

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Giapreza 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder angiotensin-II-acetat tilsvarende 2,5 mg angiotensin-II.

Ett hetteglass med 1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 2,5 mg angiotensin-II.

Ett hetteglass med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 5 mg angiotensin-II.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar og fargeløs oppløsning.

pH: 5,0 til 6,0

Osmolalitet: 130 til 170 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Giapreza er indisert for behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Giapreza skal forskrives av en lege som har erfaring i behandling av sjokk og er tilsiktet bruk i akutsituasjoner og på sykehus.

Dosering

Den anbefalte startdosen av Giapreza er 20 nanogram (ng)/kg per minutt via kontinuerlig intravenøs infusjon.

Ved oppstart, er det viktig å overvåke blodtrykkresponsen nøye og justere dosen tilsvarende. Samtidig venøs tromboemboli (VTE) profylakse bør brukes med mindre det er kontraindisert under behandling med Giapreza (se pkt. 4.4).

Når en infusjon er startet, kan dosen titreres så ofte som hvert 5. minutt i intervaller på opptil 15 ng/kg per minutt. Dette gjøres etter behov, avhengig av pasientens tilstand og middelarterietrykket (MAP) man ønsker å oppnå. Rundt én av fire pasienter fikk forbigående hypertensjon med en startdose 20 ng/kg per minutt av angiotensin-II i kliniske studier (se pkt. 4.8) og hadde behov for nedtitrering av dosen. For kritisk syke pasienter ønsker man normalt å oppnå et middelarterietrykk (MAP) på 65-75 mmHg. Dosering skal ikke overstige 80 ng/kg per minutt i løpet av de første 3 timene av behandlingen. Vedlikeholdsdoser skal ikke overstige 40 ng/kg per minutt. Doser så lave som 1,25 ng/kg per minutt kan brukes.

Det er viktig å administrere Giapreza ved den lavest mulige dosen som oppnår eller opprettholder et adekvat arterielt blodtrykk og vevsperfusjon (se pkt. 4.4). Median varighet av behandling i kliniske studier var 48 timer (spredning: 3,5 til 168 timer).

For å minimere risikoen for bivirkninger som oppstår på grunn av lengre tids vasokonstriksjon bør behandlingen med Giapreza seponeres med en gang den underliggende sjokktilstanden har bedret seg tilstrekkelig. Titrer ned dosen gradvis i intervaller på opptil 15 ng/kg per minutt, etter behov, basert på blodtrykk. Dette for å unngå hypotensjon på grunn av for rask nedtrapping (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det foreligger begrenset mengde data om Giaprezas effekt og sikkerhet for pasienter > 75 år. Ingen spesiell dosejustering er påkrevd for pasienter over 75 år. Som for andre aldersgrupper er det viktig å overvåke blodtrykkresponsen nøye og justere dosen deretter.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen spesiell dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 5.2). Som for andre pasientpopulasjoner er det viktig å overvåke blodtrykkresponsen nøye og justere dosen deretter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Giapreza hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data..

Administrasjonsmåte

Giapreza skal kun administreres som en kontinuerlig intravenøs infusjon under nøye overvåking av hemodynamikk og perfusjon av målorgan(er).

Kun til intravenøs bruk etter fortynning. Det anbefales at Giapreza administreres via et sentralt venekateter.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Den kliniske erfaringen med Giapreza er begrenset til septisk eller andre typer distributive sjokk. Bruk av Giapreza anbefales ikke for andre typer sjokk (f.eks.: kardiogent sjokk, osv.), fordi pasienter med ikke-distributive sjokk ble ekskludert fra kliniske studier (se pkt. 5.1).

Tromboemboliske hendelser

Tromboemboliske hendelser er rapportert ved bruk av angiotensin-II i kliniske studier. Den største ubalansen sammenlignet med placebo ble registrert for venøs tromboembolisme (6,1 % vs. 0 %) (se pkt. 4.8). Samtidig profylakse mot venøs tromboembolisme (VTE) skal brukes, med mindre dette er kontraindisert under behandling med Giapreza. Ikke-farmakologisk VTE-profylakse kan vurderes når farmakologisk profylakse er kontraindisert.

Perifer iskemi

Perifer iskemi er rapportert ved bruk av angiotensin-II (se pkt. 4.8). Det er viktig å administrere Giapreza ved lavest mulig dose som oppnår eller opprettholder et adekvat middelarterietrykk (MAP) og vevsperfusjon.

Nedtrapping av behandling

Giapreza skal seponeres gradvis. Ved for rask nedtrapping eller for tidlig seponering kan pasienter oppleve hypotensjon eller forverring av sjokktilstandens underliggende diagnose (se pkt. 4.2).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 mg/ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Ingen *in vitro* -metabolismestudier har blitt utført med Giapreza.

Pasienter som nylig har fått angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere), kan være mer sensitive overfor Giaprezas effekt og ha økt respons. Pasienter som nylig har fått angiotensin-II-reseptorblokkere (ARB-er) kan være mindre sensitive overfor Giaprezas effekt og ha nedsatt respons.

Samtidig administrasjon av Giapreza og andre vasopressorer kan ha en tilleggseffekt på middelarterietrykket (MAP). Samtidig bruk av Giapreza kan føre til at det er nødvendig å redusere dosene av andre vasopressorer (f.eks. adrenerge eller dopaminerge midler).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data om bruk av angiotensin-II hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Bruk under graviditet må unngås, hvis mulig. Den potensielle fordelene for pasienten må vurderes mot mulige risikoer for fosteret.

Amming

Det er ukjent om angiotensin-II eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Giapreza.

Fertilitet

Det er ingen data tilgjengelig om potensielle effekter på menneskers fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som beskrives i dette punktet ble identifisert i den pivotale kliniske utprøvingen (N=163 behandlet med Giapreza). De hyppigst rapporterte bivirkningene i Giapreza kontra placebo-gruppen er henholdsvis tromboemboliske hendelser (12,9 % vs. 5,1 %) og forbigående hypertensjon (22,7 % vs 1,9 %).

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en oversikt over de bivirkningene som er registrert i kliniske utprøvinger i den samlede sikkerhetspopulasjonen behandlet med Giapreza, klassifisert etter MedDRA organklasser og hyppighet. Frekvensgruppene defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 1: Frekvens av bivirkninger

MedDRA organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige
Hjertesykdommer		Takykardi
Karsykdommer	Tromboemboliske hendelser ^a Forbigående hypertensjon ^b	Perifer iskemi

^a Grupperte bivirkninger som inkluderer arterielle og venøse trombotiske hendelser

^b Definert som økning i middelarterietrykket (MAP) > 100 mmHg

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forbigående hypertensjon

Totalt 37 pasienter (23 %) fikk forbigående hypertensjon med startdosen av angiotensin-II på 20 ng/kg/min. Forbigående hypertensjon kan raskt reduseres ved å titrere ned dosen (se pkt. 4.2.).

Tromboemboliske hendelser

Flere pasienter i Giapreza-gruppen hadde venøse og arterielle tromboemboliske hendelser sammenlignet med placebo-gruppen i fase 3 studien ATHOS-3 (21 [12,9 %] vs. 8 [5,1 %]). Den største forskjellen mellom gruppene var tilfeller relatert til venøs tromboembolisme (henholdsvis 10 [6,1 %] vs. 0 [0 %]). Av disse var det 7 tilfeller relatert til dyp venetrombose. To (1,2 %) pasienter i Giapreza-gruppen hadde en dødelig tromboembolisk hendelse sammenlignet med ingen pasienter i placebo-gruppen. Samtidig profylaktisk behandling mot venøs tromboembolisme skal brukes, med mindre dette er kontraindisert under behandling med Giapreza (se pkt. 4.4).

Perifer iskemi

Flere pasienter hadde perifer iskemi i Giapreza-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen (7 [4,3 %] vs. 4 [2,5 %]). Av disse ble 5 tilfeller (3,1 %) i Giapreza-gruppen og 3 (1,9 %) tilfeller i placebo-gruppen vurdert som alvorlige. Én pasient i hver gruppe avsluttet behandlingen på grunn av dette. Perifer iskemi kan være en følge av Giaprezas virkningsmekanisme. Det er viktig å administrere Giapreza i den lavest mulige dosen som oppnår eller opprettholder et adekvat middelarterietrykk og vevsperfusjon. For å minimere bivirkninger som oppstår på grunn av lengre tids vasokonstriksjon bør behandlingen med Giapreza nedtrappes så snart det underliggende sjokket har bedret seg tilstrekkelig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**.

4.9 Overdosering

Overdosering kan føre til alvorlig hypertensjon. Nedtitrering av behandlingen, nøye observasjon og oppstart av hensiktsmessige støttetiltak er den indiserte behandlingen ved overdosering av angiotensin-II. Hypertensive effekter forventes å være kortvarige fordi halveringstiden til angiotensin-II er mindre enn ett minutt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Angiotensin-II øker blodtrykket ved vasokonstriksjon; økt frigivelse av aldosteron via direkte virkning av angiotensin-II på karveggen medieres ved binding til den G-protein-koblede angiotensin-II reseptortypen 1 på vaskulære glatte muskelceller som stimulerer Ca^{2+} /kalmodulin-avhengig fosforylering av myosin og fører til kontraksjon av glatt muskulatur.

For å oppnå effekt titreres Giapreza individuelt for hver enkelt pasient. I ATHOS-3-studien var median tid for å øke blodtrykket rundt 5 minutter. Effekten på blodtrykket vedvarer i minst de første tre timene med kontinuerlig intravenøs infusjon. På grunn av angiotensin II sin korte halveringstid (mindre enn ett minutt) kan umiddelbar seponering av angiotensin II føre til tilbakefall av hypotensjon (se pkt. 4.4). Når den underliggende sjokktilstanden er tilstrekkelig bedret, anbefales det at dosen titreres ned ved gradvise intervaller på opptil 15 ng/kg per minutt, etter behov, basert på blodtrykk (se pkt. 4.2 og 4.4).

Klinisk effekt og sikkerhet

ATHOS-3 («angiotensin-II for the Treatment of High-Output Shock») var en randomisert, placebo-kontrollert, dobbelblindet, internasjonal, multisenter, sikkerhet- og effekt fase 3-utprøving som ble gjennomført på flere studiesentre. 321 voksne pasienter med septisk eller andre former for distributivt sjokk som forble hypotensive til tross for behandling med væske og vasopressorer ble tilfeldig fordelt 1:1 på Giapreza eller placebo. Doser av Giapreza eller placebo ble titrert til et middelarteriestrykk (MAP) på ≥ 75 mmHg i løpet av de første 3 timene med behandling. Samtidig ble doser av andre vasopressorer opprettholdt. Fra 3. til 48. time ble Giapreza eller placebo titrert for å opprettholde et MAP mellom 65 og 70 mmHg, samtidig som doser av andre vasopressorer ble redusert.

For å kunne delta i utprøvingen måtte pasienter ha kliniske symptomer på sjokk med høyt hjerteminuttvolum, definert som en hjerteindeks $> 2,3$ l/min/m² eller total sentralvenøs oksygenmetning > 70 % med sentralt venetrykk (CVP) > 8 mmHg. Pasientene måtte også ha katekolamin-refraktær hypotensjon (CRH), definert som behov for total dose med vasodepressor på $> 0,2$ mikrogram/kg/min i 6 til 48 timer for å opprettholde et middelarteriestrykk (MAP) mellom 55- 70 mmHg. Pasientene måtte ha mottatt minst 25 ml/kg krystallloid eller kolloid-ekvivalent i løpet av den siste 24-timersperioden og være adekvat væskeresuscitert, etter den behandlende forskerens mening.

Av de 321 pasientene som ble behandlet i fase 3-utprøvingen var 195 pasienter menn (60,7 %), 257 (80 %) pasienter var av europeisk avstamning med hvit hudfarge, 33 (10 %) var av afrikansk avstamning med mørk hudfarge og 31 (10 %) tilhørte andre etniske grupper. Median alder var 64 år (spredning: 22-89 år). Pasienter som trengte høye doser steroider, pasienter med en historikk med astma eller bronkospasmer som ikke hadde mekanisk pustestøtte og pasienter med Raynauds syndrom ble ekskludert fra studien. Pasienter med aktiv blødning, mesenteriell iskemi, leversvikt og en MELD-skår på ≥ 30 , CV SOFA-skår ≤ 3 og pasienter med store brannskader ble også utelukket. 91 % av pasientene inkludert i studien hadde septisk sjokk, resten av pasientene inkludert hadde andre former for distributivt sjokk, som f.eks. nevrogen sjokk. Pasienter med kardiogen sjokk ble utelukket (se pkt. 4.4).

På tidspunktet da studielegemidlet ble administrert fikk 97 % av studiesubjektene noradrenalin, 67 % vasopressin, 15 % fenylefrin, 13 % adrenalin og 2 % dopamin. 83 % av pasientene i studien hadde fått to eller flere vasopressorer og 47 % hadde fått tre eller flere vasopressorer før administrasjon av studielegemidlet. Pasienter stod nødvendigvis ikke på maksimale doser av andre vasopressorer da de ble randomisert. Av de 321 pasientene fikk 227 (71%) en noradrenalin-ekvivalent dose (NED) $< 0,5$ mikrogram/kg/min ved baseline, 73 pasienter (23 %) fikk NED $\geq 0,5$ to < 1 mikrogram/kg/min ved baseline og 21 (6 %) pasienter fikk høye doser vasopressorer (NED $\geq 1,0$ mikrogram/kg/min). Effekten av Giapreza når det gis i tillegg til maksimale doser av andre vasopressorer er ikke kjent.

Det primære endepunktet var prosentandelen pasienter i studien som oppnådde enten en MAP ≥ 75 mmHg eller en ≥ 10 mmHg økning i MAP uten en økning i baseline vasopressorterapi etter 3 timer.

Det primære endepunktet ble oppnådd av 70 % av pasientene som var randomisert til Giapreza sammenlignet av 23 % av placebo-studiedeltakerne; $p < 0,0001$ (en behandlingseffekt på 47 %). Behandlingseffekten var konsistent hos pasienter med høyrisiko-kriterier som lav baseline-MAP eller APACHE II-skår, som var stratifikasjonsvariabler (Tabell 2).

Tabell 2: Primære effektendepunkter: MAP-respons etter 3 timer (mITT-populasjon og undergrupper)

Undergruppe	Placebo responsfrekvens	Giapreza responsfrekvens
Alle pasienter	37/158 pasienter 23 %	114/163 pasienter 70 %
Baseline MAP < 65 mmHg	10/50 pasienter 20 %	28/52 pasienter 54 %
Baseline APACHE II > 30	17/65 pasienter 26 %	38/58 pasienter 66 %

mITT=modifisert «intent-to-treat»-populasjon

I gruppen som ble behandlet med Giapreza var median tid før pasientene i studien nådde MAP-målendepunktet 5 minutter. Effekten på MAP ble opprettholdt i minst de tre første timene av behandlingen. Median dose av Giapreza var 10 ng/kg/min ved 30 minutter. Ved 3. time fikk kun 2 av de 114 respondentene (1,8 %) mer enn 80 ng/kg/min.

Dødeligheten på slutten av dag 28 var 46 % med Giapreza og 54 % med placebo (risikofrekvens 0,78; 95 % konfidensintervall 0,57 – 1,07).

Effekten av Giapreza på morbiditet og mortalitet er ikke fastlagt i egnede studier.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Giapreza i en eller flere undergrupper av den pедиатriske populasjonen om behandling av hypotensjon hos barn som forblir hypotensive til tross for væske- og vasopressorbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Giapreza titreres til effekt for hver individuell pasient. Plasmanivåer av angiotensin-II ble evaluert ved baseline og etter 3 timer med infusjon i den pivotale fase 3-utprøvingen.

Distribusjon

Det er ikke gjennomført noen spesifikke studier for å undersøke distribusjonen av Giapreza.

Biotransformasjon og eliminasjon

Det er ikke gjennomført noen spesifikke studier for å undersøke metabolisme og utskilling av Giapreza. Plasma-halveringstiden til angiotensin-II som administreres intravenøst er mindre enn ett minutt. Det metaboliseres ved spalting av endeterminalen (ved både amino- og karboksyl-termini) i flere typer vev, blant annet erytrocytter, plasma og mange av de viktigste organene (dvs. tarmer, nyrer, lever og lunger).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke gjennomført noen studier for å undersøke farmakinetikken til angiotensin-II hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon siden nyrene ikke er viktige organer for metabolisme eller utskilling av angiotensin-II.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke gjennomført noen studier for å undersøke farmakokinetikken til angiotensin-II hos pasienter med nedsatt leverfunksjon siden leveren ikke er et viktig organ for metabolisme eller utskilling av angiotensin-II.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en legemiddelstudie om kardiovaskulær sikkerhet hos normotensive hunder førte Giapreza til økt

hjerterefrekvens, systemisk vaskulær motstand, venstre ventrikulært systolisk trykk og venstre ventrikulært diastolisk trykk og forlenget PR-intervall.

Ved en 48-timers kontinuerlig intravenøs administrering av angiotensin-II til nyfødte lam ble de nominelle dosene på 4, 12 og 40 ng/kg/min godt tolerert. Det ble ikke observert noen behandlingsrelaterte bivirkninger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Mannitol
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt påvist i minst 24 timer ved romtemperatur og 2 °C - 8 °C fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Av mikrobiologiske hensyn skal legemiddelet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og forhold før og under bruk. Dette bør vanligvis ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C eller 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml hetteglass

1 ml oppløsning i et type I-hetteglass med forsegling av aluminium, propp (elastomerisk) og hette av plast. Hver pakning inneholder 1 eller 10 hetteglass.

2 ml hetteglass

2 ml oppløsning i et type I-hetteglass med forsegling av aluminium, propp (elastomerisk) og hette av plast. Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Instruksjoner om forberedelse av legemidlet før administrering

1. Kontroller hvert hetteglass for partikler før fortynning.

2. Fortynn 1 eller 2 ml Giapreza med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 5000 ng/ml eller 10 000 ng/ml.
3. Den fortynnete oppløsningen skal være klar og fargeløs.
4. Destruer hetteglasset og eventuelle ubrukte deler av legemidlet etter bruk.

Tabell 3: Tilberedelse av fortynnet oppløsning

Væskerestriksjon?	Styrke, hetteglass	Mengde som skal tas ut av hetteglasset (ml)	Infusjonsposens volum (ml)	Sluttkonsentrasjon (ng/ml)
Nei	2,5 mg/ml	1	500	5000
Ja	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Fortynnet oppløsning kan oppbevares ved romtemperatur eller i kjøleskap. Avhend forberedt oppløsning etter 24 timer ved romtemperatur eller i kjøleskap.

Giapreza kan gis samtidig med noradrenalin, adrenalin, vasopressin, terlipressin, dopamin og/eller fenylefrin.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 2019
Dato for siste fornyelse: 16. mai 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c (7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For å ytterligere undersøke effekten og sikkerheten til Giapreza ved behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre distributive sjokk, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende resultatene av en randomisert, dobbeltblind placebokontrollert multisenterstudie hos voksne pasienter med vasodilatorisk sjokk og assosiert alvorlig akutt nyreskade som krever nyreerstattende behandling for å gi: (1) data om effekten av legemiddelet på morbiditetshendelser og organperfusjon med tilstrekkelig representasjon av europeiske pasienter, (2) forsikring om at det ikke er noen skadelig effekt på dødeligheten på dag 28, (3) ytterligere sikkerhetsdata om iskemiske og tromboemboliske hendelser assosiert med bruk av legemiddelet og å registrere klinisk globalt inntrykk av respons på behandlingen.	Innlevering av studieresultater: 30. juni 2024

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Giapreza 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
angiotensin-II

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid, saltsyre.
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

10 hetteglass

2,5 mg/1 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

En ose

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til intravenøs bruk etter fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Må brukes umiddelbart etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Destruer ubrukte deler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Giapreza 2,5 mg/ml sterilt konsentrat
angiotensin-II

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til i.v. bruk etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Giapreza 2,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning angiotensin-II

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Giapreza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Giapreza
3. Hvordan du bruker Giapreza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Giapreza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Giapreza er og hva det brukes mot

Giapreza inneholder virkestoffet angiotensin-II, en forbindelse som normalt produseres i kroppen. Det får blodkarene til å trekke seg sammen og bli smalere og øker dermed blodtrykket.

Giapreza brukes i akutsituasjoner for å øke blodtrykket til normale nivåer hos voksne pasienter med kritisk lavt blodtrykk der væske eller andre legemidler som øker blodtrykket ikke gir noen virkning.

2. Hva du må vite før du bruker Giapreza

Du må ikke gis Giapreza:

- dersom du er allergisk overfor angiotensin-II eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt. 6).

Snakk med lege eller sykepleier dersom dette gjelder for deg før du får dette legemidlet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Giapreza er kun blitt gitt til pasienter med septisk eller distributivt sjokk. Det er ikke blitt brukt for andre typer sjokk.

Dette legemidlet kan føre til at det dannes blodpropper. Som del av behandlingen din vil du få legemidler som forhindrer dannelsen av blodpropper med mindre legen din anser det som ikke hensiktsmessig.

Ved oppstart av behandling med Giapreza forventes det at blodtrykket ditt vil stige. Du vil bli nøye overvåket for å sikre at blodtrykket ditt holder seg på riktig nivå.

Du må informere lege eller sykepleier øyeblikkelig hvis du opplever at du endrer hudfarge (blir rød eller blek), får smerter, nummenhet i armer og ben, eller om armer eller ben føles kalde å ta på. Dette kan være tegn på at en blodpropp forhindrer tilstrømningen av blod til en del av kroppen.

Barn og ungdom

Giapreza skal ikke brukes til barn eller unge under 18 år fordi det ikke er gjennomført studier med disse aldersgruppene.

Andre legemidler og Giapreza

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Flere legemidler kan påvirke måten Giapreza virker på, blant annet:

- Angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) som enalapril, (legemidler som brukes til å senke blodtrykket) kan øke virkningen av Giapreza.
- Angiotensin-II-reseptorblokkere som candesartan (legemidler som brukes til å senke blodtrykket) kan redusere virkningen av Giapreza.

Legen din kan allerede ha gitt deg andre legemidler for å øke blodtrykket. Hvis Giapreza skal brukes sammen med disse legemidlene, er det mulig at dosene av de andre legemidlene må reduseres.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er begrenset informasjon om virkningene til Giapreza under graviditet. Hvis mulig, skal det unngås å bruke dette legemidlet under graviditet. Legen din vil gi deg dette legemidlet kun dersom de mulige fordelene er større enn de mulige risikoene.

Det er ikke kjent om Giapreza kan overføres til morsmelk. Snakk med legen din om at du ammer før du får dette legemidlet.

Amming bør avbrytes under behandlingen.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 2,5 mg/1 ml, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Giapreza

Giapreza vil bli gitt til deg på et sykehus av en lege eller en sykepleier. Det blir først fortynnet og deretter gitt som drypp (infusjon) i en åre, og du vil få en bestemt dose hvert minutt.

Denne dosen avhenger av kroppsvekten din. Den anbefalte startdosen av Giapreza er 20 nanogram (ng) per kilo kroppsvekt per minutt. Etter denne startdosen vil legen din justere dosen så ofte som hvert 5. minutt, til du oppnår ønsket blodtrykk. Legen din vil fortsette å vurdere responsen din og vil justere dosen deretter, opptil 80 nanogram per kilo hvert minutt i løpet av de 3 første timene du behandles. Den maksimale dosen etter de første 3 timene vil være 40 nanogram per kilo per minutt.

Du vil få Giapreza i den laveste dosen som er nødvendig for at du skal oppnå eller opprettholde ønsket blodtrykk. For å minimere risikoen for bivirkninger av dette legemidlet, vil dosen av Giapreza bli trappet ned så snart tilstanden din bedrer seg.

Eldre

Kun et lite antall pasienter eldre enn 75 år har blitt gitt Giapreza. Det er ikke behov for justering av doser for pasienter som er eldre enn 75 år. Legen vil overvåke blodtrykket ditt og justere dosen etter behov.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Det er ikke behov for justering av doser for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Legen vil overvåke blodtrykket ditt og justere dosen etter behov.

Dersom du tar for mye av Giapreza

Giapreza vil bli gitt deg av en lege eller en sykepleier, så det er lite sannsynlig at du vil få feil dose. Får du

imidlertid bivirkninger eller tror du har fått for mye Giapreza, skal du informere legen eller sykepleieren øyeblikkelig. Du kan få høyt blodtrykk hvis du har fått for mye Giapreza. Hvis dette skjer, vil helsepersonell på sykehuset overvåke de livsviktige funksjonene dine og du vil få støttende behandling.

Avslutning av behandling med Giapreza

Legen din vil gradvis redusere den mengden Giapreza du får over tid når blodtrykket ditt er økt til ønsket nivå. Hvis behandlingen med Giapreza avsluttes for brått eller for tidlig, kan du få en reduksjon i blodtrykket ditt eller tilstanden din kan forverre seg.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen din øyeblikkelig hvis du opplever:

- Smerter, rødlig eller blek farge eller hevelse i hud eller armer og ben eller at hud eller armer og ben føles kald(e) å ta på. Dette kan være symptomer på en blodpropp.. Disse blodproppene kan bevege seg i blodårene og videre til lungene, der de kan føre til smerter i brystet og pustevansker. Opplever du noen av disse symptomene, skal du informere en lege eller sykepleier øyeblikkelig. Disse symptomene forekommer hos flere enn 1 av 10 pasienter. Selv om ikke alle disse symptomene er tegn på livstruende komplikasjoner, er det viktig å informere lege eller sykepleier omgående.

Andre mulige bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- For høyt blodtrykk

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Rask hjerterytme
- Dårlig blodomløp i hender, føtter og andre områder på kroppen. Dette kan være alvorlig og føre til skade på vev.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Giapreza skal oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter "EXP".

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Den fortynnede oppløsningen skal brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk holdbarhet i bruk har blitt påvist i 24 timer ved romtemperatur og ved 2 °C–8 °C).

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlig skade eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Giapreza

- Virkestoffet er angiotensin-II-acetat. Hver ml konsentrat inneholder angiotensin-II-acetat tilsvarende 2,5 mg angiotensin-II.
 - Ett hetteglass med 1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 2,5 mg angiotensin-II.
 - Ett hetteglass med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 5 mg angiotensin-II.
- Andre innholdsstoffer er mannitol og vann til injeksjonsvæsker, justert med natriumhydroksid og/eller saltsyre (se avsnitt 2 under "Natrium").

Hvordan Giapreza ser ut og innholdet i pakningen

Giapreza 2,5 mg/ml kommer som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, (sterilt konsentrat). Oppløsningen er klar og fargeløs og inneholder ingen synlige partikler.

Giapreza leveres i eske som inneholder enten 1 x 1 ml, 10 x 1 ml eller 1 x 2 ml hetteglass til engangsbruk. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Tilvirker

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien Viartis Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	Luxembourg/Luxemburg PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Magyarország PAION Pharma GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	Malta PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Nederland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Eesti PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Norge PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
Ελλάδα Viartis Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	Österreich PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dosering og administrasjonsmåte

Kun til intravenøs bruk etter fortynning. Giapreza anbefales å administreres via en sentral venelinje.

Giapreza skal kun administreres som en kontinuerlig intravenøs infusjon under nøye overvåking av hemodynamikk og perfusjon av målorgan(er).

Instrukser om fortynning

1. Kontroller hvert hetteglass for partikler før fortynning.
2. Fortynn 1 eller 2 ml Giapreza med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å oppnå en endelig konsentrasjon på 5000 ng/ml eller 10 000 ng/ml.
3. Den fortynnete oppløsningen skal være klar og fargeløs.
4. Destruer hetteglasset og eventuelle ubrukte deler av legemidlet etter bruk.

Tabell 1: Tilberedelse av fortynnet oppløsning

Væskerestriksjon?	Styrke, hetteglass	Mengde som skal tas ut av hetteglasset (ml)	Infusjonsposens volum (ml)	Sluttkonsentrasjon (ng/ml)
Nei	2,5 mg/ml	1	500	5000
Ja	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Administrasjon

Ved oppstart av behandling med Giapreza, er det viktig å overvåke blodtrykkresponsen nøye og justere dosen tilsvarende.

Når en infusjon er startet, kan dosen titreres så ofte som hvert 5. minutt i intervaller på opptil 15 ng/kg per minutt, etter behov, avhengig av pasientens tilstand og middelarterietrykket (MAP) man ønsker å oppnå. I de kliniske studiene fikk ca. én av fire pasienter forbigående hypertensjon med en startdose angiotensin-II 20 ng/kg/min, og dosen måtte derfor titreres ned. For kritisk syke pasienter ønsker man normalt å oppnå et middelarterietrykk (MAP) på 65–75 mmHg. I løpet av de første tre timene av behandlingen skal man ikke overstige 80 ng/kg per minutt. Vedlikeholdsdoser skal ikke overgå 40 ng/kg per minutt. Doser så lave som 1,25 ng/kg per minutt kan brukes.

Det er viktig å administrere Giapreza ved den laveste mulige dosen som oppnår eller opprettholder et adekvat arterielt blodtrykk og vevsperfusjon. Median varighet av behandling i kliniske studier var 48 timer (variasjon: 3,5 til 168 timer).

For å minimere risikoen for bivirkninger som oppstår på grunn av lengre tids vasokonstriksjon bør behandlingen med Giapreza seponeres med en gang den underliggende sjokktilstanden har bedret seg tilstrekkelig. Titrer ned dosen gradvis i intervaller på opptil 15 ng/kg per minutt, etter behov, basert på blodtrykk. Dette for å unngå hypotensjon på grunn av for rask nedtrapping.

Oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal fortynnes før bruk. Administreres som fortynnet oppløsning. Fortynnet oppløsning kan oppbevares ved romtemperatur eller i kjøleskap. Destruer tilberedt oppløsning etter 24 timer ved romtemperatur eller i kjøleskap.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.