

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GIAPREZA 2,5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient de l'acétate d'angiotensine II équivalent à 2,5 mg d'angiotensine II.

Un flacon de 1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 2,5 mg d'angiotensine II.

Un flacon de 2 ml de solution à diluer pour perfusion contient 5 mg d'angiotensine II.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)

Solution limpide et incolore.

pH : 5,0 à 6,0

Osmolarité : 130 à 170 mOsm/kg

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

GIAPREZA est indiqué dans le traitement de l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique ou tout autre choc distributif avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat, l'administration de catécholamines et d'autres vasopresseurs disponibles (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

GIAPREZA doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement des états de choc et utilisé en milieu hospitalier dans le cadre de soins intensifs.

Posologie

La dose initiale recommandée de GIAPREZA est de 20 nanogrammes (ng)/kg par minute en perfusion intraveineuse continue.

GIAPREZA doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avant utilisation. Il convient de diluer un ou deux millilitres de GIAPREZA dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) afin d'obtenir une concentration finale de 5 000 ng/ml ou de 10 000 ng/ml (voir tableau 1).

Tableau 1 : Préparation de la solution diluée

Apport liquidien limité ?	Dosage du flacon	Volume à prélever (ml)	Volume de la poche de perfusion (ml)	Concentration finale (ng/ml)
Non	2,5 mg/ml	1	500	5 000
Oui	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

À l'initiation du traitement par GIAPREZA, il est important de surveiller étroitement la pression artérielle et d'adapter la posologie en conséquence.

Une fois la perfusion initiée, la dose peut être ajustée progressivement toutes les 5 minutes, par paliers ne dépassant pas 15 ng/kg par minute, selon l'état du patient et la pression artérielle moyenne cible. Environ un patient sur quatre a présenté une hypertension transitoire avec une dose initiale d'angiotensine II de 20 ng/kg par minute dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8), ce qui signifie qu'une réduction de la dose est nécessaire. Pour les patients en phase critique, habituellement la pression artérielle moyenne cible est de 65 à 75 mmHg. Ne pas dépasser 80 ng/kg par minute pendant les 3 premières heures de traitement. Les doses d'entretien ne doivent pas dépasser 40 ng/kg par minute. Des doses aussi faibles que 1,25 ng/kg par minute peuvent être utilisées.

Il est important d'administrer GIAPREZA à la dose la plus faible efficace pour atteindre ou maintenir une tension artérielle et une perfusion tissulaire adéquates (voir la rubrique 4.4). La durée médiane de traitement dans les essais cliniques était de 48 heures (intervalle : 3,5 à 168 heures).

Afin de minimiser le risque d'effets indésirables liés à une vasoconstriction prolongée, le traitement par GIAPREZA doit être arrêté dès que l'état de choc sous-jacent s'est suffisamment amélioré (voir les rubriques 4.4 et 4.8). Diminuer la dose progressivement jusqu'à 15 ng/kg par minute, selon les besoins, en fonction de la tension artérielle, afin d'éviter une hypotension suite à un arrêt brutal (voir rubrique 4.4).

Populations spécifiques

Personnes âgées

Il existe peu de données sur l'efficacité et la sécurité de GIAPREZA chez les patients âgés de plus de 75 ans. Aucune adaptation posologique particulière n'est nécessaire chez les patients de plus de 75 ans. Comme pour les autres groupes d'âge, il est important de monitorer étroitement la pression artérielle et d'adapter la posologie en conséquence.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune adaptation posologique particulière n'est nécessaire pour les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2). Comme pour les autres populations de patients, il est important de monitorer étroitement la pression artérielle et d'adapter la posologie en conséquence.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de GIAPREZA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

GIAPREZA ne doit être administré que par perfusion intraveineuse continue sous surveillance étroite de l'état hémodynamique et de l'organe cible.

Voie intraveineuse uniquement après dilution. Il est recommandé d'administrer GIAPREZA par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'expérience clinique avec GIAPREZA se limite au choc septique ou à tout autre choc distributif. L'utilisation de GIAPREZA n'est pas recommandée dans d'autres types de choc (par exemple, un choc cardiogénique, etc.), car les patients présentant des chocs non distributifs ont été exclus des essais cliniques (voir rubrique 5.1).

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques ont été signalés avec l'utilisation de l'angiotensine II dans des essais cliniques. La principale différence par rapport au placebo portait sur la survenue d'événements thromboemboliques veineux (6,1 % contre 0 %) (voir rubrique 4.8). Une prophylaxie concomitante des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) doit être utilisée à moins qu'elle ne soit contre-indiquée pendant le traitement par GIAPREZA. Une prophylaxie non pharmacologique des ETEVE peut être envisagée lorsque la prophylaxie médicamenteuse est contre-indiquée.

Ischémie périphérique

Une ischémie périphérique a été signalée avec l'utilisation de l'angiotensine II (voir rubrique 4.8). Il est important d'administrer GIAPREZA à la dose la plus faible possible pour atteindre ou maintenir une pression artérielle moyenne et une perfusion tissulaire adéquates.

Arrêt du traitement actif

La dose de GIAPREZA doit être diminuée de façon progressive, car les patients peuvent présenter une hypotension ou une aggravation du diagnostic de choc sous-jacent à la suite d'un arrêt brutal ou d'un arrêt prématuré du traitement.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour une solution à 2,5 mg/ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune étude *in vitro* sur le métabolisme n'a été effectuée avec GIAPREZA.

L'administration concomitante de GIAPREZA et d'autres vasopresseurs peut avoir un effet additif sur la pression artérielle moyenne (PAM). L'ajout de GIAPREZA peut nécessiter une réduction des doses d'autres vasopresseurs.

Les patients qui ont récemment reçu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) peuvent être plus sensibles à l'action de GIAPREZA avec une réponse accrue. Les patients qui ont récemment reçu des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) peuvent être moins sensibles à l'action de GIAPREZA avec une réponse réduite.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe peu de données sur l'utilisation de l'angiotensine II chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité pour la reproduction. L'utilisation pendant la grossesse doit être évitée, dans la mesure du possible, et le bénéfice potentiel pour la patiente doit être apprécié par rapport aux risques possibles pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si l'angiotensine II ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par GIAPREZA.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets potentiels sur la fertilité chez l'homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés dans l'étude clinique pivot (N = 163 patients traités par GIAPREZA). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans le groupe traité par GIAPREZA sont les événements thromboemboliques (12,9 % contre 5,1 %) et l'hypertension transitoire.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 2 présente les effets indésirables observés au cours des études cliniques dans l'ensemble de la population ayant servi à évaluer la sécurité traitée par GIAPREZA, par classe de système d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent
Affections cardiaques		Tachycardie
Affections vasculaires	Événements thromboemboliques ^a Hypertension transitoire ^b	Ischémie périphérique

^a Terme regroupant les événements thrombotiques artériels et veineux

^b Définie comme une augmentation de la pression artérielle moyenne > 100 mmHg

Description de certains effets indésirables

Hypertension transitoire

Au total, 37 patients (23 %) ont présenté une hypertension transitoire avec la dose initiale de 20 ng/kg/min d'angiotensine II. L'hypertension transitoire peut être rapidement atténuée par une diminution de la dose (voir rubrique 4.2).

Événements thromboemboliques

Davantage de patients ont présenté des événements thromboemboliques veineux et artériels dans le groupe traité par GIAPREZA comparé au groupe placebo dans l'étude de phase 3 (ATHOS-3) (21 [12,9 %] contre 8 [5,1 %]). La principale différence par rapport au placebo portait sur la survenue d'événements thromboemboliques veineux (10 [6,1 %] contre 0 [0 %] respectivement). Parmi ces patients, 7 cas correspondaient à une thrombose veineuse profonde. Deux (1,2 %) patients du groupe traité par GIAPREZA ont présenté un événement thromboembolique fatal, contrairement à aucun patient du groupe placebo. Une prophylaxie concomitante des événements thromboemboliques veineux doit être utilisée à moins qu'elle ne soit contre-indiquée au cours du traitement par GIAPREZA (voir rubrique 4.4).

Ischémie périphérique

Davantage de patients ont présenté une ischémie périphérique dans le groupe traité par GIAPREZA comparé au groupe placebo (7 [4,3 %] contre 4 [2,5 %]). Parmi ces patients, 5 cas (3,1 %) dans le groupe traité par GIAPREZA et 3 cas (1,9 %) dans le groupe placebo ont été considérés graves. En conséquence, un patient dans chaque groupe a interrompu le traitement. L'ischémie périphérique peut être un effet indésirable lié au mécanisme d'action de GIAPREZA. Il est important d'administrer GIAPREZA à la dose la plus faible possible pour atteindre ou maintenir une pression artérielle moyenne et une perfusion tissulaire adéquates. Afin de minimiser les effets indésirables liés à une vasoconstriction prolongée, le traitement doit être arrêté dès que l'état de choc sous-jacent s'est suffisamment amélioré (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le surdosage peut entraîner une hypertension grave. Le traitement d'un surdosage en angiotensine II consiste en une diminution de la dose, une surveillance étroite et l'instauration de mesures de soutien appropriées. Les effets hypertenseurs devraient être brefs, car la demi-vie de l'angiotensine II est inférieure à une minute.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments en cardiologie, autres stimulants cardiaques, code ATC : C01CX09

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'angiotensine II augmente la tension artérielle par vasoconstriction. La libération accrue d'aldostérone par action directe de l'angiotensine II sur la paroi vasculaire est induite par la liaison aux récepteurs de l'angiotensine II de type 1, couplés aux protéines G au niveau des cellules des muscles lisses vasculaires, stimulant la phosphorylation de la myosine dépendante du complexe Ca²⁺- calmoduline et provoquant une contraction du muscle lisse.

La dose de GIAPREZA est augmentée jusqu'à obtention de l'effet pour chaque patient. Dans l'étude ATHOS-3, le délai médian d'augmentation de la tension artérielle était d'environ 5 minutes. L'effet sur

la tension artérielle est maintenue au moins pendant les trois premières heures de perfusion intraveineuse continue. En raison de la courte demi-vie de GIAPREZA (moins d'une minute), un arrêt brutal d'un traitement par l'angiotensine peut entraîner une hypotension de rebond (voir rubrique 4.4). Par conséquent, une fois que l'état de choc sous-jacent s'est suffisamment amélioré, il est recommandé de diminuer la dose progressivement jusqu'à 15 ng/kg par minute, selon les besoins, en fonction de la tension artérielle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Efficacité et sécurité cliniques

L'étude ATHOS-3 (*Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock* - angiotensine II pour le traitement des chocs à haut débit) était une étude de phase 3 randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, internationale, multicentrique, portant sur la sécurité et l'efficacité, dans laquelle 321 adultes présentant un choc septique ou tout autre choc distributif avec hypotension persistante malgré une fluidothérapie et l'administration de vasopresseurs ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir GIAPREZA ou un placebo. Les doses de GIAPREZA ou de placebo ont été ajustées à une pression artérielle moyenne cible (PAM) ≥ 75 mmHg pendant les 3 premières heures de traitement, tandis que les doses des autres vasopresseurs étaient maintenues. Entre la troisième heure et la quarante-huitième heure, les doses de GIAPREZA ou de placebo ont été ajustées pour maintenir la PAM entre 65 et 70 mmHg tout en réduisant les doses des autres vasopresseurs.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter comme caractéristiques cliniques un choc à haut débit défini par un index cardiaque $> 2,3$ l/min/m² ou une saturation veineuse centrale en oxygène > 70 % avec une pression veineuse centrale (PVC) > 8 mmHg. Les patients devaient également présenter une hypotension réfractaire aux catécholamines (HRC). C'est-à-dire qu'ils avaient nécessité une dose totale de vasopresseur $> 0,2$ mcg/kg/min pendant 6 à 48 heures, pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) entre 55 et 70 mmHg et reçu au moins 25 ml/kg de cristalloïde ou équivalent colloïdal dans les 24 heures qui précèdent et devaient avoir été stabilisés par une réanimation volémique adéquate selon l'avis du médecin responsable.

Sur les 321 patients traités dans l'étude de phase 3, 195 étaient des hommes (60,7 %), 257 (80 %) étaient d'origine caucasienne, 33 (10 %) d'origine noire et 31 (10 %) d'autres origines. L'âge médian était de 64 ans (intervalle : 22 à 89 ans). Les patients ayant nécessité des doses élevées de stéroïdes, les patients ayant des antécédents d'asthme ou de bronchospasme non ventilés mécaniquement et les patients atteints du syndrome de Raynaud ont été exclus. Les patients présentant des saignements actifs, une ischémie mésentérique, une insuffisance hépatique, un score MELD ≥ 30 , un score CV SOFA ≤ 3 et les patients présentant des brûlures étendues ont également été exclus. 91 % des sujets présentaient un choc septique ; les autres sujets présentaient d'autres formes de choc distributif telles qu'un choc neurogénique. Les patients ayant subi un choc cardiogénique ont été exclus (voir rubrique 4.4).

Au moment de l'administration du médicament à l'étude, 97 % des sujets recevaient de la noradrénaline, 67 % de la vasopressine, 15 % de la phényléphrine, 13 % de l'épinéphrine et 2 % de la dopamine. 83 % des sujets avaient reçu deux vasopresseurs ou plus et 47 % trois vasopresseurs ou plus avant l'administration du médicament à l'étude. Les patients n'avaient pas nécessairement été traités avec les doses maximales d'autres vasopresseurs au moment de la randomisation. Sur les 321 patients, 227 (71 %) recevaient une dose initiale équivalente de noradrénaline (NED) inférieure à 0,5 mcg/kg/min, 73 patients (23 %) recevaient une dose initiale équivalente de noradrénaline supérieure ou égale à 0,5 mcg/kg/min et inférieure à 1 mcg/kg/min et 21 patients (6 %) recevaient des doses élevées de vasopresseurs (NED $\geq 1,0$ mcg/kg/min). L'effet de GIAPREZA lorsqu'il est ajouté aux doses maximales d'autres vasopresseurs est inconnu.

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de sujets ayant obtenu une PAM ≥ 75 mmHg ou une augmentation de la PAM ≥ 10 mmHg sans augmentation de la dose initiale de vasopresseur après 3 heures.

Le critère principal d'évaluation a été atteint chez 70 % des patients randomisés sous GIAPREZA comparativement à 23 % des sujets sous placebo ; $p < 0,0001$ (effet du traitement chez 47 % des

patients). L'effet du traitement a été constant dans les sous-ensembles à risque élevé de patients présentant une PAM initiale faible ou un score APACHE II élevé, ceux-ci étant les critères de stratification utilisés (tableau 3).

Tableau 3 : Critères principaux d'évaluation de l'efficacité : réponse de la PAM après 3 heures (population mITT et sous-groupes)

Sous-groupe	Taux de réponse au placebo	Taux de réponse à GIAPREZA
Tous les patients	37/158 patients 23 %	114/163 patients 70 %
PAM initiale < 65 mmHg	10/50 patients 20 %	28/52 patients 54 %
Score APACHE II initial > 30	17/65 patients 26 %	38/58 patients 66 %

mITT = population en intention de traiter modifiée

Dans le groupe traité par GIAPREZA, le délai médian pour atteindre le critère d'évaluation cible de la PAM était de 5 minutes. L'effet sur la PAM s'est maintenu pendant au moins les trois premières heures de traitement. La dose médiane de GIAPREZA était de 10 ng/kg/min après 30 minutes. Sur les 114 répondants après 3 heures, seulement 2 (1,8 %) ont reçu plus de 80 ng/kg/min.

La mortalité au jour 28 était de 46 % pour le groupe traité par GIAPREZA et de 54 % pour le groupe placebo (rapport de risque de 0,78 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,57 à 1,07).

Il n'existe pas d'études appropriées permettant de déterminer l'effet de GIAPREZA sur la morbidité et la mortalité.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec GIAPREZA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'hypotension chez des enfants présentant une hypotension persistante malgré une fluidothérapie et l'administration de vasopresseurs.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La dose de GIAPREZA est augmentée jusqu'à obtention de l'effet pour chaque patient. Les taux plasmatiques d'angiotensine II ont été évalués au début et après 3 heures de perfusion dans l'étude pivot de phase 3.

Distribution

Aucune étude spécifique n'a été menée pour étudier la distribution de GIAPREZA.

Biotransformation et élimination

Aucune étude spécifique n'a été menée pour étudier le métabolisme et l'excrétion de GIAPREZA. La demi-vie plasmatique de l'angiotensine II administrée par voie intraveineuse est inférieure à une minute. GIAPREZA est métabolisé par clivage terminal (aux extrémités amino et carboxyle) dans une variété de tissus, y compris les érythrocytes, le plasma et plusieurs organes majeurs (c'est-à-dire l'intestin, les reins, le foie et les poumons).

Insuffisance rénale

Aucun essai n'a été mené pour étudier la pharmacocinétique de l'angiotensine II chez des patients atteints d'insuffisance rénale puisque les reins ne sont pas un organe majeur du métabolisme ou de l'excrétion de l'angiotensine II.

Insuffisance hépatique

Aucun essai n'a été mené pour étudier la pharmacocinétique de l'angiotensine II chez les patients atteints d'insuffisance hépatique puisque le foie n'est pas un organe majeur du métabolisme ou de l'excrétion de l'angiotensine II.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une étude de pharmacologie de sécurité évaluant la fonction cardiovasculaire réalisée chez des chiens ayant une tension artérielle normale, GIAPREZA a entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque, de la résistance vasculaire systémique, de la fonction systolique ventriculaire gauche et de la fonction diastolique ventriculaire gauche, ainsi qu'un allongement de l'intervalle PR.

Au cours d'une administration intraveineuse continue de 48 heures d'angiotensine II chez des agneaux nouveau-nés, des débits de dose nominaux de 4, 12 et 40 ng/kg/min ont été bien tolérés. Aucun effet toxique lié au traitement n'a été observé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol

Eau pour préparations injectables

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

GIAPREZA peut être administré en association avec la noradrénaline, l'épinéphrine, la vasopressine, la terlipressine, la dopamine et/ou la phényléphrine.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

3 ans

Solution diluée

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante et entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C ou à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 1 ml

1 ml de solution dans un flacon en verre de type I avec capsule en aluminium, bouchon (élastomère) et opercule en plastique. Présentation: 1 ou 10 flacons par carton.

Flacon de 2 ml

2 ml de solution dans un flacon en verre de type I avec capsule en aluminium, bouchon (élastomère) et opercule en plastique. Présentation: 1 flacon par carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour utilisation en dose unique seulement.

Instructions pour la préparation du médicament avant administration

1. Inspecter chaque flacon pour déceler la présence de particules avant la dilution.
2. Diluer 1 ou 2 ml de GIAPREZA dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour obtenir une concentration finale de 5 000 ng/ml ou 10 000 ng/ml.
3. La solution diluée doit être limpide et incolore.
4. Jeter le flacon et toute portion inutilisée du médicament après usage.

La solution diluée peut être conservée à température ambiante ou au réfrigérateur. Jeter la solution préparée après 24 heures à température ambiante ou au réfrigérateur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 août 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Pays-Bas

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfique/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :	Date
<p>Description</p> <p>Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin d'étudier plus en détail l'efficacité et la sécurité de GIAPREZA dans le traitement de l'hypotension réfractaire chez les adultes présentant un choc septique ou un autre choc distributif, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude multicentrique randomisée, contrôlée contre placebo et en double aveugle, chez des patients adultes présentant un choc vasodilatateur et une insuffisance rénale aiguë sévère associée nécessitant une thérapie par remplacement rénal et soumettre les résultats. Cette étude est destinée à recueillir : (1) les données relatives à l'effet du produit sur les événements de morbidité et la perfusion des organes avec une représentation adéquate des patients européens, (2) l'assurance qu'il n'y a pas d'effet préjudiciable sur la mortalité après 28 jours, (3) les données de sécurité supplémentaires concernant les événements ischémiques et thromboemboliques associés à l'utilisation du produit et à enregistrer la réponse au traitement selon l'échelle d'impression clinique globale.</p>	Présentation des résultats de l'étude : 30 juin 2024

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GIAPREZA 2,5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
angiotensine II

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 2,5 mg d'angiotensine II (sous forme d'acétate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

10 flacons

2,5 mg/1 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dose unique

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse uniquement après dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

Après dilution, utiliser immédiatement.

9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter les portions inutilisées.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
NS
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

GIAPREZA 2,5 mg/ml, solution à diluer stérile
angiotensine II

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV uniquement après dilution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

4. NUMÉRO DU LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

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

6. AUTRE

PAION Deutschland GmbH

B. NOTICE

Notice : Information du patient

GIAPREZA 2,5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion angiotensine II

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que GIAPREZA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre GIAPREZA
3. Comment utiliser GIAPREZA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver GIAPREZA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que GIAPREZA et dans quels cas est-il utilisé

GIAPREZA contient la substance active angiotensine II, un composé normalement produit par l'organisme. Elle contracte les vaisseaux sanguins, augmentant ainsi la tension artérielle.

GIAPREZA est utilisé en situation d'urgence pour augmenter la tension artérielle à des niveaux normaux chez les patients adultes souffrant d'hypertension artérielle grave qui ne répondent pas à la fluidothérapie ou à d'autres médicaments augmentant la tension artérielle.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre GIAPREZA

Ne prenez jamais GIAPREZA:

- si vous êtes allergique à l'angiotensine II ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si l'un de ces cas s'applique à vous avant d'utiliser ce médicament, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère.

Avertissements et précautions

GIAPREZA n'a été testé que chez les personnes présentant un choc septique et distributif. Il n'a pas été testé dans d'autres types de chocs.

Avertissez votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser GIAPREZA si vous ou un membre de votre famille avez des antécédents de formation de caillots sanguins, car ce médicament a été associé à la formation de caillots sanguins. Dans le cadre de votre traitement, vous pouvez recevoir des médicaments pour prévenir la formation de caillots sanguins.

Lorsque l'on vous administre GIAPREZA pour la première fois, on s'attend à ce que votre tension artérielle augmente. Vous serez étroitement surveillé pour s'assurer que votre tension artérielle est correcte.

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous ressentez un changement de couleur (rougeur ou pâleur), une douleur, un engourdissement dans l'un de vos membres ou si l'un de vos membres est froid au toucher, car cela pourrait indiquer qu'un caillot de sang a bloqué la circulation sanguine vers une partie du corps.

Personnes âgées

GIAPREZA a été testé chez un petit nombre de patients de plus de 75 ans. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 75 ans. Votre médecin surveillera votre tension artérielle et adaptera votre posologie au besoin.

Affections du foie ou des reins

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Votre médecin surveillera votre tension artérielle et adaptera votre posologie au besoin.

Enfants et adolescents

GIAPREZA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans ces groupes.

Autres médicaments et GIAPREZA

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent modifier la façon dont agit GIAPREZA. Ces médicaments sont les suivants :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (médicaments utilisés pour faire baisser la tension artérielle, avec des substances actives dont le nom se termine habituellement en -pril). Les inhibiteurs de l'IEC peuvent augmenter l'effet de GIAPREZA.
- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle et dont le nom se termine habituellement en -sartan) peuvent diminuer l'effet de GIAPREZA.

Votre médecin vous donne peut-être déjà d'autres médicaments utilisés pour augmenter votre tension artérielle. L'ajout de GIAPREZA à ces médicaments peut nécessiter une réduction des doses des autres médicaments.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse avant de prendre ce médicament, parlez-en à votre médecin.

Les informations sur les effets de GIAPREZA pendant la grossesse sont limitées. L'utilisation de ce médicament pendant la grossesse doit être évitée, dans la mesure du possible. Ce médicament ne vous sera administré que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques éventuels.

On ne sait pas si GIAPREZA passe dans le lait maternel. Si vous allaitez, vous devez en informer votre médecin avant de prendre ce médicament.

On ne sait pas si ce médicament affecte la fertilité.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour une solution à 2,5 mg/ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser GIAPREZA

GIAPREZA vous sera administré à l'hôpital par un médecin ou un/une infirmier/ère. Il est d'abord dilué, puis administré en perfusion par voie veineuse, en fournissant une dose donnée chaque minute.

La dose dépend du poids corporel du patient. La dose initiale recommandée de GIAPREZA est de 20 nanogrammes (ng) par kilogramme de poids corporel par minute. Après la prise de la dose initiale, votre médecin ajustera le débit toutes les 5 minutes jusqu'à ce que vous atteigniez votre tension artérielle cible. Votre médecin continuera d'évaluer votre réponse et ajustera la dose en conséquence jusqu'à un maximum de 80 ng par kilogramme chaque minute pendant les 3 premières heures du traitement. La dose maximale après les 3 premières heures sera de 40 ng par kilogramme par minute.

GIAPREZA vous sera administré à la dose la plus faible qui permettra d'atteindre ou de maintenir votre tension artérielle. Afin de minimiser le risque d'effets secondaires de ce médicament, le traitement par GIAPREZA sera arrêté dès que votre état s'améliorera.

Si vous avez reçu une dose de GIAPREZA plus élevée que la dose requise

GIAPREZA sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère et il est donc peu probable que vous receviez une dose incorrecte. Toutefois, si vous avez des effets secondaires ou si vous pensez avoir reçu une dose trop élevée de GIAPREZA, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère. Si vous avez reçu une dose trop élevée de GIAPREZA, vous pouvez présenter une tension artérielle élevée. Si cela se produit, le personnel de l'hôpital surveillera vos signes vitaux et vous recevrez un traitement approprié.

Arrêt du traitement par GIAPREZA

Votre médecin diminuera progressivement la quantité de GIAPREZA qui vous est administrée une fois que votre tension artérielle sera revenue à des niveaux corrects. Si le traitement par GIAPREZA est arrêté de manière soudaine ou trop tôt, il se peut que votre tension artérielle diminue ou que votre état s'aggrave.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- douleur, rougeur ou pâleur, gonflement ou sensation de froideur au toucher de la peau ou des membres, car il peut s'agir de symptômes d'un caillot de sang dans une de vos veines. Ces caillots peuvent migrer dans les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons, provoquant une douleur thoracique et des difficultés à respirer. Si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes, consultez immédiatement un médecin. Ces types de symptômes sont observés chez plus d'un patient sur 10. Bien que tous ces symptômes n'entraînent pas de complications potentiellement mortelles, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Les autres effets indésirables incluent :

Effets indésirables **très fréquents** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- tension artérielle trop élevée

Effets indésirables **fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- accélération du rythme cardiaque,
- mauvaise circulation sanguine vers les mains, les pieds ou d'autres parties du corps qui peut être grave et causer des lésions tissulaires.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du

médicament.

5. Comment conserver GIAPREZA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

La solution diluée doit être utilisée immédiatement. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante et entre 2 °C et 8 °C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de détérioration ou de décoloration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient GIAPREZA

- La substance active est l'acétate d'angiotensine II. Chaque ml de solution contient de l'acétate d'angiotensine II équivalent à 2,5 mg d'angiotensine II.
 - Un flacon de 1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 2,5 mg d'angiotensine II.
 - Un flacon de 2 ml de solution à diluer pour perfusion contient 5 mg d'angiotensine II.
- Les autres composants sont : mannitol, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) (voir rubrique 2, sous-rubrique « Sodium »).

Comment se présente GIAPREZA et contenu de l'emballage extérieur

GIAPREZA se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). La solution est limpide, incolore et exempte de particules visibles.

GIAPREZA est conditionné dans un emballage renfermant 1 ou 10 flacons à usage unique de 1 ml ou 1 flacon de 2 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

Fabricant

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Pays-Bas

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le

représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien Viatrix 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 Tlf: + 49 800 4453 4453	Malta PAION Deutschland GmbH 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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Posologie et mode d'administration

GIAPREZA doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement des états de choc et utilisé en milieu hospitalier dans le cadre de soins intensifs.

GIAPREZA ne doit être administré que par perfusion intraveineuse continue sous surveillance étroite de l'état hémodynamique et de l'organe cible.

Instructions pour la dilution

1. Inspecter chaque flacon pour déceler la présence de particules avant la dilution.
2. Diluer 1 ou 2 ml de GIAPREZA dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour obtenir une concentration finale de 5 000 ng/ml ou 10 000 ng/ml.
3. La solution diluée doit être limpide et incolore.
4. Jeter le flacon et toute portion inutilisée du médicament après usage.

La solution diluée peut être conservée à température ambiante ou au réfrigérateur. Jeter la solution préparée après 24 heures à température ambiante ou au réfrigérateur. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Administration

Au début du traitement par GIAPREZA, il est important de monitorer étroitement la pression artérielle et d'adapter la posologie en conséquence.

Une fois la perfusion initiée, la dose peut être ajustée progressivement toutes les 5 minutes, par paliers ne dépassant pas 15 ng/kg par minute, selon l'état du patient et la pression artérielle moyenne cible. Environ un patient sur quatre a présenté une hypertension transitoire avec une dose initiale d'angiotensine II de 20 ng/kg par minute dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8), ce qui signifie qu'une réduction de la dose est nécessaire. Pour les patients en phase critique, habituellement la pression artérielle moyenne cible est de 65 à 75 mmHg. Ne pas dépasser 80 ng/kg par minute pendant les 3 premières heures de traitement. Les doses d'entretien ne doivent pas dépasser 40 ng/kg par minute. Des doses aussi faibles que 1,25 ng/kg par minute peuvent être utilisées.

Il est important d'administrer GIAPREZA à la dose la plus faible efficace pour atteindre ou maintenir une tension artérielle et une perfusion tissulaire adéquates (voir la rubrique 4.4). La durée médiane de traitement dans les essais cliniques était de 48 heures (intervalle : 3,5 à 168 heures).

Afin de minimiser le risque d'effets indésirables liés à une vasoconstriction prolongée, le traitement par GIAPREZA doit être arrêté dès que l'état de choc sous-jacent s'est suffisamment amélioré (voir les rubriques 4.4 et 4.8). Diminuer la dose progressivement jusqu'à 15 ng/kg par minute, selon les besoins, en fonction de la tension artérielle, afin d'éviter une hypotension due à un arrêt brutal (voir rubrique 4.4).

Conditions de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Diluer avant utilisation. Administrer sous forme de solution diluée.