

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Giapreza 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém acetato de angiotensina II equivalente a 2,5 mg de angiotensina II.

Um frasco para injetáveis de 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 2,5 mg de angiotensina II.

Um frasco para injetáveis de 2 ml de concentrado para solução para perfusão contém 5 mg de angiotensina II.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução transparente e incolor.

pH: 5,0 a 6,0

Osmolalidade: 130 a 170 mOsm/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Giapreza é indicado no tratamento da hipotensão refratária em adultos com choque séptico ou outro choque distributivo, que permaneçam hipotensos apesar de uma restituição adequada do volume e aplicação de catecolaminas e outras terapêuticas vasopressoras disponíveis (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Giapreza deve ser prescrito por um médico com experiência no tratamento do choque e destina-se a ser utilizado em situações agudas e em meio hospitalar.

Posologia

A dose inicial recomendada de Giapreza é de 20 nanogramas (ng)/kg por minuto, por perfusão intravenosa contínua.

Quando se inicia o tratamento, é importante monitorizar atentamente a resposta da pressão arterial e ajustar a dose em conformidade. Durante o tratamento com Giapreza, deve ser utilizada profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) concomitante, a menos que seja contraindicada (ver secção 4.4).

Uma vez estabelecida a perfusão, a dose pode ser titulada, no máximo, de cinco em cinco minutos em intervalos de até 15 ng/kg por minuto, conforme necessário, dependendo da condição do doente e da pressão arterial média alvo. Em ensaios clínicos, cerca de um em cada quatro doentes apresentou hipertensão transitória com a dose inicial de 20 ng/kg de angiotensina II por minuto (ver secção 4.8), necessitando assim de redução da dose. Para doentes em estado grave, a pressão arterial média alvo habitual é de 65–75 mmHg. Não se deve exceder os 80 ng/kg por minuto durante as primeiras 3 horas de tratamento. As doses de

manutenção não devem exceder os 40 ng/kg por minuto. Podem ser utilizadas doses mínimas de 1,25 ng/kg por minuto.

É importante administrar Giapreza na dose compatível mais baixa para atingir ou manter uma pressão arterial e uma perfusão tecidual adequadas (ver secção 4.4). A duração mediana do tratamento em ensaios clínicos foi de 48 horas (intervalo: 3,5 a 168 horas).

A fim de minimizar o risco de acontecimentos adversos resultantes da vasoconstrição prolongada, o tratamento com Giapreza deve ser interrompido assim que o choque subjacente melhore o suficiente. Reduza a dose com diminuições graduais de até 15 ng/kg por minuto, conforme necessário, com base na pressão arterial, de modo a evitar a ocorrência de hipotensão devido a uma interrupção abrupta (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

Existem dados limitados sobre a eficácia e segurança de Giapreza em doentes com mais de 75 anos de idade. Não é necessário um ajuste especial da dose em doentes com mais de 75 anos. Tal como para outros grupos etários, é importante monitorizar atentamente a resposta da pressão arterial e ajustar a dose em conformidade.

Compromisso renal ou hepático

Não é necessário um ajuste especial da dose em doentes com insuficiência renal ou com compromisso hepático (ver secção 5.2). Tal como para outras populações de doentes, é importante monitorizar atentamente a resposta da pressão arterial e ajustar a dose em conformidade.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Giapreza em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Giapreza só deve ser administrado por perfusão intravenosa contínua sob monitorização atenta da hemodinâmica e da perfusão nos órgãos.

Para administração por via intravenosa apenas após diluição. Recomenda-se que Giapreza seja administrado através de um cateter venoso central.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A experiência clínica com Giapreza está limitada ao choque séptico ou outro choque distributivo. A utilização de Giapreza não é recomendada noutros tipos de choque (p. ex., choque cardiogénico, etc.), uma vez que os doentes com choques não distributivos foram excluídos dos ensaios clínicos (ver secção 5.1).

Acontecimentos tromboembólicos

Foram notificados acontecimentos tromboembólicos associados à utilização de angiotensina II em ensaios clínicos. A principal assimetria em comparação com o placebo verificou-se no tromboembolismo venoso (6,1 % vs. 0 %) (ver secção 4.8). Durante o tratamento com Giapreza, deve ser utilizada profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) concomitante, a menos que seja contraindicada. Pode considerar-se a profilaxia não farmacológica do TEV quando a profilaxia farmacológica for contraindicada.

Isquemia periférica

Foram notificados casos de isquemia periférica associados à utilização de angiotensina II (ver secção 4.8). É

importante administrar Giapreza na dose compatível mais baixa para atingir ou manter uma pressão arterial média e uma perfusão tecidual adequadas.

Interrupção da terapêutica

A dose de Giapreza deve ser gradualmente diminuída, uma vez que os doentes podem apresentar hipotensão ou agravamento do diagnóstico subjacente de choque após interrupção abrupta ou descontinuação prematura (ver secção 4.2).

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 2,5 mg/ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Não foram realizados estudos de metabolismo *in vitro* com Giapreza.

Os doentes que tenham recebido recentemente inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) podem estar mais sensíveis à ação de Giapreza, apresentando assim um aumento da resposta. Os doentes que tenham recebido recentemente bloqueadores dos recetores da angiotensina II (BRA) podem estar menos sensíveis à ação de Giapreza, apresentando assim uma diminuição da resposta.

A administração concomitante de Giapreza e outros vasopressores pode ter um efeito aditivo na pressão arterial média (PAM). A adição de Giapreza pode exigir uma redução das doses de outros vasopressores (por exemplo, agentes adrenérgicos ou dopaminérgicos).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de angiotensina II em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva. A utilização durante a gravidez deve ser evitada, se possível, e o potencial benefício para a doente deve ser ponderado em relação a qualquer possível risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a angiotensina II ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente em amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Giapreza.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre os potenciais efeitos na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas nesta secção foram identificadas no ensaio clínico principal (N = 163 tratados com Giapreza). As reações adversas mais frequentes notificadas no braço de Giapreza versus placebo são acontecimentos tromboembólicos (12,9 % vs. 5,1 %) e hipertensão transitória (22,7% vs. 1,9%)

respetivamente.

Tabela de reações adversas

A tabela 1 lista as reações adversas registadas em ensaios clínicos da população de segurança total tratada com Giapreza, por classes de sistemas de órgãos e frequência segundo a base de dados MedDRA. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 1: Frequência das reações adversas

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Cardiopatias		Taquicardia
Vasculopatias	Acontecimentos tromboembólicos ^a Hipertensão transitória ^b	Isquemia periférica

^a Termo agrupado para incluir acontecimentos tromboticos arteriais e venosos

^b Definida como um aumento da pressão arterial média > 100 mmHg

Descrição das reações adversas seleccionadas

Hipertensão transitória

No total, 37 doentes (23 %) apresentaram hipertensão transitória com a dose inicial de 20 ng/kg/min de angiotensina II. A hipertensão transitória pode ser imediatamente atenuada mediante uma redução da dose (ver secção 4.2).

Acontecimentos tromboembólicos

No braço de Giapreza, um maior número de doentes apresentou acontecimentos tromboembólicos venosos e arteriais em comparação com o braço de placebo no estudo de fase 3 (ATHOS-3) (21 [12,9 %] vs. 8 [5,1 %]). A principal assimetria verificou-se ao nível do tromboembolismo venoso (10 [6,1 %] vs. 0 [0 %], respetivamente). Sete destes casos correspondiam a trombose venosa profunda. Dois (1,2 %) doentes no braço de Giapreza apresentaram um acontecimento tromboembólico fatal, não se verificando nenhum caso no braço de placebo. Durante o tratamento com Giapreza, deve ser utilizada profilaxia do tromboembolismo venoso concomitante, a menos que seja contraindicada (ver secção 4.4).

Isquemia periférica

No braço de Giapreza, um maior número de doentes apresentou isquemia periférica comparativamente com o braço de placebo (7 [4,3 %] vs. 4 [2,5 %]). Cinco destes casos (3,1 %) no braço de Giapreza e 3 (1,9 %) no braço de placebo foram considerados graves. Como resultado, um doente em cada braço descontinuou o tratamento. A isquemia periférica pode ser consequência do mecanismo de ação de Giapreza. É importante administrar Giapreza na dose compatível mais baixa para atingir ou manter uma pressão arterial média e uma perfusão tecidular adequadas. A fim de minimizar os acontecimentos adversos resultantes da vasoconstrição prolongada, o tratamento deve ser interrompido assim que o choque subjacente melhore o suficiente (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode resultar em hipertensão grave. O tratamento indicado para a sobredosagem de angiotensina II é a redução da dose, a observação atenta e a iniciação de medidas de suporte adequadas. Prevê-

se que os efeitos hipertensivos sejam breves pelo facto de a semivida da angiotensina II ser inferior a um minuto.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica cardíaca, outros estimulantes cardíacos; código ATC: C01CX09

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A angiotensina II aumenta a pressão arterial por vasoconstrição; o aumento da libertação de aldosterona através da ação direta da angiotensina II na parede dos vasos é mediado pela ligação ao recetor tipo 1 da angiotensina II acoplado à proteína G nas células do músculo liso vascular, o que estimula a fosforilação da miosina dependente da Ca^{2+} /calmodulina e provoca a contração do músculo liso.

Giapreza é titulado de forma a obter o efeito pretendido em cada doente individual. No ensaio ATHOS-3, o tempo mediano para aumentar a pressão arterial foi de aproximadamente 5 minutos. O efeito na pressão arterial é mantido durante, pelo menos, as primeiras três horas da perfusão intravenosa contínua. Devido à semivida curta da angiotensina II (menos de um minuto), uma interrupção abrupta da angiotensina II pode levar a hipotensão de "rebound" (ver secção 4.4). Por conseguinte, assim que o choque subjacente melhore o suficiente, recomenda-se uma redução lenta da dose, em diminuições graduais de até 15 ng/kg por minuto, conforme necessário, com base na pressão arterial (ver secções 4.2 e 4.4).

Eficácia e segurança clínicas

O "Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock" (ATHOS-3) foi um ensaio de eficácia e segurança de fase 3 aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação, internacional e multicêntrico, no qual 321 adultos com choque séptico ou outro choque distributivo, que permaneceram hipotensos apesar da terapêutica com fluidos e vasopressores, foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem Giapreza ou placebo. As doses de Giapreza ou placebo foram tituladas para uma pressão arterial média (PAM) alvo ≥ 75 mmHg durante as primeiras 3 horas de tratamento, enquanto as doses de outros vasopressores foram mantidas. Da Hora 3 à Hora 48, as doses de Giapreza ou placebo foram tituladas para manter a PAM entre 65 e 70 mmHg, reduzindo simultaneamente as doses de outros vasopressores.

Para a sua inclusão no ensaio, os doentes tinham de apresentar sinais clínicos de choque de alto débito, definido como um índice cardíaco $>2,3$ l/min/m² ou a soma da saturação venosa central de oxigénio >70 % com a pressão venosa central (PVC) >8 mmHg. Os doentes também tinham de apresentar hipotensão refratária à catecolamina (HRC), definida como exigindo uma dose vasopressora total $>0,2$ mcg/kg/min durante 6 a 48 horas, manter uma pressão arterial média (PAM) entre 55 e 70 mmHg, e ter recebido pelo menos 25 ml/kg de equivalente cristalóide ou colóide no período anterior de 24 horas, bem como apresentar ressuscitação volémica adequada no parecer do investigador responsável pelo tratamento.

Dos 321 doentes tratados no ensaio de fase 3, 195 doentes eram do sexo masculino (60,7 %), 257 (80 %) eram brancos, 33 (10 %) eram negros e 31 (10 %) eram de outras raças. A idade mediana era de 64 anos (intervalo: 22-89 anos). Foram excluídos doentes que necessitassem de doses elevadas de esteróides, doentes com antecedentes de asma ou broncoespasmo que não fossem ventilados mecanicamente e doentes com síndrome de Raynaud. Foram também excluídos doentes com hemorragia ativa, isquemia mesentérica, insuficiência hepática e pontuação MELD ≥ 30 , pontuação SOFA CV ≤ 3 e doentes com queimaduras extensas. 91 % dos doentes apresentavam choque séptico; os restantes doentes apresentavam outras formas de choque distributivo (por exemplo, choque neurogénico). Foram excluídos doentes com choque cardiogénico (ver secção 4.4).

Na altura da administração do fármaco em estudo, 97 % dos doentes estavam a receber norepinefrina, 67 % vasopressina, 15 % fenilefrina, 13 % epinefrina e 2 % dopamina. Antes da administração do fármaco em estudo, 83 % dos doentes tinham recebido dois ou mais vasopressores e 47 % três ou mais vasopressores. No momento da aleatorização, os doentes não estavam necessariamente a receber doses máximas de outros vasopressores. Dos 321 doentes, 227 (71 %) estavam a receber uma dose equivalente de norepinefrina (DEN)

basal <0,5 mcg/kg/min, 73 doentes (23 %) estavam a receber uma DEN basal $\geq 0,5$ a <1 mcg/kg/min e 21 (6 %) doentes estavam a receber doses elevadas de vasopressores (DEN $\geq 1,0$ mcg/kg/min). Desconhece-se o efeito de Giapreza quando adicionado a doses máximas de outros vasopressores.

O *endpoint* primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma PAM ≥ 75 mmHg ou um aumento ≥ 10 mmHg na PAM sem um aumento da terapêutica vasopressora basal ao fim de 3 horas.

O *endpoint* primário foi atingido em 70 % dos doentes aleatorizados para Giapreza, em comparação com 23 % dos doentes tratados com placebo; $p < 0,0001$ (um efeito de tratamento de 47 %). O efeito do tratamento foi consistente em subconjuntos de alto risco de doentes com PAM basal baixa ou pontuação APACHE II elevada, que constituíram variáveis de estratificação (tabela 2).

Tabela 2: Endpoints primários de eficácia: Resposta da PAM à Hora 3 (população e subgrupos mITT)

Subgrupo	Taxa de resposta ao placebo	Taxa de resposta a Giapreza
Todos os doentes	37/158 doentes 23 %	114/163 doentes 70 %
PAM basal <65 mmHg	10/50 doentes 20 %	28/52 doentes 54%
APACHE II basal >30	17/65 doentes 26 %	38/58 doentes 66 %

mITT = população com intenção de tratar modificada

No grupo tratado com Giapreza, o tempo mediano para atingir o endpoint de PAM alvo foi de 5 minutos. O efeito na PAM manteve-se durante, pelo menos, as primeiras três horas de tratamento. A dose mediana de Giapreza foi de 10 ng/kg/min aos 30 minutos. Dos 114 respondedores à Hora 3, apenas 2 (1,8 %) receberam mais de 80 ng/kg/min.

A mortalidade até ao dia 28 foi de 46 % com Giapreza e de 54 % com placebo (*hazard ratio* de 0,78; intervalo de confiança de 95 %: 0,57-1,07).

O efeito de Giapreza na morbilidade e mortalidade não foi determinado em estudos apropriados.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Giapreza em um ou mais subgrupos da população pediátrica, para o tratamento da hipotensão em crianças que permanecem hipotensas apesar da terapêutica com fluidos e vasopressores.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Giapreza é titulado de forma a obter o efeito pretendido em cada doente individual. No ensaio principal de fase 3, os níveis plasmáticos de angiotensina II foram avaliados no início e na Hora 3 da perfusão.

Distribuição

Não foram realizados estudos específicos para investigar a distribuição de Giapreza.

Biotransformação e eliminação

Não foram realizados estudos específicos para investigar o metabolismo e a excreção de Giapreza. A semivida plasmática da angiotensina II administrada por via intravenosa é inferior a um minuto. É metabolizada por clivagem nos terminais finais (nos terminais amino e carboxi) numa variedade de tecidos, incluindo eritrócitos, plasma e muitos dos principais órgãos (ou seja, intestino, rim, fígado e pulmão).

Compromisso renal

Não foram realizados ensaios para investigar a farmacocinética da angiotensina II em doentes com compromisso renal, uma vez que os rins não são um órgão principal para o metabolismo ou a excreção da angiotensina II.

Compromisso hepático

Não foram realizados ensaios para investigar a farmacocinética da angiotensina II em doentes com compromisso hepático, uma vez que o fígado não é um órgão principal para o metabolismo ou a excreção da angiotensina II.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo farmacológico de segurança cardiovascular em cães normotensos, Giapreza induziu um aumento da frequência cardíaca, da resistência vascular sistémica, da pressão ventricular esquerda sistólica e da pressão ventricular esquerda diastólica, além de um prolongamento do intervalo PR.

Numa administração intravenosa contínua de angiotensina II durante 48 horas em borregos recém-nascidos, as taxas de dose nominais de 4, 12 e 40 ng/kg/min foram bem toleradas. Não foram observados efeitos adversos relacionados com o tratamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol

Água para preparações injetáveis

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

3 anos

Solução diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 24 horas à temperatura ambiente e a 2 °C – 8 °C, diluído em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado de imediato, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas a 2 °C – 8 °C ou a 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 1 ml

1 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro Tipo I com selo de alumínio, rolha (elastomérica) e tampa de plástico. Apresentação: 1 ou 10 frascos para injetáveis por embalagem.

Frasco para injetáveis de 2 ml

2 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro Tipo I com selo de alumínio, rolha (elastomérica) e tampa de plástico. Apresentação: 1 frasco para injetáveis por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para administração de dose única.

Instruções de preparação do medicamento antes da administração

1. Inspeção cada frasco para injetáveis quanto à presença de partículas antes da diluição.
2. Dilua 1 ou 2 ml de Giapreza em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) para obter uma concentração final de 5.000 ng/ml ou 10.000 ng/ml.
3. A solução diluída deve ser transparente e incolor.
4. Elimine o frasco para injetáveis e qualquer porção não utilizada do medicamento após a utilização.

Tabela 3: Preparação da solução diluída

Fluido restrito?	Dosagem do frasco para injetáveis	Quantidade retirada (ml)	Dimensão do saco de perfusão (ml)	Concentração final (ng/ml)
Não	2,5 mg/ml	1	500	5.000
Sim	2,5 mg/ml	1	250	10.000
	5 mg/2 ml	2	500	10.000

A solução diluída pode ser conservada à temperatura ambiente ou sob refrigeração. Elimine a solução preparada após 24 horas à temperatura ambiente ou sob refrigeração.

Giapreza pode ser coadministrado com norepinefrina, epinefrina, vasopressina, terlipressina, dopamina e/ou fenilefrina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de agosto de 2019

Data da última renovação: 16 de maio de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco(PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Obrigações de concretizar as medidas pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as

seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): A fim de investigar mais aprofundadamente a eficácia e a segurança de Giapreza no tratamento da hipotensão refratária em adultos com choque séptico ou outro choque distributivo, o Titular da AIM deve realizar um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e multicêntrico em doentes adultos com choque vasodilatador e lesão renal aguda grave associada, requerendo terapêutica de substituição renal, e apresentar os resultados desse estudo, com vista a fornecer: 1) dados sobre o efeito do medicamento ao nível dos acontecimentos de morbilidade e perfusão de órgãos, com uma representação adequada de doentes europeus, 2) garantia de que não há um efeito nocivo na mortalidade ao dia 28, 3) dados de segurança adicionais sobre acontecimentos isquémicos e tromboembólicos associados à utilização do medicamento, e a registar a impressão clínica global da resposta ao tratamento.	Apresentação dos resultados do estudo: 30 de junho de 2024

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Giapreza 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão
angiotensina II

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 2,5 mg de angiotensina II (sob a forma de acetato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio, ácido clorídrico.
Consultar folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

10 frascos para injetáveis

2,5 mg/1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dose única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa apenas após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a diluição, utilizar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar as porções não utilizadas.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Giapreza 2,5 mg/ml concentrado estéril
angiotensina II

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via IV apenas após diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Giapreza 2,5 mg/ml concentrado para solução para perfusão angiotensina II

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Giapreza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Giapreza
3. Como Giapreza é utilizado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como Giapreza é conservado
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Giapreza e para que é utilizado

Giapreza contém a substância ativa angiotensina II, um composto normalmente produzido pelo organismo. Esta substância faz com que os vasos sanguíneos contraíam e fiquem mais estreitos, aumentando assim a pressão arterial.

Giapreza é utilizado em situações de emergência para aumentar a pressão arterial para níveis normais em doentes adultos com pressão arterial gravemente baixa que não respondam a líquidos ou outros medicamentos que aumentam a pressão arterial.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Giapreza

Não lhe deve ser administrado Giapreza:

- se tem alergia à angiotensina II ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se alguma das situações acima se aplicar a si, deverá informar o seu médico ou enfermeiro a respeito antes da utilização deste medicamento.

Advertências e precauções

Giapreza só foi testado em pessoas com choque séptico e distributivo. Não foi testado noutros tipos de choque.

Este medicamento tem sido associado à formação de coágulos sanguíneos. Como parte do seu tratamento, ser-lhe-á administrado um medicamento para prevenir a formação de coágulos sanguíneos, salvo se o seu médico o considerar inapropriado.

Quando lhe for administrado Giapreza pela primeira vez, é de esperar que a sua pressão arterial aumente. Será monitorizado atentamente para garantir que a sua pressão arterial está no nível correto.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se apresentar alteração de cor (vermelhidão ou palidez), dor, dormência em qualquer um dos seus membros, ou se algum dos seus membros estiver frio ao toque, pois estes podem ser sinais de que um coágulo sanguíneo bloqueou o fluxo de sangue para uma parte do corpo.

Crianças e adolescentes

Giapreza não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que não foi estudado nestes grupos etários.

Outros medicamentos e Giapreza

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem afetar o modo de atuação de Giapreza, tais como:

- Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), como o enalapril (medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial). Os inibidores da ECA podem aumentar o efeito de Giapreza.
- Bloqueadores dos recetores da angiotensina II, como o candesartan (medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial), que podem diminuir o efeito de Giapreza.

É possível que o seu médico já lhe esteja a administrar outros medicamentos destinados a aumentar a sua pressão arterial. A adição de Giapreza a estes medicamentos pode requerer que as doses dos outros medicamentos sejam reduzidas.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

A informação sobre os efeitos de Giapreza durante a gravidez é limitada. Se possível, deve evitar-se a utilização deste medicamento durante a gravidez. O seu médico apenas lhe administrará este medicamento se o benefício possível for superior aos eventuais riscos.

Desconhece-se se Giapreza pode passar para o leite materno. O seu médico deve ser informado se estiver a amamentar antes de este medicamento lhe ser administrado.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 2,5 mg/1 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como Giapreza é utilizado

Giapreza ser-lhe-á administrado num hospital por um médico ou enfermeiro. É primeiro diluído e depois administrado gota a gota (perfusão) numa veia, fornecendo uma dose especificada a cada minuto.

A dose a utilizar depende do seu peso corporal. A taxa inicial recomendada de Giapreza é de 20 nanogramas (ng) por quilograma de peso corporal por minuto. Após a dose inicial, o seu médico ajustará a taxa a cada 5 minutos até atingir a pressão arterial alvo. O seu médico continuará a avaliar a sua resposta e ajustará a dose em conformidade até um máximo de 80 ng por quilograma por minuto durante as primeiras 3 horas de tratamento. A dose máxima após as primeiras 3 horas será de 40 ng por quilograma por minuto.

Giapreza ser-lhe-á administrado na dose mais baixa que o ajude a atingir ou manter a sua pressão arterial. Para minimizar o risco de efeitos secundários associados a este medicamento, a administração de Giapreza será interrompida assim que o seu estado melhorar.

Idosos

Giapreza foi testado num pequeno número de doentes com mais de 75 anos de idade. Não são necessários ajustes de dose em doentes com mais de 75 anos de idade. O seu médico monitorizará a sua pressão arterial e ajustará a sua dose conforme necessário.

Compromisso do fígado ou dos rins

Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso da função do fígado ou dos rins. O seu médico monitorizará a sua pressão arterial e ajustará a sua dose conforme necessário.

Se lhe for administrado mais Giapreza do que deveria

Giapreza ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro, pelo que é improvável que lhe seja administrada a dose errada. No entanto, se apresentar efeitos secundários ou se achar que lhe foi administrado demasiado Giapreza, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro. Se lhe for administrado demasiado Giapreza, pode apresentar pressão arterial alta. Se isto ocorrer, o pessoal hospitalar monitorizará os seus sinais vitais e ser-lhe-á dado tratamento de suporte.

Interrupção do tratamento com Giapreza

O seu médico diminuirá gradualmente a quantidade de Giapreza que lhe é administrada ao longo do tempo, assim que a sua pressão arterial tiver aumentado para níveis adequados. Se Giapreza for interrompido subitamente ou demasiado cedo, pode apresentar uma diminuição da pressão arterial ou um agravamento da sua condição.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se apresentar:

- Dor, vermelhidão ou cor pálida, inchaço ou frio ao toque da pele ou dos membros, uma vez que estes podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo numa das suas veias. Estes coágulos podem viajar nos vasos sanguíneos até aos pulmões, causando dor no peito e dificuldade em respirar. Se notar qualquer um destes sintomas, procure aconselhamento médico imediatamente. Estes tipos de sintomas ocorrem em mais de 1 em cada 10 doentes. Embora nem todos estes sintomas levem a complicações potencialmente fatais, o seu médico deve ser informado a respeito imediatamente.

Outros efeitos secundários são:

Efeitos secundários **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Pressão arterial demasiado alta

Efeitos secundários **frequentes** (podem afetar 1 em cada 10 pessoas):

- Batimento cardíaco rápido
- Má circulação nas mãos, nos pés ou noutras áreas do corpo, que pode ser grave e causar danos nos tecidos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como Giapreza é conservado

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

A solução diluída deve ser utilizada imediatamente. Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 24 horas à temperatura ambiente e a 2 °C – 8 °C.

Não utilize se detetar quaisquer sinais de danos visíveis ou descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Giapreza

- A substância ativa é o acetato de angiotensina II. Cada ml contém acetato de angiotensina II equivalente a 2,5 mg de angiotensina II.
- Um frasco para injetáveis de 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 2,5 mg de angiotensina II
- Um frasco para injetáveis de 2 ml de concentrado para solução para perfusão contém 5 mg de angiotensina II
- Os outros componentes são manitol e água para preparações injetáveis, com pH ajustado com hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico (ver secção 2 em "Sódio").

Qual o aspeto de Giapreza e conteúdo da embalagem

Giapreza 2,5 mg/ml é apresentado na forma de concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). A solução é transparente e incolor, isenta de quaisquer partículas visíveis.

Giapreza é fornecido numa embalagem exterior contendo 1 frasco para injetáveis de 1 ml, 10 frascos para injetáveis de 1 ml ou 1 frasco para injetáveis de 2 ml para administração única. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

Fabricante

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Posologia e modo de administração

Apenas para utilização intravenosa após diluição. Recomenda-se a administração de Giapreza através de uma linha venosa central.

Giapreza só deve ser administrado por perfusão intravenosa contínua sob monitorização atenta da hemodinâmica e da perfusão nos órgãos.

Instruções para diluição

1. Inspeccione cada frasco para injetáveis quanto à presença de partículas antes da diluição.
2. Dilua 1 ou 2 ml de Giapreza em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) para obter uma concentração final de 5.000 ng/ml ou 10.000 ng/ml.
3. A solução diluída deve ser transparente e incolor.
4. Elimine o frasco para injetáveis e qualquer porção não utilizada do medicamento após a utilização.

Tabela 1: Preparação da solução diluída

Fluido restrito?	Dosagem do frasco para injetáveis	Quantidade retirada (ml)	Dimensão do saco de perfusão (ml)	Concentração final (ng/ml)
Não	2,5 mg/ml	1	500	5.000
Sim	2,5 mg/ml	1	250	10.000
	5 mg/2 ml	2	500	10.000

Administração

Quando se inicia o tratamento com Giapreza, é importante monitorizar atentamente a resposta da pressão arterial e ajustar a dose em conformidade.

Uma vez estabelecida a perfusão, a dose pode ser titulada, com uma frequência de cinco em cinco minutos em intervalos de até 15 ng/kg por minuto, conforme necessário, dependendo da condição do doente e da pressão arterial média alvo. Em ensaios clínicos, cerca de um em cada quatro doentes apresentou hipertensão transitória com a dose inicial de 20 ng/kg/min de angiotensina II, necessitando assim de redução da dose. Para doentes em estado grave, a pressão arterial média alvo habitual é de 65–75 mmHg. Não se deve exceder os 80 ng/kg por minuto durante as primeiras 3 horas de tratamento. As doses de manutenção não devem exceder os 40 ng/kg por minuto. Podem ser utilizadas doses tão baixas como 1,25 ng/kg por minuto.

É importante administrar Giapreza na dose compatível mais baixa para atingir ou manter uma pressão arterial e uma perfusão tecidual adequadas. A duração mediana do tratamento em ensaios clínicos foi de 48 horas (intervalo: 3,5 a 168 horas).

A fim de minimizar o risco de acontecimentos adversos resultantes da vasoconstrição prolongada, o tratamento com Giapreza deve ser interrompido assim que o choque subjacente melhore o suficiente. Reduza a dose com diminuições graduais de até 15 ng/kg por minuto, conforme necessário, com base na pressão arterial, de modo a evitar a ocorrência de hipotensão devido a uma interrupção abrupta.

Condições de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Diluir antes de utilizar. Administrar como solução diluída.

A solução diluída pode ser conservada à temperatura ambiente ou sob refrigeração. Elimine a solução preparada após 24 horas à temperatura ambiente ou sob refrigeração. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.