

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GIAPREZA 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml des Konzentrats enthält Angiotensin-II-Acetat entsprechend 2,5 mg Angiotensin II.

Eine Durchstechflasche mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2,5 mg Angiotensin II.

Eine Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 mg Angiotensin II.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose Lösung.

pH-Wert: 5,0 bis 6,0

Osmolarität: 130 bis 170 mOsm/kg

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

GIAPREZA ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

GIAPREZA sollte von einem in der Schockbehandlung erfahrenen Arzt verordnet werden und ist für die Anwendung als akute Behandlung und im Krankenhaus vorgesehen.

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von GIAPREZA beträgt 20 Nanogramm (ng)/kg pro Minute über eine kontinuierliche intravenöse Infusion.

GIAPREZA muss vor der Anwendung in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Ein oder zwei Milliliter GIAPREZA müssen in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden, um eine Endkonzentration von 5 000 ng/ml oder 10 000 ng/ml zu erreichen (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Zubereitung der verdünnten Lösung**

<b>Flüssigkeit eingeschränkt?</b>	<b>Volumen Durchstechflasche</b>	<b>Entnahmemenge (ml)</b>	<b>Größe Infusionsbeutel (ml)</b>	<b>Endkonzentration (ng/ml)</b>
Nein	2,5 mg/ml	1	500	5 000
Ja	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Bei der Einleitung von GIAPREZA ist es wichtig, die Reaktion des Blutdrucks engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

Nach Einrichtung der Infusion kann die Dosis nach Bedarf in bis zu 5-minütigen Intervallen in Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und vom mittleren arteriellen Zieldruck titriert werden. Ungefähr einer von vier Patienten erlitt in klinischen Studien unter einer Anfangsdosis Angiotensin II 20 ng/kg pro Minute eine vorübergehende Hypertonie (siehe Abschnitt 4.8), sodass die Dosis abwärts titriert werden musste. Für schwerkranke Patienten beträgt der übliche mittlere arterielle Zieldruck 65-75 mmHg. Während der ersten 3 Stunden der Behandlung sind 80 ng/kg pro Minute nicht zu überschreiten. Die Erhaltungsdosis sollte 40 ng/kg pro Minute nicht überschreiten. Es können niedrige Dosen von bis zu 1,25 ng/kg pro Minute angewendet werden.

Es ist wichtig, GIAPREZA in der niedrigsten kompatiblen Dosis zu geben, um einen angemessenen arteriellen Blutdruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrecht zu erhalten (siehe Abschnitt 4.4). Die mittlere Behandlungsdauer betrug in klinischen Studien 48 Stunden (Bereich: 3,5 bis 168 Stunden).

Um das Risiko von Nebenwirkungen aufgrund einer verlängerten Gefäßverengung zu minimieren, sollte die Behandlung mit GIAPREZA abgesetzt werden, nachdem sich der zugrunde liegende Schock hinreichend gebessert hat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Es sollte nach Bedarf in Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute gesteuert durch Blutdruckwerte abwärts titriert werden, um eine Hypotonie aufgrund eines abrupten Absetzens zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Für Patienten > 75 Jahre liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von GIAPREZA vor. Für Patienten über 75 Jahre ist keine bestimmte Dosisanpassung erforderlich. Bei anderen Altersgruppen ist es wichtig, die Reaktion des Blutdrucks engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

##### *Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder einer eingeschränkten Leberfunktion ist keine bestimmte Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Wie bei anderen Patientenpopulationen ist es wichtig, das Ansprechen des Blutdrucks engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von GIAPREZA bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

GIAPREZA sollte nur über eine kontinuierliche intravenöse Infusion unter engmaschiger Überwachung der Hämodynamik und der Durchblutung der Endorgane verabreicht werden.

Zur intravenösen Anwendung nur nach Verdünnung. Es wird empfohlen, GIAPREZA über einen zentralen venösen Zugang zu verabreichen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die klinische Erfahrung mit GIAPREZA beschränkt sich auf septischen Schock oder andere distributive Schockformen. Die Anwendung von GIAPREZA wird für andere Schockformen (z. B.: kardiogener Schock usw.) nicht empfohlen, da Patienten mit nicht-distributiven Schocks von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 5.1).

### Thromboembolische Ereignisse

Im Rahmen der Anwendung von Angiotensin II in klinischen Studien wurden thromboembolische Ereignisse berichtet. Die größte Differenz im Vergleich mit Placebo bestand im Hinblick auf venöse Thromboembolien (6,1 % vs. 0 %) (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien angewendet werden, es sei denn, eine solche ist während der Behandlung mit GIAPREZA kontraindiziert. Eine nicht-pharmakologische Prophylaxe kann in Erwägung gezogen werden, wenn eine pharmakologische Prophylaxe kontraindiziert ist.

### Periphere Ischämie

Unter der Anwendung von Angiotensin II wurde periphere Ischämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es ist wichtig, GIAPREZA in der niedrigsten verträglichen Dosis zu geben, um einen angemessenen mittleren arteriellen Blutdruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrecht zu erhalten.

### Absetzen der Therapie

GIAPREZA sollte schrittweise reduziert werden, da die Patienten bei einem abrupten oder vorzeitigen Absetzen eine Hypotonie oder eine Verschlimmerung der zugrunde liegenden Schockdiagnose erleiden könnten.

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 2,5 mg/ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Mit GIAPREZA wurden keine *In-vitro*-Stoffwechselstudien durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von GIAPREZA und sonstigen Vasopressoren kann eine additive Wirkung auf den mittleren arteriellen Blutdruck ausüben. Das Hinzufügen von GIAPREZA erfordert möglicherweise eine Dosisreduzierung der sonstigen Vasopressoren.

Patienten, die kürzlich Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer) erhalten haben, sind ggf. der Wirkung von GIAPREZA gegenüber sensibler und weisen ein verstärktes Ansprechen auf. Patienten, die kürzlich Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) erhalten haben, sind ggf. der Wirkung von GIAPREZA gegenüber weniger sensibel und weisen ein reduziertes Ansprechen auf.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Angiotensin II bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Die Anwendung während der Schwangerschaft sollte nach Möglichkeit vermieden werden und der potenzielle Nutzen für die Patienten gegen das mögliche Risiko für den Fötus abgewogen werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Angiotensin II oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit GIAPREZA sollte das Stillen unterbrochen werden.

##### Fertilität

Es stehen keine Daten im Hinblick auf die möglichen Auswirkungen auf die menschliche Fertilität zur Verfügung.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht relevant.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden in der Hauptstudie (N = 163 mit GIAPREZA behandelte Patienten) identifiziert. Die häufigsten Nebenwirkungen, die häufiger für den GIAPREZA-Arm berichtet wurden, sind thromboembolische Ereignisse (12,9 % vs. 5,1 %) und vorübergehende Hypertonie.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen für die gesamte mit GIAPREZA behandelte Sicherheitspopulation nach der MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Kategorien für die Häufigkeit sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabelle 2: Häufigkeit der Nebenwirkungen**

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
<b>Herzerkrankungen</b>		Tachykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Thromboembolische Ereignisse <sup>a</sup> Vorübergehende Hypertonie <sup>b</sup>	Periphere Ischämie

<sup>a</sup> Gruppenbegriff für arterielle und venöse thrombotische Ereignisse

<sup>b</sup> Definiert als Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks  $> 100\text{mmHg}$

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Vorübergehende Hypertonie*

Insgesamt 37 Patienten (23 %) erlitten mit der Anfangsdosis von Angiotensin II in Höhe von 20 ng/kg/min eine vorübergehende Hypertonie. Eine vorübergehende Hypertonie kann mit einer Abwärtstitrierung der Dosis schnell abgeschwächt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### *Thromboembolische Ereignisse*

In der Phase-III-Studie (ATHOS-3) erlitten mehr Patienten im GIAPREZA-Arm venöse und arterielle Ereignisse als unter Placebo (21 [12,9 %] vs. 8 [5,1 %]). Die größte Differenz bestand im Hinblick auf venöse Thromboembolismen (10 [6,1 %] vs. 0 [0 %]). Bei 7 dieser Fälle handelte es sich um eine tiefe Venenthrombose. Zwei (1,2 %) Patienten im GIAPREZA-Arm erlitten ein tödliches thromboembolisches Ereignis im Vergleich mit keinen Patienten im Placebo-Arm. Es sollte gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien angewendet werden, es sei denn, eine solche ist während der Behandlung mit GIAPREZA kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

### *Periphere Ischämie*

Im GIAPREZA-Arm erlitten im Vergleich mit dem Placebo-Arm mehr Patienten eine periphere Ischämie (7 [4,3 %] vs. 4 [2,5 %]). Von diesen wurden 5 Fälle (3,1 %) im GIAPREZA-Arm und 3 (1,9 %) Fälle im Placebo-Arm als schwerwiegend betrachtet. Infolge dessen setzte ein Patient pro Arm die Behandlung ab. Periphere Ischämie kann eine Folge des Wirkmechanismus von GIAPREZA sein. Es ist wichtig, GIAPREZA in der niedrigsten verträglichen Dosis zu geben, um einen angemessenen mittleren Arteriendruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrecht zu erhalten. Um Nebenwirkungen aufgrund einer verlängerten Gefäßverengung zu minimieren, sollte die Behandlung abgesetzt werden, sobald sich der zugrunde liegende Schock hinreichend gebessert hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung kann zu einer schweren Hypertonie führen. Bei einer Überdosierung von Angiotensin II sind eine Abwärtstitrierung der Therapie, eine sorgfältige Beobachtung und die Einleitung angemessener unterstützender Maßnahmen als Behandlung indiziert. Es wird erwartet, dass hypertensive Auswirkungen von kurzer Dauer sind, da die Halbwertszeit von Angiotensin II unter einer Minute liegt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, sonstige Herzstimulanzien, ATC-Code: C01CX09

### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Angiotensin II erhöht den Blutdruck durch Gefäßverengung; die erhöhte Freisetzung von Aldosteron durch die direkte Wirkung von Angiotensin II auf die Gefäßwand wird durch Bindung an den G-Protein-gekoppelten Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 auf den glatten Gefäßmuskelzellen vermittelt,

wodurch die  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmodulin-abhängige Phosphorylierung von Myosin stimuliert und eine Kontraktion des glatten Muskels verursacht wird.

GIAPREZA wird für jeden einzelnen Patienten nach Wirkung titriert. In der ATHOS-3-Studie betrug die mediane Zeit bis zum Anstieg des Blutdrucks ungefähr 5 Minuten. Die Auswirkung auf den Blutdruck wird zumindest für die ersten drei Stunden einer kontinuierlichen intravenösen Infusion aufrecht erhalten. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von GIAPREZA (weniger als eine Minute) kann ein abruptes Absetzen von Angiotensin zu einer Rebound-Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Nach einer hinreichenden Verbesserung des zugrunde liegenden Schocks wird daher nach Bedarf gesteuert durch Blutdruckwerte eine langsame Abwärtstitrierung in Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei der Studie von Angiotensin II für die Behandlung eines High-Output-Schocks (ATHOS-3) handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie zu Sicherheit und Wirksamkeit, in deren Rahmen 321 Erwachsene mit einem septischen Schock oder einem anderen distributiven Schock, die trotz einer Flüssigkeits- und Vasopressortherapie an Hypotonie litten, 1:1 auf GIAPREZA oder Placebo randomisiert wurden. Die Dosen von GIAPREZA oder Placebo wurden in den ersten 3 Stunden der Behandlung auf einen mittleren arteriellen Zieldruck (MAD) von  $\geq 75$  mmHg titriert, während die Dosen der übrigen Vasopressoren aufrecht erhalten wurden. Von Stunde 3 bis Stunde 48 wurden GIAPREZA oder Placebo titriert, um einen MAD zwischen 65 und 70 mmHg zu erhalten, während die Dosen der übrigen Vasopressoren reduziert wurden.

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten klinische Merkmale eines High-Output-Schocks aufweisen, der als Herzindex  $> 2,3$  l/min/m<sup>2</sup> oder als Summe der zentralen venösen Sauerstoffsättigung  $> 70$  % mit einem zentralen Venendruck (ZVD)  $> 8$  mmHg definiert wurde. Die Patienten mussten ebenfalls eine katecholamin-refraktäre Hypotonie (KRH) aufweisen, die als Gesamtbedarf an einer Vasopressordosis von  $> 0,2$  mcg/kg/min für 6 bis 48 Stunden definiert war, um den arteriellen Zieldruck (MAD) zwischen 55-70 mmHg zu erhalten und zumindest 25 ml/kg eines kristalloiden oder kolloidalen Äquivalents während des vorangegangenen 24-stündigen Zeitraums erhalten haben und nach Meinung des behandelnden Prüfarztes über eine angemessene Volumensubstitution verfügen.

Von den 321 in der Phase-III-Studie behandelten Patienten waren 195 Patienten männlich (60,7 %), 257 (80 %) Patienten weiß, 33 (10 %) schwarz und 31 (10 %) Sonstige. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (Bereich: 22-89 Jahre). Patienten, die Steroide in hoher Dosierung benötigten, Patienten mit bestehendem Asthma oder Bronchospasmus, die nicht mechanisch beatmet wurden, und Patienten mit Raynaud-Syndrom wurden ausgeschlossen. Patienten mit einer aktiv blutenden, mesenterischen Ischämie, Leberversagen und einem MELD-Wert von  $\geq 30$ , einem kardiovaskulären SOFA-Wert  $\leq 3$  und Patienten mit umfangreichen Verbrennungen wurden ebenfalls ausgeschlossen. 91 % der Studienteilnehmer wiesen einen septischen Schock auf; die übrigen Teilnehmer litten an anderen Formen eines distributiven Schocks wie beispielsweise einem neurogenen Schock. Patienten mit einem kardiogenen Schock wurden ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.4).

Zum Verabreichungszeitpunkt des Prüfpräparats erhielten 97 % der Teilnehmer Norepinephrin, 67 % Vasopressin, 15 % Phenylephrin, 13 % Epinephrin und 2 % Dopamin. 83 % Der Teilnehmer waren vor der Verabreichung des Prüfpräparats mit zwei oder mehr Vasopressoren und 47 % mit drei oder mehr Vasopressoren behandelt worden. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht notwendigerweise mit der Höchstdosis der sonstigen Vasopressoren behandelt. Von den Patienten erhielten 227 (71 %) als Ausgangswert eine Norepinephrin-Äquivalentdosis (NED)  $< 0,5$  mcg/kg/min, 73 Patienten (23 %) erhielten als Ausgangswert eine NED  $\geq 0,5$  bis  $< 1$  mcg/kg/min und 21 (6 %) erhielten Vasopressoren in hoher Dosierung (NED  $\geq 1,0$  mcg/kg/min). Die Wirkung von GIAPREZA beim Hinzufügen zu der Höchstdosis anderer Vasopressoren ist unbekannt.

Der primäre Endpunkt bestand im prozentuellen Anteil der Teilnehmer, die entweder einen MAD  $\geq 75$  mmHg oder einen MAD-Anstieg  $\geq 10$  mmHg erzielten, ohne dass die anfängliche Vasopressortherapie nach 3 Stunden gesteigert wurde.

Der primäre Endpunkt wurde von 70 % der zu GIAPREZA randomisierten Patienten im Vergleich mit 23 % der mit Placebo behandelten Patienten erreicht;  $p < 0,0001$  (eine Behandlungswirkung von 47 %). Die Behandlungswirkung war bei Untergruppen von Patienten mit einem hohen Risiko und niedrigem Ausgangs-MAD oder einem hohen APACHE-II-Wert, die Variablen zur Stratifizierung darstellten (Tabelle 3), konsistent.

**Tabelle 3: Primäre Endpunkte im Hinblick auf die Wirksamkeit MAD-Ansprechen nach 3 Stunden (mITT-Population und Untergruppen)**

Untergruppe	Ansprechquote Placebo	Ansprechquote GIAPREZA
Alle Patienten	37/158 Patienten 23 %	114/163 Patienten 70 %
Ausgangs-MAD < 65 mmHg	10/50 Patienten 20 %	28/52 Patienten 54 %
Ausgangs-APACHE II > 30	17/65 Patienten 26 %	38/58 Patienten 66 %

mITT=modifizierte intent-to-treat Population

In der mit GIAPREZA behandelten Gruppe betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen des MAD-Endpunkts 5 Minuten. Die Auswirkung auf den Blutdruck wird zumindest während der ersten drei Stunden einer intravenösen Infusion aufrecht erhalten. Die mittlere Dosis von GIAPREZA betrug nach 30 Minuten 10 ng/kg/min. Von den 114 Respondern erhielten nach 3 Stunden nur 2 (1,8 %) über 80 ng/kg/min.

Die Mortalität betrug an Tag 28 46 % unter GIAPREZA und 54 % unter Placebo (Hazard Ratio 0,78; 95 % Konfidenzintervall 0,57-1,07).

Die Auswirkung von GIAPREZA auf die Morbidität und die Mortalität wurde nicht in entsprechenden Studien bestimmt.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für GIAPREZA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Hypotonie bei Kindern gewährt, deren Hypotonie ungeachtet einer Flüssigkeits- und Vasopressortherapie bestehen bleibt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

GIAPREZA wird für jeden einzelnen Patienten bzgl. der Wirkung titriert. Die Plasmawerte von Angiotensin II wurden in der Phase-III-Hauptstudie bei Studienbeginn und nach einer dreistündigen Infusion bewertet.

### Verteilung

Zur Untersuchung der Verteilung von GIAPREZA wurden keine spezifischen Studien durchgeführt.

### Biotransformation und Elimination

Zur Untersuchung des Stoffwechsels und der Ausscheidung von GIAPREZA wurden keine spezifischen Studien durchgeführt.

Die Halbwertszeit von intravenös verabreichtem Angiotensin II im Plasma liegt unter einer Minute. Es wird durch Endspaltung (sowohl am Amino- als auch am Carboxy-Terminus) in verschiedenem Gewebe, einschließlich Erythrozyten, Plasma und den Hauptorganen (z. B. Darm, Nieren, Leber und Lunge) verstoffwechselt.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Angiotensin II bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt, da es sich bei den Nieren nicht um ein Hauptorgan für die Verstoffwechslung oder die Ausscheidung von Angiotensin II handelt.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Angiotensin II bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt, da es sich bei der Leber nicht um ein Hauptorgan für die Verstoffwechslung oder die Ausscheidung von Angiotensin II handelt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In einer kardiovaskulären pharmakologischen Sicherheitsstudie mit normotonen Hunden verursachte GIAPREZA eine Erhöhung der Herzfrequenz, des Gefäßwiderstands, des linksventrikulären systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Verlängerung des PR-Intervalls.

Bei einer 48-stündigen intravenösen Verabreichung von Angiotensin II an neugeborene Lämmer wurden Nominaldosisleistungen von 4, 12 und 40 ng/kg/min gut vertragen. Es wurden keine mit der Behandlung verbundenen Nebenwirkungen beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol  
Wasser für Injektionszwecke  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

GIAPREZA kann gleichzeitig mit Norepinephrin, Epinephrin, Vasopressin, Terlipressin, Dopamin, und/oder Phenylephrin angewendet werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

#### Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Haltbarkeit nach Anbruch wurde bei Raumtemperatur und bei 2-8 °C für 24 Stunden nachgewiesen. Vom mikrobiologischen Gesichtspunkt aus sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen die Ablauffristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders; sie betragen in der Regel nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8 °C oder 25 °C.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Aluminiumsiegel, mit Stopfen (Elastomer) und Kunststoffkappe. Packungsgröße: eine Durchstechflasche pro Umkarton.

2 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Aluminiumsiegel, mit Stopfen (Elastomer) und Kunststoffkappe. Packungsgröße: eine Durchstechflasche pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur für eine Einzeldosis.

##### Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Verabreichung

1. Vor der Verdünnung jede Durchstechflasche auf Partikel untersuchen.
2. 1 oder 2 ml GIAPREZA in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Erreichung einer Endkonzentration von 5 000 ng/ml oder 10 000 ng/ml.
3. Die verdünnte Lösung sollte transparent und farblos sein.
4. Durchstechflasche und nicht verwendetes Arzneimittel nach Gebrauch entsorgen.

Verdünnte Lösung kann bei Raumtemperatur oder gekühlt aufbewahrt werden. Die bei Raumtemperatur oder unter Kühlung gelagerte verdünnte Lösung nach 24 Stunden entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND ANFORDERUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND ANFORDERUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
<p>Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Studie mit erwachsenen Patienten mit einem gefäßerweiternden Schock und einer damit verbundenen schweren akuten Nierenschädigung, die eine Nierenersatztherapie erforderlich macht, vorlegen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Giapreza bei der Behandlung einer refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder einem anderen distributiven Schock weiterhin zu untersuchen und Folgendes bereitzustellen: (1) Daten über die Wirkung des Produkts auf Morbiditätsereignisse und die Organdurchblutung unter einer angemessenen Repräsentation europäischer Patienten, (2) Gewährleistung, dass am Tag 28 keine schädliche Wirkung auf die Mortalität besteht, (3) zusätzliche Sicherheitsdaten im Hinblick auf ischämische und thromboembolische Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung des Produkts und Aufzeichnung des klinischen Allgemeindrucks im Hinblick auf das Ansprechen auf die Behandlung.</p>	<p>Übermittlung der Studienergebnisse: 30. Juni 2024</p>

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GIAPREZA 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Angiotensin II

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 2,5 mg Angiotensin II (als Acetat)

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid, Salzsäure

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche  
2,5 mg/1 ml  
5,0 mg/2 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einzeldosis.  
Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung nur nach Verdünnung.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:  
Nach Verdünnung sofort verwenden.

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

GIAPREZA 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Angiotensin II

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Intravenöse Anwendung nur nach Verdünnung

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

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

**6. WEITERE ANGABEN**

La Jolla Pharmaceutical

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### GIAPREZA 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Angiotensin II

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist GIAPREZA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GIAPREZA beachten?
3. Wie ist GIAPREZA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist GIAPREZA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist GIAPREZA und wofür wird es angewendet?

GIAPREZA enthält den Wirkstoff Angiotensin II, eine normalerweise vom Körper produzierte Substanz. Der Wirkstoff führt zu einer Engerstellung der Blutgefäße und erhöht auf diese Weise den Blutdruck.

GIAPREZA wird im Notfall bei erwachsenen Patienten mit einem schweren niedrigen Blutdruck, die auf Flüssigkeiten oder Medikamente zur Blutdruckanhebung nicht ansprechen, zur Erhöhung des Blutdrucks auf Normalwerte angewendet.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von GIAPREZA beachten?

**GIAPREZA darf nicht angewendet werden:**

- wenn Sie allergisch gegen Angiotensin II oder einen der (in Abschnitt 6. genannten) sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Falls einer der vorstehenden Punkte zutrifft, sollte vor der Anwendung des Arzneimittels Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal verständigt werden.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

GIAPREZA wurde nur bei Patienten mit einem septischen oder distributiven Schock getestet. Es wurde nicht bei anderen Schockformen getestet.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal sollte vor der Anwendung von GIAPREZA unterrichtet werden, falls einer Ihrer Familienangehörigen an Blutgerinnseln erkrankt ist, da dieses Arzneimittel mit der Bildung von Blutgerinnseln in Verbindung gebracht wird. Als Teil Ihrer Behandlung erhalten Sie gegebenenfalls Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln.

Bei der ersten Verabreichung von GIAPREZA wird erwartet, dass Ihr Blutdruck steigt. Sie werden engmaschig überwacht, um sicherzustellen, dass Ihr Blutdruck sich in der richtigen Höhe befindet.

Bitte benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls Sie eine Farbveränderung (Rötung oder Blässe), Schmerzen oder Taubheit Ihrer Gliedmaßen feststellen oder falls Ihre Gliedmaßen sich kalt anfühlen, da dies Anzeichen dafür sein könnten, dass ein Blutgerinnsel den Blutzustrom zu einem Körperteil blockiert hat.

### **Ältere Patienten**

GIAPREZA wurde an einer kleinen Patientenzahl in einem Alter von über 75 Jahren getestet. Für Patienten im Alter von über 75 Jahren sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck überwachen und Ihre Dosis entsprechend anpassen.

### **Leber- oder Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck überwachen und Ihre Dosis entsprechend anpassen.

### **Kinder und Jugendliche**

GIAPREZA sollte Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden, da es in diesen Altersklassen nicht untersucht wurde.

### **Anwendung von GIAPREZA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Verschiedene Arzneimittel können die Wirkung von GIAPREZA beeinflussen, wie beispielsweise:

- Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer, Arzneimittel zur Blutdrucksenkung mit Wirkstoffen, deren Bezeichnung in der Regel auf -pril endet). ACE-Hemmer können die Wirkung von GIAPREZA verstärken.
- Angiotensin-II-Rezeptorblocker (Arzneimittel zur Blutdrucksenkung mit Wirkstoffen, deren Bezeichnung in der Regel auf -sartan endet) können die Wirkung von GIAPREZA abschwächen.

Ihr Arzt gibt Ihnen möglicherweise bereits andere Arzneimittel, die zur Anhebung Ihres Blutdrucks verwendet werden. Das Hinzufügen von GIAPREZA macht gegebenenfalls eine Dosisreduzierung dieser Arzneimittel erforderlich.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder stillen, wenn Sie glauben, schwanger zu sein oder wenn Sie vorhaben, schwanger zu werden, bevor dieses Arzneimittel verabreicht wird.

Die Informationen über die Wirkung von GIAPREZA in der Schwangerschaft sind beschränkt. Die Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Sie erhalten dieses Arzneimittel nur dann, wenn der mögliche Nutzen größer ist als die möglichen Risiken.

Es ist nicht bekannt, ob GIAPREZA in die Muttermilch übergeht. In der Stillzeit sollten Sie Ihren Arzt informieren, bevor dieses Arzneimittel gegeben wird.

Es ist nicht bekannt, ob GIAPREZA die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt.

### **Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 2,5 mg/1 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### 3. Wie ist GIAPREZA anzuwenden?

GIAPREZA wird Ihnen im Krankenhaus vom Arzt oder von dem medizinischen Fachpersonal gegeben. Es wird zunächst verdünnt und dann als Tropfinfusion in eine Vene gegeben, wobei in jeder Minute eine bestimmte Dosis bereitgestellt wird.

Die Dosis richtet sich nach Ihrem Körpergewicht. Die empfohlene Anfangsdosis von GIAPREZA beträgt 20 Nanogramm (ng) pro Kilogramm Ihres Körpergewichts pro Minute. Nach der Initialdosis passt Ihr Arzt die Rate in bis zu 5-minütigen Intervallen an, bis Sie Ihren Zielblutdruck erreicht haben. Ihr Arzt wird während der ersten 3 Stunden der Behandlung Ihr Ansprechen weiterhin bewerten und die Dosis entsprechend bis zu maximal 80 ng pro Kilogramm und pro Minute anpassen. Die Höchstdosis nach den ersten 3 Stunden beträgt 40 ng pro Kilogramm pro Minute.

GIAPREZA wird in der niedrigsten Dosis angewendet, mit der Ihr Zielblutdruck erreicht oder aufrecht erhalten werden kann. Um das Risiko von Nebenwirkungen dieses Arzneimittels zu minimieren, wird GIAPREZA abgesetzt, sobald sich Ihr Zustand verbessert hat.

#### **Wenn Sie zu viel GIAPREZA erhalten haben**

GIAPREZA wird Ihnen von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal gegeben, es ist also unwahrscheinlich, dass Sie die falsche Dosis erhalten. Falls Sie jedoch Nebenwirkungen aufweisen oder meinen, dass Sie zu viel GIAPREZA erhalten haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder an das medizinische Fachpersonal. Falls Sie zu viel GIAPREZA erhalten haben, weisen Sie gegebenenfalls einen hohen Blutdruck auf. Sollte dies der Fall sein, überwacht das Krankenhauspersonal Ihre Vitalzeichen und Sie werden mit unterstützenden Maßnahmen behandelt.

#### **Absetzen der Behandlung mit GIAPREZA**

Ihr Arzt wird die Menge an GIAPREZA, die Ihnen mit der Zeit gegeben wird, nachdem Ihr Blutdruck auf eine angemessene Höhe gestiegen ist schrittweise reduzieren. Wenn GIAPREZA plötzlich oder zu früh abgesetzt wird, kann dies zu einem Blutdruckabfall führen oder Ihr Zustand kann sich verschlechtern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder an das medizinische Fachpersonal.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Informieren Sie Ihren Arzt sofort bei:**

- Schmerzen, Rötung oder Blässe, Schwellungen oder wenn sich die Haut oder Gliedmaßen kalt anfühlen, da dies Symptome für ein Blutgerinnsel in einer Vene sein können. Diese Gerinnsel können über die Blutgefäße in die Lungen gelangen und Schmerzen im Brustkorb und Atemnot verursachen. Falls Sie eines dieser Symptome feststellen, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung. Diese Symptome können bei mehr als 1 von 10 Patienten auftreten. Obwohl nicht alle dieser Symptome lebensbedrohliche Komplikationen zur Folge haben, sollten Sie Ihren Arzt unverzüglich über diese Symptome informieren.

Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören:

**Sehr häufige** Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- Zu hoher Blutdruck

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- Rascher Herzschlag
- Schlechte Durchblutung Ihrer Hände, Füße oder anderer Körperbereiche, die schwerwiegend sein und Gewebeschäden verursachen können.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist GIAPREZA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C).

Die verdünnte Lösung sollte sofort verwendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur und bei 2-8 °C nachgewiesen.

Nicht verwenden, falls Sie einen sichtbaren Schaden oder Verfärbung feststellen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was GIAPREZA enthält**

- Der Wirkstoff ist Angiotensin-II-Acetat. Jeder ml enthält Angiotensin-II-Acetat entsprechend 2,5 mg Angiotensin II.
  - Eine Durchstechflasche mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2,5 mg Angiotensin II.
  - Eine Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 mg Angiotensin II.
- Die übrigen Inhaltsstoffe sind Mannitol und Wasser für Injektionszwecke, angepasst mit Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (siehe Abschnitt 2 unter „Natrium“).

### **Wie GIAPREZA aussieht und Inhalt der Packung**

GIAPREZA wird als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ausgeliefert. Die Lösung ist eine klare, farblose Lösung ohne sichtbare Partikel.

GIAPREZA wird in einem Karton mit einer 1 x 1 ml oder 1 x 2 ml Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch bereitgestellt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

## **Hersteller**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### Dosierung und Art der Anwendung

GIAPREZA sollte von einem in der Schockbehandlung erfahrenen Arzt verordnet werden und ist für die Anwendung als akute Behandlung und im Krankenhaus vorgesehen.

GIAPREZA sollte nur über eine kontinuierliche intravenöse Infusion unter engmaschiger Überwachung der Hämodynamik und der Durchblutung der Endorgane verabreicht werden.

### Hinweise zur Verdünnung

1. Vor der Verdünnung jede Durchstechflasche auf Partikel untersuchen.
2. 1 oder 2 ml GIAPREZA in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Erreichung einer Endkonzentration von 5 000 ng/ml oder 10 000 ng/ml.
3. Die verdünnte Lösung sollte klar und farblos sein.
4. Durchstechflasche und nicht verwendetes Arzneimittel nach der Anwendung entsorgen.

Verdünnte Lösung kann bei Raumtemperatur oder gekühlt aufbewahrt werden. Verdünnte Lösung nach 24 Stunden bei Raumtemperatur oder Kühlung entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### Verabreichung

Bei der Einleitung von GIAPREZA ist es wichtig, die Reaktion des Blutdrucks engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

Nach Einrichtung der Infusion kann die Dosis nach Bedarf in bis zu 5-minütigen Intervallen in Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und vom mittleren arteriellen Zieldruck titriert werden. Ungefähr einer von vier Patienten erlitt unter einer Anfangsdosis Angiotensin II 20 ng/kg pro Minute in klinischen Studien eine vorübergehende Hypertonie (siehe Abschnitt 4.8), sodass die Dosis abwärts titriert werden musste. Für schwerkranke Patienten beträgt der übliche mittlere arterielle Zieldruck 65-75 mmHg. Während der ersten 3 Stunden der Behandlung 80 ng/kg pro Minute nicht überschreiten. Die Erhaltungsdosis sollte 40 ng/kg pro Minute nicht überschreiten. Es können niedrige Dosen von 1,25 ng/kg pro Minute angewendet werden.

Es ist wichtig, GIAPREZA in der niedrigsten verträglichen Dosis zu geben, um einen angemessenen arteriellen Blutdruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrecht zu erhalten (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Behandlungsdauer betrug in klinischen Studien 48 Stunden (Bereich: 3,5 bis 168 Stunden).

Um das Risiko von Nebenwirkungen aufgrund einer verlängerten Gefäßverengung zu minimieren, sollte die Behandlung mit GIAPREZA abgesetzt werden, nachdem sich der zugrunde liegende Schock

hinreichend gebessert hat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute auf der Grundlage des Blutdrucks nach Bedarf abwärtstitrieren, um eine Hypotonie aufgrund eines abrupten Absetzens zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufbewahrungsbedingungen

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C). Vor Gebrauch verdünnen. Als verdünnte Lösung verabreichen.