

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GIAPREZA 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di concentrato contiene acetato di angiotensina II equivalente a 2,5 mg di angiotensina II.

Un flaconcino da 1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 2,5 mg di angiotensina II.

Un flaconcino da 2 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 5 mg di angiotensina II.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione limpida e incolore.

pH: da 5,0 a 6,0

Osmolarità: da 130 a 170 mOsm/kg

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

GIAPREZA è indicato per il trattamento dell'ipotensione refrattaria negli adulti con shock settico o altro shock distributivo che rimangono ipotensivi malgrado un'adeguata restituzione del volume e l'applicazione di catecolamine e altre terapie vasopressorie disponibili (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

GIAPREZA deve essere prescritto da un medico esperto nel trattamento dello shock ed è destinato all'uso in ambito acuto e ospedaliero.

#### Posologia

Il dosaggio iniziale raccomandato di GIAPREZA è pari a 20 nanogrammi (ng)/kg al minuto mediante infusione endovenosa continua.

GIAPREZA deve essere diluito in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) prima dell'uso. Uno o due millilitri di GIAPREZA devono essere diluiti in una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per ottenere una concentrazione finale di 5.000 ng/ml o 10.000 ng/ml (vedere tabella 1).

**Tabella 1: Preparazione della soluzione diluita**

| Limitazioni e di liquidi? | Dosaggio del flaconcino | Quantità da aspirare (ml) | Dimensione della sacca per infusione (ml) | Concentrazione finale (ng/ml) |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---|-------------------------------|
| No                        | 2,5 mg/ml               | 1                         | 500                                       | 5.000                         |
| Sì                        | 2,5 mg/ml               | 1                         | 250                                       | 10.000                        |
|                           | 5 mg/2 ml               | 2                         | 500                                       | 10.000                        |

Quando si inizia il trattamento con GIAPREZA, è importante monitorare attentamente la risposta della pressione sanguigna e aggiustare la dose di conseguenza.

Una volta instaurata l'infusione, la dose può essere titolata ogni 5 minuti con incrementi fino a 15 ng/kg al minuto, secondo necessità, in funzione delle condizioni del paziente e della pressione arteriosa media di riferimento. Circa un paziente su quattro ha manifestato ipertensione transitoria con la dose iniziale di 20 ng/kg al minuto di angiotensina II nelle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 4.8), con conseguente necessità di riduzione della dose. Per i pazienti in condizioni critiche, la pressione arteriosa media di riferimento è pari di norma a 65 – 75 mmHg. Non superare 80 ng/kg al minuto durante le prime 3 ore di trattamento. Le dosi di mantenimento non devono essere superiori a 40 ng/kg al minuto. Possono essere utilizzate dosi basse fino a un minimo di 1,25 ng/kg al minuto.

È importante somministrare GIAPREZA alla dose compatibile più bassa per raggiungere o mantenere una pressione arteriosa e una perfusione tissutale adeguate (vedere paragrafo 4.4). La durata mediana del trattamento nelle sperimentazioni cliniche è stata di 48 ore (intervallo: da 3,5 a 168 ore).

Al fine di ridurre al minimo il rischio di eventi avversi derivati da vasocostrizione prolungata, il trattamento con GIAPREZA deve essere interrotto una volta che lo shock sottostante sia sufficientemente migliorato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Titolare verso il basso con decrementi graduali fino a 15 ng/kg al minuto, secondo necessità, in base alla pressione sanguigna, per evitare ipotensione causata da una brusca interruzione (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Esistono dati limitati sull'efficacia e sulla sicurezza di GIAPREZA nei pazienti di età > 75 anni. Non è necessario alcun aggiustamento specifico della dose nei pazienti di età superiore a 75 anni. Per quanto riguarda altre fasce di età, è importante monitorare attentamente la risposta della pressione sanguigna e aggiustare la dose di conseguenza.

#### *Compromissione renale o epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento specifico della dose nei pazienti con insufficienza renale o compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Per quanto riguarda altre popolazioni di pazienti, è importante monitorare attentamente la risposta della pressione sanguigna e aggiustare la dose di conseguenza.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di GIAPREZA nei pazienti pediatrici (di età inferiore a 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

GIAPREZA deve essere somministrato esclusivamente mediante infusione endovenosa continua sotto attento monitoraggio dell'emodinamica e della perfusione degli organi terminali.

Per uso endovenoso solo dopo diluizione. Si raccomanda di somministrare GIAPREZA tramite una linea venosa centrale.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'esperienza clinica con GIAPREZA è limitata allo shock settico o altro tipo di shock distributivo. L'uso di GIAPREZA non è raccomandato in altri tipi di shock (ad esempio shock cardiogeno, ecc.), poiché i pazienti con shock non distributivi sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 5.1).

#### Eventi tromboembolici

Con l'uso di angiotensina II sono stati segnalati eventi tromboembolici nelle sperimentazioni cliniche. La differenza maggiore rispetto al placebo riguardava il tromboembolismo venoso (6,1 % vs 0 %) (vedere paragrafo 4.8). Una concomitante profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) deve essere utilizzata durante il trattamento con GIAPREZA salvo che non sia controindicata. Qualora la profilassi farmacologica sia controindicata, può essere presa in considerazione una profilassi non farmacologica del TEV.

#### Ischemia periferica

Con l'uso di angiotensina II è stata segnalata ischemia periferica (vedere paragrafo 4.8). È importante somministrare GIAPREZA alla dose compatibile più bassa per raggiungere o mantenere una pressione arteriosa media e una perfusione tissutale adeguate.

#### Interruzione della terapia

GIAPREZA deve essere ridotto in modo graduale, poiché i pazienti possono manifestare ipotensione o peggioramento della diagnosi sottostante di shock a seguito di un'interruzione improvvisa o una sospensione prematura.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 2,5 mg/ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non sono stati effettuati studi del metabolismo *in vitro* con GIAPREZA.

La somministrazione concomitante di GIAPREZA e altri vasopressori può avere un effetto additivo sulla pressione arteriosa media (PAM). L'aggiunta di GIAPREZA può rendere necessaria una riduzione delle dosi di altri vasopressori.

I pazienti che hanno ricevuto poco tempo prima inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) possono essere più sensibili all'azione di GIAPREZA e presentare una risposta più marcata. I pazienti che hanno ricevuto poco tempo prima bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (ARB) possono essere meno sensibili all'azione di GIAPREZA e presentare una risposta ridotta.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

I dati disponibili sull'uso di angiotensina II nelle donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva. Se possibile, l'uso durante la gravidanza deve essere evitato e il potenziale beneficio per la paziente deve essere valutato rispetto ai possibili rischi per il feto.

### Allattamento

Non si sa se l'angiotensina II o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con GIAPREZA.

### Fertilità

Non sono disponibili dati in merito ai potenziali effetti sulla fertilità negli esseri umani.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state individuate nello studio clinico pivotale (N = 163 trattati con GIAPREZA). Le reazioni avverse più frequenti segnalate più spesso nel braccio GIAPREZA sono eventi tromboembolici (12,9 % vs 5,1 %) e ipertensione transitoria.

### Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 elenca le reazioni avverse registrate negli studi clinici nella popolazione totale esaminata per la sicurezza trattata con GIAPREZA in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse**

| <b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b> |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <b>Patologie cardiache</b>                                 |  |  |  |
| <b>Patologie vascolari</b>                                 |  |  |  |

<sup>a</sup> Termine di gruppo che include eventi trombotici arteriosi e venosi

<sup>b</sup> Definita come un aumento della pressione arteriosa media  $> 100$  mmHg

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Ipertensione transitoria*

Un totale di 37 pazienti (23 %) ha manifestato ipertensione transitoria con la dose iniziale di 20 ng/kg/min di angiotensina II. L'ipertensione transitoria può essere tempestivamente attenuata mediante titolazione verso il basso della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### *Eventi tromboembolici*

Nello studio di fase 3 (ATHOS-3) (21 [12,9 %] vs 8 [5,1 %]) il numero di pazienti che hanno manifestato eventi tromboembolici venosi e arteriosi nel braccio GIAPREZA è stato superiore a quello del braccio placebo. La differenza maggiore è stata osservata per il tromboembolismo venoso (rispettivamente 10 [6,1 %]

vs 0 [0 %]). In 7 di questi casi si trattava di trombosi venosa profonda.

Due (1,2 %) pazienti nel braccio GIAPREZA hanno avuto un evento tromboembolico letale, a fronte di nessun paziente nel braccio placebo. Una concomitante profilassi del tromboembolismo venoso deve essere utilizzata a meno che non sia controindicata durante il trattamento con GIAPREZA (vedere paragrafo 4.4).

### *Ischemia periferica*

Il numero di pazienti che hanno manifestato ischemia periferica nel braccio GIAPREZA è stato superiore a quello del braccio placebo (7 [4,3 %] vs 4 [2,5 %]). Di questi, 5 casi (3,1 %) nel braccio GIAPREZA e 3 casi (1,9 %) nel braccio placebo sono stati considerati gravi. Di conseguenza, un paziente in ciascun braccio ha sospeso il trattamento. L'ischemia periferica può essere una conseguenza del meccanismo d'azione di GIAPREZA. È importante somministrare GIAPREZA alla dose compatibile più bassa per raggiungere o mantenere una pressione arteriosa media e una perfusione tissutale adeguate. Al fine di ridurre al minimo gli eventi avversi derivati da vasocostrizione prolungata, il trattamento deve essere interrotto non appena lo shock sottostante sia sufficientemente migliorato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio può causare ipertensione grave. La titolazione verso il basso della terapia, l'osservazione attenta e l'avvio di appropriate misure di supporto costituiscono il trattamento indicato per il sovradosaggio di angiotensina II. Gli effetti ipertensivi dovrebbero essere brevi in quanto l'emivita dell'angiotensina II è inferiore a un minuto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: terapia cardiaca, altri stimolanti cardiaci, codice ATC: C01CX09

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'angiotensina II aumenta la pressione sanguigna mediante la vasocostrizione; l'aumento del rilascio di aldosterone attraverso l'azione diretta dell'angiotensina II sulla parete del vaso è mediato dal legame al recettore di tipo 1 dell'angiotensina II accoppiato alle proteine G sulle cellule muscolari lisce vascolari, che stimola la fosforilazione  $Ca^{2+}$ /calmodulina-dipendente della miosina e provoca la contrazione della muscolatura liscia.

GIAPREZA è titolato secondo l'efficacia per ogni singolo paziente. Nella sperimentazione ATHOS-3, il tempo mediano per aumentare la pressione sanguigna è stato di circa 5 minuti. L'effetto sulla pressione sanguigna si protrae almeno per le prime tre ore di infusione endovenosa continua. A causa della breve emivita di GIAPREZA (meno di un minuto), una brusca interruzione dell'angiotensina può causare ipotensione con effetto rebound (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, una volta che lo shock sottostante sia sufficientemente migliorato, si consiglia una lenta titolazione verso il basso, con decrementi graduali pari a fino 15 ng/kg al minuto, secondo necessità, in base alla pressione sanguigna (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Efficacia e sicurezza clinica

Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock (ATHOS-3) è stato uno studio multicentrico internazionale randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase 3 sulla sicurezza e l'efficacia, in

cui 321 adulti con shock settico o altro shock distributivo rimasti ipotensivi nonostante la terapia con liquidi e vasopressori sono stati randomizzati 1:1 a GIAPREZA o placebo. Le dosi di GIAPREZA o placebo sono state titolate a una pressione arteriosa media (PAM) di riferimento  $\geq 75$  mmHg durante le prime 3 ore di trattamento, mentre sono state mantenute costanti le dosi di altri vasopressori. Dall'ora 3 all'ora 48, GIAPREZA o placebo sono stati titolati per mantenere la PAM tra 65 e 70 mmHg, riducendo al contempo le dosi di altri vasopressori.

Per essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano presentare caratteristiche cliniche di shock ad alta portata definite come indice cardiaco  $> 2,3$  l/min/m<sup>2</sup> o somma della saturazione venosa centrale di ossigeno  $> 70$  % con pressione venosa centrale (PVC)  $> 8$  mmHg. I pazienti dovevano altresì presentare ipotensione refrattaria alle catecolamine (CRH) definita come richiedente una dose totale della somma di vasopressori  $> 0,2$  mcg/kg/min per 6-48 ore, per mantenere una pressione arteriosa media (PAM) tra 55 e 70 mmHg e ricevente almeno 25 ml/kg di cristalloide o equivalente di colloide nel corso delle 24 ore precedenti e presentare un adeguato apporto di volume secondo il parere dello sperimentatore del trattamento.

Dei 321 pazienti trattati nello studio di fase 3, 195 erano maschi (60,7 %), 257 (80 %) erano bianchi, 33 (10 %) erano neri e 31 (10 %) rientravano nella voce Altro. L'età media era di 64 anni (intervallo: 22-89 anni). I pazienti che necessitavano di dosi elevate di steroidi, quelli con anamnesi di asma o broncospasmo non ventilati meccanicamente e quelli con sindrome di Raynaud sono stati esclusi. Sono stati altresì esclusi i pazienti con sanguinamento attivo, ischemia mesenterica, insufficienza epatica e punteggio MELD  $\geq 30$ , punteggio CV SOFA  $\leq 3$  e i pazienti con ustioni estese. Il 91 % dei soggetti presentava shock settico; i soggetti rimanenti mostravano altre forme di shock distributivo come, ad esempio, lo shock neurogeno. I pazienti con shock cardiogeno sono stati esclusi (vedere paragrafo 4.4).

Al momento della somministrazione del medicinale oggetto di studio, il 97 % dei soggetti stava assumendo norepinefrina, il 67 % vasopressina, il 15 % fenilefrina, il 13 % epinefrina e il 2 % dopamina. L'83 % dei soggetti aveva ricevuto due o più vasopressori e il 47 % tre o più vasopressori prima della somministrazione del medicinale oggetto di studio. I pazienti non ricevevano necessariamente le dosi massime degli altri vasopressori al momento della randomizzazione. Dei 321 pazienti, 227 (71 %) stavano ricevendo una dose di equivalente della norepinefrina (NED) al basale  $< 0,5$  mcg/kg/min, 73 (23 %) stavano ricevendo una NED al basale compresa tra  $\geq 0,5$  e  $< 1$  mcg/kg/min e 21 (6 %) stavano ricevendo dosi elevate di vasopressori (NED  $\geq 1,0$  mcg/kg/min). L'effetto di GIAPREZA in aggiunta alle dosi massime di altri vasopressori non è noto.

L'endpoint primario era la percentuale di soggetti che raggiungevano una PAM  $\geq 75$  mmHg o un aumento  $\geq 10$  mmHg della PAM senza un aumento della terapia con vasopressore al basale dopo 3 ore.

L'endpoint primario è stato raggiunto dal 70 % dei pazienti randomizzati a GIAPREZA rispetto al 23 % dei soggetti trattati con placebo;  $p < 0,0001$  (un effetto del trattamento del 47 %). L'effetto del trattamento era coerente nei sottogruppi di pazienti ad alto rischio con PAM al basale bassa o punteggio APACHE II elevato, che costituivano variabili di stratificazione (tabella 3).

**Tabella 3: Endpoint primari di efficacia: Risposta PAM all'ora 3 (popolazione mITT e sottogruppi)**

| Sottogruppo                | Tasso di risposta con placebo | Tasso di risposta con GIAPREZA |
|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Tutti i pazienti           | 37/158 pazienti<br>23 %       | 114/163 pazienti<br>70 %       |
| PAM al basale $< 65$ mmHg  | 10/50 pazienti<br>20 %        | 28/52 pazienti<br>54 %         |
| APACHE II al basale $> 30$ | 17/65 pazienti<br>26 %        | 38/58 pazienti<br>66 %         |

mITT = popolazione intent-to-treat modificata

Nel gruppo trattato con GIAPREZA, il tempo mediano per raggiungere l'endpoint PAM di riferimento è stato di 5 minuti. L'effetto sulla PAM si è protratto almeno per le prime tre ore di trattamento. La dose mediana di GIAPREZA era pari a 10 ng/kg/min dopo 30 minuti. Dei 114 responder all'ora 3, solo 2 (1,8 %) hanno

ricevuto più di 80 ng/kg/min.

La mortalità fino al giorno 28 è stata del 46 % con GIAPREZA e del 54 % con il placebo (Hazard Ratio 0,78, intervallo di confidenza al 95 % 0,57-1,07).

L'effetto di GIAPREZA sulla morbilità e sulla mortalità non è stato determinato in studi appropriati.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con GIAPREZA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipotensione nei bambini che rimangono ipotensivi nonostante la terapia con liquidi e vasopressori.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

GIAPREZA è titolato secondo l'efficacia per ogni singolo paziente. I livelli plasmatici di angiotensina II sono stati valutati al basale e all'ora 3 dell'infusione nello studio cardine di fase 3.

### Distribuzione

Non sono stati condotti studi specifici per indagare la distribuzione di GIAPREZA.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Non sono stati condotti studi specifici per indagare il metabolismo e l'escrezione di GIAPREZA. L'emivita plasmatica dell'angiotensina II somministrata per via endovenosa è inferiore a un minuto. Viene metabolizzata mediante distacco del terminale finale (a livello ammino-terminale e carbossi-terminale) in una varietà di tessuti tra cui eritrociti, plasma e molti degli organi principali (ossia intestino, rene, fegato e polmone).

### Compromissione renale

Non sono state condotte sperimentazioni per studiare la farmacocinetica dell'angiotensina II in pazienti con compromissione renale, poiché i reni non sono fra gli organi principali per il metabolismo o l'escrezione dell'angiotensina II.

### Compromissione epatica

Non sono state condotte sperimentazioni per studiare la farmacocinetica dell'angiotensina II in pazienti con compromissione epatica poiché il fegato non è fra gli organi principali per il metabolismo o l'escrezione dell'angiotensina II.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In uno studio farmacologico di sicurezza cardiovascolare in cani normotesi, GIAPREZA ha determinato un aumento della frequenza cardiaca, della resistenza vascolare sistemica, della pressione sistolica ventricolare sinistra e della pressione diastolica ventricolare sinistra e il prolungamento dell'intervallo PR.

In una somministrazione endovenosa continua di angiotensina II di 48 ore in agnelli neonati, velocità nominali di 4, 12 e 40 ng/kg/min sono state ben tollerate. Non sono stati osservati effetti avversi correlati al trattamento.



## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo

Acqua per iniezioni

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

GIAPREZA può essere co-somministrato con norepinefrina, epinefrina, vasopressina, terlipressina, dopamina e/o fenilefrina.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino integro

3 anni

#### Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente e tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso non sia usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C o a 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Flaconcino da 1 ml

Soluzione da 1 ml in un flaconcino in vetro di tipo I con ghiera in alluminio, tappo (elastomerico) e capsula di chiusura in plastica. Confezione da 1 o 10 flaconcini per scatola.

#### Flaconcino da 2 ml

Soluzione da 2 ml in un flaconcino in vetro di tipo I con ghiera in alluminio, tappo (elastomerico) e capsula di chiusura in plastica. Confezione da 1 flaconcino per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo monodose.

#### Istruzioni per la preparazione del medicinale prima della somministrazione

1. Ispezionare ciascun flaconcino per verificare la presenza di particelle prima della diluizione.
2. Diluire 1 o 2 ml di GIAPREZA in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) per ottenere una concentrazione finale di 5.000 ng/ml o 10.000 ng/ml.
3. La soluzione diluita deve essere limpida e incolore.
4. Smaltire il flaconcino ed eventuali frazioni non utilizzate del medicinale dopo l'uso.

La soluzione diluita può essere conservata a temperatura ambiente o in frigorifero. Smaltire la soluzione

preparata dopo 24 ore a temperatura ambiente o in frigorifero.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 agosto 2019

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Paesi Bassi

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

| <b>Descrizione</b>  | <b>Tempistica</b>   |
|---|---|
| <p>Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di studiare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di Giapreza nel trattamento dell'ipertensione refrattaria negli adulti con shock settico o altro shock distributivo, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti adulti con shock vasodilatatorio e associato a grave danno renale acuto che rende necessaria la terapia di sostituzione renale, al fine di fornire: (1) dati relativi all'effetto del prodotto su eventi di morbilità e perfusione d'organo con un'adeguata rappresentanza di pazienti europei; (2) rassicurazione che non vi siano effetti dannosi sulla mortalità al giorno 28; (3) ulteriori dati di sicurezza su eventi ischemici e tromboembolici associati all'uso del prodotto e per registrare l'impressione globale clinica della risposta al trattamento.</p> | <p>Presentazione dei risultati dello studio: 30 giugno 2024</p> |

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

GIAPREZA 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione  
angiotensina II

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ml contiene 2,5 mg di angiotensina II (come acetato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: mannitolo, acqua per iniezioni, idrossido di sodio, acido cloridrico.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

10 flaconcini

2,5 mg/1 ml

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Monodose

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usso endovenoso solo dopo diluizione.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad:

Dopo la diluizione, usare immediatamente.



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Eliminare le frazioni non utilizzate.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

GIAPREZA 2,5 mg/ml concentrato sterile  
angiotensina II

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso e.v. solo dopo la diluizione

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

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

**6. ALTRO**

PAION Deutschland GmbH

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### GIAPREZA 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione angiotensina II

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è GIAPREZA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere GIAPREZA
3. Come viene usato GIAPREZA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come viene conservato GIAPREZA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è GIAPREZA e a cosa serve

GIAPREZA contiene il principio attivo angiotensina II, un composto normalmente prodotto dall'organismo che restringe i vasi sanguigni, aumentando in tal modo la pressione sanguigna.

GIAPREZA viene utilizzato in un contesto di emergenza per innalzare la pressione sanguigna a livelli normali in pazienti adulti con pressione sanguigna gravemente bassa che non rispondono ai liquidi o ad altri medicinali che aumentino la pressione sanguigna.

#### 2. Cosa deve sapere prima di ricevere GIAPREZA

##### Non deve ricevere GIAPREZA:

- se è allergico all'angiotensina II o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Il medico o l'infermiere devono essere informati se una qualsiasi delle condizioni sopra descritte si applica al suo caso prima che venga usato questo medicinale.

##### Avvertenze e precauzioni

GIAPREZA è stato testato solo in soggetti con shock settico e distributivo. Non è stato testato in altri tipi di shock.

Il medico o l'infermiere devono essere informati prima che GIAPREZA venga usato se lei o qualcun altro nella sua famiglia presenta anamnesi di coaguli di sangue, poiché questo medicinale è stato associato alla formazione di coaguli di sangue. Come parte del trattamento, può ricevere un medicinale per prevenire la formazione di coaguli di sangue.

Quando le verrà somministrato per la prima volta GIAPREZA, è probabile che la sua pressione sanguigna aumenti. Lei verrà monitorato attentamente per assicurare che la sua pressione sanguigna sia al giusto livello.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se avverte un cambiamento di colore (arrossamento o

pallore), dolore, intorpidimento in uno qualsiasi degli arti o se uno qualsiasi degli arti è freddo al tatto, poiché questi segni possono indicare che un coagulo di sangue ha bloccato il flusso sanguigno in una parte del corpo.

### **Anziani**

GIAPREZA è stato testato su un numero ridotto di pazienti di età superiore a 75 anni. Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti di età superiore a 75 anni. Il medico controllerà la pressione del sangue e aggiusterà la dose secondo necessità.

### **Compromissione del fegato o dei reni**

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità del fegato o dei reni. Il medico controllerà la pressione del sangue e aggiusterà la dose secondo necessità.

### **Bambini e adolescenti**

GIAPREZA non deve essere usato nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto non è stato studiato in queste fasce di età.

### **Altri medicinali e GIAPREZA**

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono influenzare il modo in cui agisce GIAPREZA, come ad esempio:

- gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (medicinali usati per abbassare la pressione sanguigna, con principi attivi il cui nome di solito finisce in "-pril"). Gli ACE-inibitori possono aumentare l'effetto di GIAPREZA;
- i bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (medicinali usati per abbassare la pressione sanguigna, con principi attivi il cui nome di solito finisce in "-sartan") possono ridurre l'effetto di GIAPREZA.

Il medico può già averle prescritto altri medicinali usati per aumentare la pressione sanguigna. L'aggiunta di GIAPREZA a questi medicinali può rendere necessario ridurre le dosi degli altri medicinali.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno prima che le venga somministrato questo medicinale.

Le informazioni sugli effetti di GIAPREZA durante la gravidanza sono limitate. L'uso di questo medicinale durante la gravidanza deve essere evitato, se possibile. Le verrà somministrato questo medicinale solo se il possibile beneficio è superiore ai possibili rischi.

Non è noto se GIAPREZA possa essere escreto nel latte materno. Informi il medico se sta allattando con latte materno prima che le venga somministrato questo medicinale.

Non è noto se GIAPREZA possa influire sulla fertilità.

### **Sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 2,5 mg/1 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come viene usato GIAPREZA**

GIAPREZA le verrà somministrato in ospedale da un medico o un infermiere. Viene prima diluito e quindi somministrato come flebo (infusione) in una vena, erogando una dose specifica ogni minuto.

La dose dipende dal suo peso corporeo. La velocità iniziale di somministrazione raccomandata per GIAPREZA è pari a 20 nanogrammi (ng) per chilogrammo di peso corporeo al minuto. Dopo la dose iniziale, il medico aggiusterà la velocità ogni 5 minuti fino a raggiungere la pressione sanguigna di riferimento. Il medico continuerà a valutare la sua risposta e aggiusterà la dose di conseguenza fino a un massimo di 80 ng per chilogrammo al minuto durante le prime 3 ore di trattamento. La dose massima dopo le prime 3 ore sarà di 40 ng per chilogrammo al minuto.

GIAPREZA verrà somministrato alla dose più bassa che la aiuti a raggiungere o mantenere la pressione sanguigna. Al fine di ridurre al minimo il rischio di effetti indesiderati con questo medicinale, la somministrazione di GIAPREZA verrà interrotta non appena le sue condizioni migliorino.

#### **Se riceve più GIAPREZA di quanto deve**

GIAPREZA sarà somministrato da un medico o da un infermiere; pertanto è improbabile che riceva una dose errata. Tuttavia, se avverte effetti indesiderati o pensa di aver ricevuto una quantità eccessiva di GIAPREZA, informi immediatamente il medico o l'infermiere. Se ha ricevuto una quantità eccessiva di GIAPREZA, può avere una pressione del sangue elevata. In questo caso, il personale dell'ospedale monitorerà i suoi parametri vitali e le verranno fornite cure di supporto.

#### **Interruzione del trattamento con GIAPREZA**

Il medico ridurrà gradualmente la quantità di GIAPREZA che le viene somministrata nel tempo una volta che la pressione sanguigna sia aumentata raggiungendo livelli appropriati. Se la somministrazione di GIAPREZA viene interrotta improvvisamente o troppo presto, può verificarsi una diminuzione della pressione sanguigna o un peggioramento delle sue condizioni.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Contatti il medico immediatamente se si presentano:**

- dolore, arrossamento o colorazione pallida, gonfiore o freddezza al tatto della pelle o degli arti, poiché questi possono essere sintomi di un coagulo di sangue in una delle vene. Questi coaguli possono viaggiare attraverso i vasi sanguigni fino ai polmoni causando dolore toracico e difficoltà di respirazione. Se nota uno di questi sintomi, consulti immediatamente un medico. Questi tipi di sintomi si verificano in più di 1 paziente su 10. Anche se non tutti questi sintomi portano a complicazioni potenzialmente letali, informi il medico immediatamente.

Altri effetti indesiderati sono:

effetti indesiderati **molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- pressione sanguigna troppo elevata

effetti indesiderati **comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- battito cardiaco accelerato
- cattiva circolazione in mani, piedi o altre zone del corpo, che può essere grave e causare danni ai tessuti.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare GIAPREZA**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "EXP" e "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente. La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata

dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente e tra 2 °C e 8 °C.

Non usare se si notano segni di danni visibili o alterazione del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene GIAPREZA

- Il principio attivo è acetato di angiotensina II. Ogni ml contiene acetato di angiotensina II equivalente a 2,5 mg di angiotensina II.
  - Un flaconcino da 1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 2,5 mg di angiotensina II.
  - Un flaconcino da 2 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 5 mg di angiotensina II.
- Gli altri componenti sono mannitolo e acqua per preparazioni iniettabili aggiustati con idrossido di sodio e/o acido cloridrico (vedere paragrafo 2 alla voce "Sodio").

### Descrizione dell'aspetto di GIAPREZA e contenuto della confezione

GIAPREZA si presenta come concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile). La soluzione è limpida, incolore e priva di particelle visibili.

GIAPREZA viene fornito in una scatola come flaconcino monouso da 1 ml, 10 x 1 ml o da 2 ml. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

### Produttore

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Paesi Bassi

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Posologia e modo di somministrazione

GIAPREZA deve essere prescritto da un medico esperto nel trattamento dello shock ed è destinato all'uso in ambito acuto e ospedaliero.

GIAPREZA deve essere somministrato solo mediante infusione endovenosa continua sotto attento monitoraggio dell'emodinamica e della perfusione degli organi terminali.



### Istruzioni per la diluizione

1. Ispezionare ciascun flaconcino per verificare la presenza di particelle prima della diluizione.
2. Diluire 1 o 2 ml di GIAPREZA in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) per ottenere una concentrazione finale di 5.000 ng/ml o 10.000 ng/ml.
3. La soluzione diluita deve essere limpida e incolore.
4. Smaltire il flaconcino ed eventuali frazioni non utilizzate del medicinale dopo l'uso.

La soluzione diluita può essere conservata a temperatura ambiente o in frigorifero. Smaltire la soluzione preparata dopo 24 ore a temperatura ambiente o in frigorifero.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### Somministrazione

Quando si inizia il trattamento con GIAPREZA, è importante monitorare attentamente la risposta della pressione sanguigna e aggiustare la dose di conseguenza.

Una volta instaurata l'infusione, la dose può essere titolata ogni 5 minuti con incrementi fino a 15 ng/kg al minuto, secondo necessità, in funzione delle condizioni del paziente e della pressione arteriosa media di riferimento. Circa un paziente su quattro ha manifestato ipertensione transitoria con la dose iniziale di 20 ng/kg al minuto di angiotensina II nelle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 4.8), con conseguente necessità di riduzione della dose. Per i pazienti in condizioni critiche, la consueta pressione arteriosa media desiderata è 65 – 75 mmHg. Non superare 80 ng/kg al minuto durante le prime 3 ore di trattamento. Le dosi di mantenimento non devono essere superiori a 40 ng/kg al minuto. Possono essere utilizzate dosi basse fino a un minimo di 1,25 ng/kg al minuto.

È importante somministrare GIAPREZA alla dose compatibile più bassa per raggiungere o mantenere una pressione arteriosa e una perfusione tissutale adeguate (vedere paragrafo 4.4). La durata mediana del trattamento nelle sperimentazioni cliniche è stata di 48 ore (intervallo: da 3,5 a 168 ore).

Al fine di ridurre al minimo il rischio di eventi avversi derivati da vasocostrizione prolungata, il trattamento con GIAPREZA deve essere interrotto una volta che lo shock sottostante sia sufficientemente migliorato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Ridurre la titolazione con decrementi gradualmente fino a 15 ng/kg al minuto, secondo necessità, in base alla pressione sanguigna, al fine di evitare ipotensione causata da una brusca interruzione (vedere paragrafo 4.4).

### Precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Diluire prima dell'uso. Somministrare come soluzione diluita.