

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GIAPREZA 2,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder angiotensin II-acetat svarende til 2,5 mg angiotensin II.

Et hætteglas med 1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 2,5 mg angiotensin II.

Et hætteglas med 2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 5 mg angiotensin II.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar, farveløs opløsning.

pH: 5,0-6,0

Osmolaritet: 130-170 mOsm/kg

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

GIAPREZA er indiceret til behandling af refraktær hypotension hos voksne med septisk eller anden form for distributivt chok, der forbliver hypotensive på trods af relevant volumenrestitution og anvendelse af katekolaminer og andre tilgængelige vasopressortherapier (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

GIAPREZA bør ordineres af en læge med erfaring i behandling af chok og er beregnet til anvendelse i akutte tilfælde på hospitaler.

Dosering

Den anbefalede startdosis af GIAPREZA er 20 nanogram (ng)/kg pr. minut ved kontinuerlig intravenøs infusion.

GIAPREZA skal fortyndes i en 0,9 %-natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml) inden anvendelse. Én eller to milliliter GIAPREZA skal fortyndes i en 0,9 %-natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml) for at opnå en slutkoncentration på 5.000 ng/ml eller 10.000 ng/ml (se tabel 1).

Tabel 1: Klargøring af fortyndet opløsning

Væskerestr iktion?	Hætteglas- styrke	Mængde, der skal trækkes op (ml)	Infusionsp osens størrelse (ml)	Slutkoncentra tion (ng/ml)
Nej	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

Når indgivelse af GIAPREZA påbegyndes, er det vigtigt at fortage tæt overvågning af blodtrykket og justere dosis i henhold til blodtryksresponsen.

Når infusionen er sat i gang, kan dosen titreres så hyppigt som hvert 5. minut i trin af op til 15 ng/kg pr. minut, alt efter behov, afhængig af patientens tilstand og tilsigtet gennemsnitligt arteriestryk. I kliniske forsøg oplevede ca. én ud af fire patienter forbigående hypertension ved en startdosis af angiotensin II på 20 ng/kg pr. minut, og dosis skulle derfor nedtitreres (se pkt. 4.8). For kritisk syge patienter vil det tilsigtede gennemsnitlige arteriestryk typisk være 65-75 mmHg. Dosis må ikke overskride 80 ng/kg pr. minut under de første 3 timers behandling. Vedligeholdelsesdoser bør ikke overskride 40 ng/kg pr. minut. Doser på helt ned til 1,25 ng/kg pr. minut kan anvendes.

Det er vigtigt at administrere GIAPREZA i den lavest forenelige dosis for at opnå eller vedligeholde et passende arterielt blodtryk og tilstrækkelig vævsperfusion (se pkt. 4.4). Den mediane behandlingsvarighed i kliniske forsøg var 48 timer (interval: 3,5-168 timer).

For at minimere risikoen for bivirkninger ved længerevarende vasokonstriktion bør behandling med GIAPREZA seponeres, når den underliggende choktilstand er tilstrækkeligt bedret (se pkt. 4.4 og 4.8). Foretag nedtitrering ved gradvise nedjusteringer på op til 15 ng/kg pr. minut, alt efter hvad der er relevant baseret på blodtrykket, for at undgå hypotension ved for hurtig seponering (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Der er begrænsede data om virkningen og sikkerheden ved GIAPREZA hos patienter > 75 år. Det er ikke nødvendigt at justere dosis særskilt hos patienter over 75 år. Som hos andre aldersgrupper er det vigtigt at fortage tæt overvågning af blodtrykket og justere dosis i henhold til blodtryksresponsen.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis særskilt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 5.2). Som hos andre populationer er det vigtigt at fortage tæt overvågning af blodtrykket og justere dosis i henhold til blodtryksresponsen.

Pædiatrisk population

GIAPREZAs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

GIAPREZA bør kun administreres ved kontinuerlig intravenøs infusion under tæt overvågning af hæmodynamik og slutorganperfusion.

Kun til intravenøs anvendelse efter fortynding. Det anbefales, at GIAPREZA administreres gennem et centralt venekateter.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Den kliniske erfaring med GIAPREZA er begrænset til septisk eller anden form for distributivt chok. Anvendelse af GIAPREZA anbefales ikke ved andre typer chok (f.eks. kardiogent chok mv.), da patienter med non-distributivt chok var ekskluderet fra de kliniske forsøg (se pkt. 5.1).

Tromboemboliske hændelser

Der er rapporteret om tromboemboliske hændelser ved anvendelse af angiotensin II i kliniske forsøg. Den største forstyrrelse sammenholdt med placebo var venøs tromboemboli (6,1 % vs. 0 %) (se pkt. 4.8). Samtidig profylakse mod venøs tromboemboli (VTE) bør anvendes under behandling med GIAPREZA, medmindre dette er kontraindiceret. Ikkefarmakologisk VTE-profylakse kan overvejes, hvis farmakologisk profylakse er kontraindiceret.

Perifer iskæmi

Der er rapporteret om perifer iskæmi ved anvendelse af angiotensin II (se pkt. 4.8). Det er vigtigt at administrere GIAPREZA i den lavest forenelige dosis for at opnå eller vedligeholde et passende gennemsnitligt arterietryk og tilstrækkelig vævsperfusion.

Seponering af behandlingen

GIAPREZA bør seponeres gradvist, da patienterne kan opleve hypotension eller forværring af den underliggende chokdiagnose ved for hurtig eller for tidlig seponering.

Indhold af natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 2,5 mg/ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Der er ikke udført *in vitro*-metabolismestudier med GIAPREZA.

Samtidig administration af GIAPREZA og andre vasopressorer kan have en additiv virkning på det gennemsnitlige arterietryk (MAP). Tilføjelse af GIAPREZA kan kræve, at dosen af andre vasopressorer reduceres.

Patienter, der for nylig har fået ACE-hæmmere (angiotensinkonvertasehæmmere), kan være mere følsomme over for GIAPREZAs effekt og udvise øget respons. Patienter, der for nylig har fået angiotensin II-receptorblokkere, kan være mindre følsomme over for GIAPREZAs effekt og udvise lavere respons.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er kun begrænsede oplysninger om anvendelse af angiotensin II hos gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet. Anvendelse under graviditet bør om muligt undgås, idet den mulige fordel for patienten bør afvejes mod den mulige risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om angiotensin II eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning bør ophøre under behandling med GIAPREZA.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om den potentielle indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der beskrives i dette afsnit, er set i det centrale kliniske studie (N = 163 behandlet med GIAPREZA). De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret oftere i GIAPREZA-gruppen, er tromboemboliske hændelser (12,9 % vs. 5,1 %) og forbigående hypertension.

Oversigt over bivirkninger

Tabel 2 viser en oversigt over de bivirkninger, der er set i kliniske studier i den samlede sikkerhedspopulation ved behandling med GIAPREZA, i henhold til MedDRAs systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 2: Hyppighed af bivirkninger

Systemorganklasse i henhold til MedDRA	Meget almindelig	Almindelig
Hjerte		Takykardi
Vaskulære sygdomme	Tromboemboliske hændelser ^a Forbigående hypertension ^b	Perifer iskæmi

^a Samlebetegnelse for arterielle og venøse trombotiske hændelser

^b Defineret som en stigning i det gennemsnitlige arterietryk > 100 mmHg

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forbigående hypertension

I alt 37 patienter (23 %) oplevede forbigående hypertension ved en startdosis af angiotensin II på 20 ng/kg/min. Forbigående hypertension kan bedres omgående ved nedtitrering af dosis (se pkt. 4.2).

Tromboemboliske hændelser

Flere patienter oplevede venøse og arterielle tromboemboliske hændelser i GIAPREZA-gruppen sammenholdt med placebo-gruppen i fase 3-studiet (ATHOS-3) (21 [12,9 %] vs. 8 [5,1 %]). Den største forstyrrelse var venøs tromboemboli (10 [6,1 %] vs. 0 [0 %]). Blandt disse var der 7 tilfælde af dyb venetrombose. Hos 2 patienter i GIAPREZA-gruppen (1,2 %) sås en tromboembolisk hændelse med dødelig udgang, sammenholdt med ingen patienter i placebo-gruppen. Samtidig profylakse mod venøs tromboemboli bør anvendes under behandling med GIAPREZA, medmindre dette er kontraindiceret (se pkt. 4.4).

Perifer iskæmi

Flere patienter oplevede perifer iskæmi i GIAPREZA-gruppen sammenholdt med placebogruppen (7 [4,3 %] vs. 4 [2,5 %]). Blandt disse vurderedes 5 tilfælde i GIAPREZA-gruppen (3,1 %) og 3 tilfælde i placebogruppen (1,9 %) at være alvorlige. I den forbindelse blev behandlingen seponeret hos én patient i hver af grupperne. GIAPREZAs virkningsmekanisme kan forårsage perifer iskæmi. Det er vigtigt at administrere GIAPREZA i den lavest forenelige dosis for at opnå eller vedligeholde et passende gennemsnitligt arterietryk og tilstrækkelig vævsperfusion. For at minimere bivirkningerne ved længerevarende vasokonstriktion bør behandlingen seponeres, når den underliggende choktilstand er tilstrækkeligt bedret (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering kan medføre svær hypertension. Neditrering af lægemidlet, nøje observation og iværksættelse af understøttende behandling er indiceret ved overdosering af angiotensin II. Den hypertensive effekt forventes at være kortvarig, da halveringstiden for angiotensin II er under ét minut.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hjerteterapi, andre hjertestimulerende midler, ATC-kode: C01CX09

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Angiotensin II øger blodtrykket ved vasokonstriktion. Øget frigivelse af aldosteron via angiotensin II's direkte effekt på karvæggene medieres ved binding til den G-protein-koblede angiotensin II-receptor type 1 på vaskulære glatte muskelceller, hvilket stimulerer Ca^{2+} /calmodulin-afhængig fosforylering af myosin og forårsager kontraktion af den glatte muskulatur.

GIAPREZA titreres efter den ønskede effekt hos den enkelte patient. I ATHOS-3-forsøget var den mediane tid til opnåelse af øget blodtryk ca. 5 minutter. Effekten på blodtrykket opretholdes som minimum i de første tre timer med kontinuerlig intravenøs infusion. På grund af GIAPREZAs korte halveringstid (under et minut) kan pludselig seponering af angiotensin føre til rebound-hypotension (se pkt. 4.4). Når det underliggende chok er tilstrækkeligt bedret, anbefales det derfor at foretage langsom nedtitrering ved gradvise nedjusteringer på op til 15 ng/kg pr. minut, alt efter hvad der er relevant baseret på blodtrykket (se pkt. 4.2 og 4.4).

Klinisk virkning og sikkerhed

ATHOS-3-studiet (Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock (angiotensin II til behandling af højoutput-chok)) er et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, internationalt fase 3-studie på flere centre til undersøgelse af angiotensin II's sikkerhed og virkning, hvor 321 voksne med septisk eller anden form for distributivt chok, der forblev hypotensive på trods af væske- og vasopressorterapi, blev randomiseret til GIAPREZA eller placebo i forholdet 1:1. Doser af GIAPREZA eller placebo blev titreret til et tilsigtet gennemsnitligt arterietryk (MAP) på ≥ 75 mmHg i de første 3 timer af behandlingen, mens doserne af andre vasopressorer blev opretholdt. Fra time 3 til time 48 blev GIAPREZA eller placebo titreret til at opretholde et gennemsnitligt arterietryk på 65-70 mmHg, mens doserne af andre vasopressorer blev reduceret.

For at blive inkluderet i studiet skulle patienterne have kliniske karakteristika for højoutput-chok defineret som et hjerteindeks på $> 2,3$ l/min/m² eller en samlet central venøs iltmætning på > 70 % med et centralt venetryk på > 8 mmHg. Patienterne skulle også have katekolamin-refraktær hypotension defineret som behov for en samlet vasopressordosis på $> 0,2$ mikrogram/kg/min i 6-48 timer for at opretholde et gennemsnitligt arterietryk på 55-70 mmHg og behov for indgift af mindst 25 ml/kg krystalloid- eller kolloidækvivalent i løbet af de forudgående 24 timer, ligesom patienterne skulle have en tilstrækkeligt genetableret væskebalance i henhold til den behandlende læges vurdering.

Af de 321 patienter, der blev behandlet i fase 3-studiet, var 195 mænd (60,7 %), 257 (80 %) var hvide, 33 (10 %) var sorte, og 31 (10 %) var andet. Den mediane alder var 64 år (interval: 22-89 år). Patienter, der krævede høje doser steroider, patienter med astma eller bronkospasmer i anamnesen, der ikke var i respirator, samt patienter med Raynauds syndrom blev ekskluderet fra studiet. Patienter med aktiv blødning, mesenteriel iskæmi, leversvigt og en MELD-score på ≥ 30 , en CV SOFA-score på ≤ 3 samt patienter med omfattende brandsår blev også ekskluderet. 91 % af patienterne havde septisk chok. De øvrige patienter havde andre former for distributivt chok, f.eks. neurogent chok. Patienter med kardiogent chok blev ekskluderet (se pkt. 4.4).

På tidspunktet for administration af forsøgslægemidlet fik 97 % af patienterne noradrenalin, 67 % vasopressin, 15 % fenylefrin, 13 % adrenalin og 2 % dopamin. 83 % af patienterne havde fået to eller flere vasopressorer og 47 % tre eller flere vasopressorer inden administration af forsøgslægemidlet. Patienterne var ikke nødvendigvis på maksimal dosis af andre vasopressorer på tidspunktet for randomisering. Af de 321 patienter fik 227 (71%) en baseline-ækvivalentdosis af noradrenalin på $< 0,5$ mikrogram/kg/min, 73 patienter (23 %) fik en baseline-ækvivalentdosis af noradrenalin på $\geq 0,5$ - < 1 mikrogram/kg/min, og 21 patienter (6 %) fik høje doser af vasopressorer (ækvivalentdosis af noradrenalin på $\geq 1,0$ mikrogram/kg/min). GIAPREZAs virkning ved tilføjelse til maksimale doser af andre vasopressorer kendes ikke.

Det primære endepunkt var procentdelen af patienter, der opnåede enten en stigning i MAP på ≥ 75 mmHg eller en stigning i MAP på ≥ 10 mmHg uden en øgning af baseline-vasopressorterapien efter 3 timer.

Det primære endepunkt blev nået af 70 % af patienterne i GIAPREZA-gruppen, sammenholdt med 23 % af patienterne i placebogruppen; $p < 0,0001$ (en behandlingseffekt på 47 %). Behandlingseffekten var konsistent hos delgrupper af højrisikopatienter med lavt baseline-MAP eller høj APACHE II-score (stratificeringsvariable) (tabel 3).

Tabel 3: Primære endepunkter: MAP-respons ved time 3 (mITT-population og delgrupper)

Delgruppe	Responstrate for placebo	Responstrate for GIAPREZA
Alle patienter	37/158 patienter 23 %	114/163 patienter 70 %
Baseline-MAP < 65 mmHg	10/50 patienter 20 %	28/52 patienter 54 %
Baseline-APACHE II > 30	17/65 patienter 26 %	38/58 patienter 66 %

mITT = modificeret intent-to-treat-population

I GIAPREZA-gruppen var den mediane tid til opnåelse af det ønskede MAP-endepunkt 5 minutter. Effekten på MAP blev opretholdt i minimum de første 3 timer af behandlingen. Den mediane dosis GIAPREZA var 10 ng/kg/min efter 30 minutter. Af de 114 respondere efter time 3 fik kun 2 (1,8 %) mere end 80 ng/kg/min.

Dødeligheden ved dag 28 var 46 % ved GIAPREZA og 54 % ved placebo (hazard ratio 0,78; 95 %-konfidensinterval 0,57-1,07).

GIAPREZAs effekt på morbiditet og dødelighed er ikke fastlagt i relevante studier.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med GIAPREZA i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hypotension hos børn, der forbliver hypotensive på trods af væske- og vasopressorterapi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

GIAPREZA titreres efter den ønskede effekt hos den enkelte patient. Plasmaniveauet af angiotensin II blev vurderet ved baseline og ved time 3 efter infusion i det centrale fase 3-studie.

Fordeling

Der er ikke udført specifikke studier til undersøgelse GIAPREZAs fordeling.

Biotransformation og elimination

Der er ikke udført specifikke studier til undersøgelse af metaboliseringen og udskillelsen af GIAPREZA.

Plasmahalveringstiden for angiotensin II administreret intravenøst er under ét minut. Det metaboliseres ved endeterminal-spaltning (ved både amino- og carboxylterminus) i en række forskellige væv, herunder erythrocytter, plasma og mange af de større organer (dvs. tarme, nyrer, lever og lunger).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført forsøg til undersøgelse af angiotensin II's farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion, da nyrerne ikke er væsentlige organer for angiotensin II's metabolisering eller udskillelse.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført forsøg til undersøgelse af angiotensin II's farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion, da leveren ikke er et væsentligt organ for angiotensin II's metabolisering eller udskillelse.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I et farmakologisk forsøg til undersøgelse af den kardiovaskulære sikkerhed hos normotensive hunde medførte GIAPREZA øget hjertefrekvens, systemisk vaskulær modstand, systolisk tryk i venstre ventrikel, diastolisk tryk i venstre ventrikel og forlænget PR-interval.

Ved kontinuerlig intravenøs administration af angiotensin II i 48 timer hos nyfødte lam blev de nominelle doser på 4, 12 og 40 ng/kg/min godt tolereret. Der er ikke set behandlingsrelaterede bivirkninger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol

Vand til injektionsvæsker

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

GIAPREZA kan administreres samtidig med noradrenalin, adrenalin, vasopressin, terlipressin, dopamin og/eller fenylefrin.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

Fortyndet opløsning

Der er påvist kemisk og fysisk brugsstabilitet i 24 timer ved stuetemperatur og ved 2 °C – 8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen anvendes med det samme. Hvis den ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at sikre egnede opbevaringsforhold før ibrugtagning, idet opbevaringstiden normalt højst vil være 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller ved 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml-hætteglas

1 ml opløsning i et hætteglas af type I-glas med aluminiumsforsøgling, prop (elastomer) og plasthætte. Pakningsstørrelse: 1 eller 10 hætteglas pr. æske.

2 ml-hætteglas

2 ml opløsning i et hætteglas af type I-glas med aluminiumsforsøgling, prop (elastomer) og plasthætte. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas pr. æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til enkeltdosisbrug.

Vejledning i klargøring af lægemidlet før administration

1. Kontrollér det enkelte hætteglas for partikler inden fortynding.
2. Fortynd 1 eller 2 ml GIAPREZA i en 0,9 %-natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml) for at opnå en slutkoncentration på 5.000 ng/ml eller 10.000 ng/ml.
3. Den fortyndede opløsning skal være klar og farveløs.
4. Bortskaf hætteglasset og evt. ikke-anvendte rester af opløsningen efter brug.

Den fortyndede opløsning kan opbevares ved stuetemperatur eller i køleskab. Efter opbevaring i 24 timer ved stuetemperatur eller i køleskab skal den fortyndede opløsning bortskaffes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. august 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Holland

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For at foretage yderligere undersøgelse af virkningen og sikkerheden ved Giapreza til behandling af refraktær hypotension hos voksne med septisk eller anden form for distributivt chok skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og fremsende resultaterne af et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret multicenter-studie hos voksne patienter med vasodilatorisk chok og dermed forbundet svær akut nyreskade, der kræver nyreerstatningsbehandling, således at følgende fremskaffes: (1) data om produktets effekt på morbiditetshændelser og organperfusion med tilstrækkelig repræsentation af europæiske patienter, (2) forsikring om, at der ikke er nogen ugunstig virkning, hvad angår dødelighed ved dag 28, (3) yderligere sikkerhedsdata, hvad angår iskæmi og tromboemboliske hændelser ved brug af produktet, samt registrering af det samlede kliniske indtryk af behandlingsresponsen.	Indsendelse af studieresultaterne: 30. juni 2024

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GIAPREZA 2,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
angiotensin II

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 2,5 mg angiotensin II (som acetat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: mannitol, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid, saltsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

10 hætteglas

2,5 mg/1 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enkeltdosis

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til intravenøs anvendelse efter fortynding.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

Anvendes med det samme efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaf ikke-anvendte lægemiddelrester.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

GIAPREZA 2,5 mg/ml sterilt koncentrat
angiotensin II

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Kun til i.v. anvendelse efter fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

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

6. ANDET

PAION Deutschland GmbH

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

GIAPREZA 2,5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning angiotensin II

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får GIAPREZA
3. Sådan skal du bruge GIAPREZA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

GIAPREZA indeholder det aktive stof angiotensin II, der er et stof, som kroppen også selv producerer. Det får blodkarrene til at trække sig sammen og blive snævrere, hvorved blodtrykket øges.

GIAPREZA anvendes i nødsituationer til at øge blodtrykket til normalt niveau hos voksne patienter med svært nedsat blodtryk, der ikke reagerer på behandling med væske eller andre lægemidler til øgning af blodtrykket.

2. Det skal du vide, før du får GIAPREZA

Du må ikke få GIAPREZA:

- hvis du er allergisk over for angiotensin II eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal lægen eller sygeplejersken have det at vide, før dette lægemiddel anvendes.

Advarsler og forsigtighedsregler

GIAPREZA er kun testet hos patienter med septisk og distributivt chok. Det er ikke blevet testet ved andre typer chok.

Lægen eller sygeplejersken skal have det at vide inden anvendelse af GIAPREZA, hvis du eller nogen i din familie tidligere har haft blodpropper, da dette lægemiddel har været forbundet med dannelse af blodpropper. Som led i din behandling kan du få medicin til forebyggelse af blodpropper.

Når du får GIAPREZA første gang, forventes det, at dit blodtryk vil stige. Du vil blive overvåget tæt for at sikre, at dit blodtryk er på det rigtige niveau.

Du skal sige det til lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du oplever en farveændring (rødme eller blegthed), smerter eller følelsesløshed i et ben eller en arm, eller hvis et ben eller en arm

føles kold, da det kan være tegn på, at en blodprop har blokeret blodtilførslen til en del af kroppen.

Ældre

GIAPREZA er testet hos et lille antal patienter over 75 år. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter over 75 år. Lægen vil overvåge dit blodtryk og om nødvendigt justere din dosis.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Lægen vil overvåge dit blodtryk og om nødvendigt justere din dosis.

Børn og unge

GIAPREZA bør ikke bruges til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med GIAPREZA

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. En række lægemidler kan påvirke den måde, GIAPREZA virker på. Det gælder f.eks.:

- ACE-hæmmere (angiotensinkonvertasehæmmere), som er lægemidler til sænkning af blodtrykket, der indeholder aktive stoffer, som typisk ender på -pril). ACE-hæmmere kan øge effekten af GIAPREZA.
- Angiotensin II-receptorblokkere (lægemidler til sænkning af blodtrykket, hvis aktive stoffer typisk ender på -sartan) kan svække effekten af GIAPREZA.

Det kan være, lægen allerede giver dig andre lægemidler til øgning af dit blodtryk. Hvis GIAPREZA tilføjes til disse lægemidler, kan det betyde, at dosen af de andre lægemidler skal reduceres.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du får dette lægemiddel.

Der er kun begrænsede data om GIAPREZAs virkning under graviditet. Anvendelse af dette lægemiddel under graviditet bør om muligt undgås. Du vil kun få dette lægemiddel, hvis de mulige fordele opvejer de mulige risici.

Det er ukendt, om GIAPREZA udskilles i modermælk. Hvis du ammer, skal du spørge lægen til råds, før du får dette lægemiddel.

Det vides ikke, om GIAPREZA kan have indvirkning på frugtbarheden.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 2,5 mg/1 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge GIAPREZA

Du vil få indgivet GIAPREZA på et hospital af en læge eller en sygeplejerske. Efter fortynding indgives det som infusion (drop) i en blodåre, så du får en specifik dosis pr. minut.

Dosen afhænger af din legemsvægt. Den anbefalede startdosis af GIAPREZA er 20 nanogram (ng) pr. kilo legemsvægt pr. minut. Efter startdosen vil lægen justere din dosis så ofte som hvert 5. minut, indtil du opnår det ønskede blodtryk. Lægen vil blive ved med at overvåge dit blodtryk og justere dosen ud fra din reaktion på behandlingen, op til maksimalt 80 ng pr. kilo pr. minut i de første 3 timer af behandlingen. Den maksimale dosis efter de første 3 timer vil være 40 ng pr. kilo pr. minut.

GIAPREZA vil blive indgivet i den lavest passende dosis, der kan hjælpe dig med at opnå eller opretholde det ønskede blodtryk. For at minimere risikoen for bivirkninger vil behandlingen med

GIAPREZA ophøre, så snart din tilstand er forbedret.

Hvis du har fået for meget GIAPREZA

GIAPREZA vil blive indgivet af en læge eller en sygeplejerske, så det er ikke sandsynligt, at du vil få en forkert dosis. Men hvis du får bivirkninger eller mener, at du har fået for meget GIAPREZA, skal du sige det til lægen eller sygeplejersken med det samme. Hvis du får meget GIAPREZA, kan du opleve forhøjet blodtryk. Hvis det sker, vil hospitalspersonalet overvåge dine vitale tegn, og du vil få understøttende behandling.

Ophør med GIAPREZA-behandling

Lægen vil gradvist reducere den mængde GIAPREZA, du får over tid, når dit blodtryk er steget til det ønskede niveau. Hvis GIAPREZA-behandlingen standses pludseligt eller for tidligt, kan du opleve, at dit blodtryk falder, eller at din tilstand forværres.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det altid til lægen med det samme, hvis du oplever:

- Smerter, rødme, bleghed, hævelse, eller hvis huden eller et ben eller en arm føles kold, da det kan være symptomer på en blodprop. En blodprop kan føres gennem blodkarrene til lungerne og forårsage brystsmerter og vejrtrækningsbesvær. Hvis du bemærker et af disse symptomer, skal du straks søge læge. Denne type symptomer kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter. Det er ikke alle disse symptomer, der kan give livstruende komplikationer, men du skal alligevel sige det til lægen med det samme, hvis du oplever dem.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter):

- Forhøjet blodtryk

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Hurtig hjerterytme
- Nedsat blodforsyning til hænder, fødder eller andre kropsområder – kan være alvorligt og medføre vævsskade.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Den fortyndede opløsning bør anvendes med det samme. Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 24 timer ved stuetemperatur og ved 2 °C - 8 °C.

Må ikke anvendes ved synlige tegn på skade eller misfarvning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe til medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

GIAPREZA indeholder:

- Aktivt stof: angiotensin II-acetat. Hver ml indeholder angiotensin II-acetat svarende til 2,5 mg angiotensin II.
 - Et hætteglas med 1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 2,5 mg angiotensin II
 - Et hætteglas med 2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 5 mg angiotensin II
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol og vand til injektionsvæsker justeret med natriumhydroxid og/eller saltsyre (se pkt. 2 under "Natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

GIAPREZA fås som et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat). Opløsningen er klar og farveløs uden synlige partikler.

GIAPREZA leveres i en æske med et engangshætteglas a 1 x 1 ml, 10 x 1 ml eller 1 x 2 ml. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Fremstiller

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Holland

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien Viartis bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	Luxembourg/Luxemburg PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	Magyarország PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Deutschland GmbH	Malta PAION Deutschland GmbH

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Dosering og administration

GIAPREZA bør ordineres af en læge med erfaring i behandling af chok og er beregnet til anvendelse i akutte tilfælde på hospitaler.

GIAPREZA bør kun administreres ved kontinuerlig intravenøs infusion under tæt overvågning af hæmodynamik og slutorganperfusion.

Instruktioner om fortynding

1. Kontrollér det enkelte hætteglas for partikler inden fortynding.
2. Fortynd 1 eller 2 ml GIAPREZA i en 0,9 %-natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml) for at opnå en slutkoncentration på 5.000 ng/ml eller 10.000 ng/ml.
3. Den fortyndede opløsning skal være klar og farveløs.
4. Bortskaf hætteglasset og evt. ikke-anvendte rester af lægemidlet efter brug.

Den fortyndede opløsning kan opbevares ved stuetemperatur eller i køleskab. Efter opbevaring i 24 timer ved stuetemperatur eller i køleskab skal den fortyndede opløsning bortskaffes. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Administration

Når indgivelse af GIAPREZA påbegyndes, er det vigtigt at fortage tæt overvågning af blodtrykket og justere dosis i henhold til blodtryksresponsen.

Når infusionen er sat i gang, kan dosen titreres så ofte som hvert 5. minut i trin af op til 15 ng/kg pr. minut, alt efter behov, patientens tilstand og tilsigtet gennemsnitligt arteriestryk. I kliniske forsøg oplevede ca. én ud af fire patienter forbigående hypertension ved en startdosis af angiotensin II på 20 ng/kg/minut, og dosis skulle derfor nedtitreres (se pkt. 4.8). For kritisk syge patienter vil det tilsigtede gennemsnitlige arteriestryk typisk være 65-75 mmHg. Dosis må ikke overskride 80 ng/kg pr. minut under de første 3 timers behandling. Vedligeholdelsesdoser bør ikke overskride 40 ng/kg pr. minut. Doser på helt ned til 1,25 ng/kg pr. minut kan anvendes.

Det er vigtigt at administrere GIAPREZA i den lavest forenelige dosis for at opnå eller vedligeholde et passende arterielt blodtryk og tilstrækkelig vævsperfusion (se pkt. 4.4). Den mediane behandlingsvarighed i kliniske forsøg var 48 timer (interval: 3,5-168 timer).

For at minimere risikoen for bivirkninger ved længerevarende vasokonstriktion bør behandling med GIAPREZA seponeres, når den underliggende choktilstand er tilstrækkeligt forbedret (se pkt. 4.4 og 4.8). Foretag nedtitrering ved gradvise nedjusteringer på op til 15 ng/kg pr. minut, alt efter hvad der er relevant baseret på blodtrykket, for at undgå hypotension ved for hurtig seponering (se pkt. 4.4).

Opbevaringsbetingelser

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Fortyndes før brug. Administreres som en fortyndet opløsning.