanud patsientidel, kellel on vasodilatatoorne šokk ning sellega seotud äge raske neerukahjustus, mis vajab neeruasendusravi, ning esitama selle uuringu tulemused, et saada 1) Euroopa patsientide piisava representatiivsusega andmed ravimi mõju kohta haigusjuhtumite esinemissagedusele ja organite perfusioonile; 2) kinnitus kahjuliku mõju puudumise kohta 28 päeva suremusele; 3) täiendavad ohutusandmed ravimi kasutamisega seotud isheemiliste ja trombembooliliste sündmuste kohta, ning registreerida ravivastuse kliinilised üldhinnangud.</p>	<p>Uuringu tulemuste esitamine: 30. juuni 2024.</p>

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GIAPREZA 2,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
angiotensiin II

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 2,5 mg angiotensiin II (atsetaadina).

#### 3. ABIAINED

Abiained: mannitool, süstevesi, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

2,5 mg / 1 ml

5,0 mg / 2 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordne annus.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne pärast lahjendamist.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Pärast lahjendamist kasutada kohe.

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

La Jolla Pharmaceutical II B.V.  
1017CB Amsterdam, Madalmaad

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC: {number}  
SN: {number}  
NN: {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

VIAAL

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

GIAPREZA 2,5 mg/ml steriilne kontsentraat  
angiotensiin II

**2. MANUSTAMISVIIS**

Intravenoosne pärast lahjendamist.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

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

**6. MUU**

La Jolla Pharmaceutical

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **GIAPREZA 2,5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat angiotensiin II**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on GIAPREZA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GIAPREZA kasutamist
3. Kuidas GIAPREZAt kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GIAPREZAt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on GIAPREZA ja milleks seda kasutatakse**

GIAPREZA sisaldab toimeainena organismis tavapäraselt moodustuvat ühendit angiotensiin II. See ahendab veresooni, tõstes seega vererõhku.

GIAPREZAt kasutatakse erakorralises meditsiinis, et normaliseerida vererõhku väga madala vererõhuga patsientidel, kellel vedelikravi või ravi muude vererõhku tõstvate ravimitega ei toimi.

#### **2. Mida on vaja teada enne GIAPREZA kasutamist**

##### **Teile ei tohi GIAPREZAt manustada:**

- kui olete angiotensiin II või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui ülalnimetatud kehtib teie kohta, tuleb sellest teie arsti või meditsiiniõde enne ravimi kasutamist teavitada.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

GIAPREZAt on uuritud üksnes septilise šoki ja verevarustushäirega inimestel. Seda ei ole uuritud muud tüüpi šokiga patsientidel.

Kui teil või mõnel teie pereliikmel on varem esinenud trombe, tuleb sellest teie arsti või meditsiiniõde enne GIAPREZA kasutamist teavitada, kuna seda ravimit on seostatud trombide tekkega. Ravi käigus võidakse teile anda ravimit, mis takistab trombide teket.

Kui teile manustatakse GIAPREZAt esimest korda, peaks teie vererõhk eeldatavalt tõusma. Teid jälgitakse hoolikalt veendumaks, et teie vererõhu väärtused on õiged.

Õelge oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui märkate jäseme värvuse muutust (punetus või kahvatus), valu, tuimust või külmatunnet, sest need sümptomid võivad viidata trombile, mis võib takistada teatud kehaosa verevarustust.

### **Eakad**

GIAPREZAAt on uuritud vähestel üle 75-aastastel patsientidel. Üle 75-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Teie arst jälgib teie vererõhku ning kohandab annust vastavalt vajadusele.

### **Maksa- või neerufunktsiooni kahjustus**

Maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Teie arst jälgib teie vererõhku ning kohandab annust vastavalt vajadusele.

### **Lapsed ja noorukid**

GIAPREZAAt ei tohi kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel, sest seda ei ole nendes vanuserühmades uuritud.

### **Muud ravimid ja GIAPREZA**

Teie arst peab teadma, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Mõni ravim võib muuta GIAPREZA toimet, näiteks:

- angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE-) inhibiitorid (vererõhu alandamiseks kasutatavad ravimid, mille toimeainete nimetused lõppevad tavaliselt liitega „-priil“). AKE-inhibiitorid võivad GIAPREZA toimet suurendada.
- Angiotensiin II retseptori blokaatorid (vererõhu alandamiseks kasutatavad ravimid, mille toimeainete nimetused lõppevad tavaliselt liitega „-sartaan“) võivad GIAPREZA toimet vähendada.

Teie arst võib juba manustada teile vererõhu tõstmiseks muid ravimeid. GIAPREZA lisamisel nendele ravimitele võib olla vaja muude ravimite annuseid vähendada.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, tuleb arsti sellest enne selle ravimi manustamist teavitada.

GIAPREZA mõju kohta raseduse ajal on vähe teavet. Selle ravimi kasutamist raseduse ajal tuleb võimaluse korral vältida. Teile antakse seda ravimit üksnes juhul, kui ravimi võimalik kasulikkus on suurem kui võimalikud riskid.

Ei ole teada, kas GIAPREZA eritub rinnapiima. Kui te imetate last, tuleb arsti sellest enne selle ravimi manustamist teavitada.

Ei ole teada, kas GIAPREZA mõjutab viljakust.

### **Naatrium**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 2,5 mg / 1 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas GIAPREZAAt kasutada**

GIAPREZAAt manustab teile haiglas arst või meditsiiniõde. Kõigepealt see lahjendatakse ja seejärel manustatakse veeniinfusioonina (tilgutatakse veeni) kindlas annuses iga minuti kohta.

Annus sõltub teie kehakaalust. GIAPREZA soovitatav algannus on 20 nanogrammi (ng) kehakaalu kilogrammi kohta minutis. Pärast esmast annust kohandab arst infusiooni kiirust iga 5 minuti järel,

kuni teie vererõhk on saavutanud soovitava taseme. Teie arst hindab pidevalt ravivastust ning kohandab sellele vastavalt annust kuni maksimumannuseni 80 ng kilogrammi kohta minutis esimese 3 ravitunni jooksul. Maksimumannus pärast esimest 3 tundi on 40 ng kilogrammi kohta minutis.

GIAPREZAAt manustatakse teile väikseimas annuses, mis aitab teil saavutada või säilitada soovitava vererõhu. GIAPREZA kõrvaltoimete riski vähendamiseks katkestatakse ravi kohe, kui teie seisund paraneb.

#### **Kui teile manustatakse GIAPREZAAt rohkem kui ette nähtud**

GIAPREZAAt manustab teile arst või meditsiiniõde, mistõttu on vale annuse manustamine ebatõenäoline. Kui teil tekivad kõrvaltoimed või arvate, et teile on GIAPREZAAt manustatud liiga palju, teatage sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele. Kui GIAPREZAAt on manustatud liiga palju, võib teil tekkida kõrge vererõhk. Sellisel juhul jälgivad haiglatöötajad teie tervisenäitajaid ning teile tagatakse toetav ravi.

#### **GIAPREZA kasutamise lõpetamine**

Kui teie vererõhk on tõusnud sobivale tasemele, vähendab arst aja jooksul järk-järgult manustatavat GIAPREZA annust. Kui ravi GIAPREZAGA lõpetatakse järsku või liiga vara, võib teie vererõhk langeda või seisund halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **Teatage otsekohe oma arstile, kui teil tekib:**

- naha või jäsemete valu, punetus või kahvatus, turse või külmatunne, sest need sümptomid võivad viidata trombide tekkele veenides. Trombid võivad liikuda mööda veresooni kopsudesse, põhjustades rindkerevalu ja hingamisraskusi. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole. Selliseid sümptomeid esineb enam kui 1 patsiendil 10-st. Ehkki kõik need sümptomid ei pruugi põhjustada eluohtlikke tüsistusi, tuleb neist viivitamata teatada oma arstile.

Teised kõrvaltoimed:

**Väga sagedad** kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- liiga kõrge vererõhk.

**Sagedad** kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kiire südame löögisagedus;
- käte, jalgade või muude kehaosade halb verevarustus, mis võib olla raske ja põhjustada koekahjustust.

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas GIAPREZAAt säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast märget „EXP:“ (kõlblik kuni). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Säilitada külmkapis (2...8 °C).

Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada. Kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril ja temperatuuril 2...8 °C.

Ärge kasutage, kui märkate nähtavaid kahjustusi või värvuse muutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida GIAPREZA sisaldab

- Toimeaine on angiotensiin II-atsetaat. Üks ml sisaldab angiotensiin II-atsetaati, mis vastab 2,5 mg angiotensiin II-le.
  - Üks viaal 1 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 2,5 mg angiotensiin II.
  - Üks viaal 2 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 5 mg angiotensiin II.
- Teised koostisosad on mannitool ja süstelahus, mille pH on reguleeritud naatriumhüdroksiidi ja/või vesinikkloriidhappega (vt lõik 2, alapealkiri „Naatrium“).

### Kuidas GIAPREZA välja näeb ja pakendi sisu

GIAPREZAt turustatakse infusioonilahuse kontsentratsioonina (steriilne kontsentraat). Lahus on selge, värvitu ja ilma nähtavate osakesteta.

GIAPREZA väljastatakse karbis, milles on 1 × 1 ml või 1 × 2 ml ühekordselt kasutatav viaal. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloo hoidja

La Jolla Pharmaceutical II B.V.  
Herengracht 500  
1017 CB, Amsterdam  
Madalmaad

### Tootja

Millmount Healthcare Limited  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath  
Iirimaa

### Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

### Annustamine ja manustamisviis

GIAPREZAt tohib välja kirjutada šokiravi kogemustega arst ning see on ette nähtud kasutamiseks erakorralistel juhtudel ja haiglas.

GIAPREZAt tohib manustada üksnes intravenoosse püsiinfusioonina, tagades hemodünaamika ja löppelundi perfusiooni hoolika jälgimise.

### Lahjendamisjuhised

1. Enne lahjendamist kontrollige iga viaali, et selles poleks sadet.
2. Lahjendage 1 või 2 ml GIAPREZAAt naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et saavutada lõppkontsentratsioon 5000 ng/ml või 10 000 ng/ml.
3. Lahjendatud lahus peab olema selge ja värvitu.
4. Pärast kasutamist visake ära viaal ja kasutamata jäänud ravim.

Lahjendatud lahust tohib säilitada toatemperatuuril või külmkapis. Hävitage lahus 24 tunni möödumisel, kui seda on säilitatud toatemperatuuril või külmkapis.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Manustamine

GIAPREZA-ravi alustamisel on oluline jälgida hoolikalt vererõhu muutusi ja annust vastavalt kohandada.

Pärast infusiooni alustamist võib annust sagedusega iga 5 minuti järel tiitrida kuni 15 ng/kg kaupa minutis vastavalt vajadusele, olenevalt patsiendi seisundist ja keskmise arteriaalse rõhu sihtväärtusest. Kliinilistes uuringutes tekkis ligikaudu ühel patsiendil neljast angiotensiin II algannusega 20 ng/kg/min mööduv hüpertensioon (vt lõik 4.8), mis nõudis annuse allatiitrimist. Kriitilises seisundis patsientidel on keskmise arteriaalse rõhu sihtväärtus tavaliselt 65...75 mmHg. Esimese 3 ravitunni jooksul ei tohi annus ületada 80 ng/kg minutis. Säilitusannused ei tohi ületada 40 ng/kg minutis. Kasutada võib annuseid alates 1,25 ng/kg minutis.

Oluline on manustada GIAPREZAAt väikseimas sobivas annuses, et saavutada või säilitada piisav arteriaalne vererõhk ja kudede perfusioon (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes oli ravi kestuse mediaan 48 tundi (vahemik 3,5...168 tundi).

Selleks et vähendada kauakestvast vasokonstriksioonist tingitud kõrvaltoimete riski, tuleb ravi GIAPREZAGA lõpetada kohe, kui patsient on ravitavast šokist piisavalt paranenud (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Annuse allatiitrimine peab toimuma astmeliselt kuni 15 ng/kg kaupa minutis vastavalt vajadusele ja vererõhule, et vältida järsust ravi katkestamisest põhjustatud hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

### Säilitamistingimused

Säilitada külmkapis (2...8 °C). Enne kasutamist lahjendada. Manustada lahjendatud lahusega.