

**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

Osmolaridade: 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.

Antes da utilização, GIAPREZA deve ser diluído em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). Um ou dois mililitros de GIAPREZA devem ser diluídos 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 (ver tabela 1).

**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

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, 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 (ver secções 4.4 e 4.8). 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.

#### 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.

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.

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.

### 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 estudo clínico principal (N = 163 tratados com GIAPREZA). As reações adversas notificadas mais frequentemente no braço de GIAPREZA são acontecimentos tromboembólicos (12,9 % vs. 5,1 %) e hipertensão transitória.

#### Tabela de reações adversas

A tabela 2 lista as reações adversas registadas em estudos 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 2: Frequência das reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos MedDRA</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>
<b>Cardiopatias</b>		Taquicardia
<b>Vasculopatias</b>	Acontecimentos tromboembólicos <sup>a</sup> Hipertensão transitória <sup>b</sup>	Isquemia periférica

<sup>a</sup> Termo agrupado para incluir acontecimentos trombóticos arteriais e venosos

<sup>b</sup> Definida como um aumento da pressão arterial média  $> 100$  mmHg

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *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 tecidual 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 de GIAPREZA (menos de um minuto), uma interrupção abrupta da angiotensina 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 estudo 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  $\geq 75$  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 estudo, os doentes tinham de apresentar sinais clínicos de choque de alto débito, definido como um índice cardíaco  $>2,3$  l/min/m<sup>2</sup> 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 estudo 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  $\geq 30$ , pontuação SOFA CV  $\leq 3$  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  $\geq 75$  mmHg ou um aumento  $\geq 10$  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 3).

**Tabela 3: 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 morbidade 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 estudo 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**

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



### **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. 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. 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.

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.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PAION Deutschland 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

**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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Países Baixos

PAION Deutschland 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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **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).

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

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

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
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.

**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 Deutschland 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**

PAION Deutschland GmbH

## **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.

Antes da utilização de GIAPREZA, o seu médico ou enfermeiro deve ser informado se você ou alguém da sua família tem antecedentes de coágulos sanguíneos, uma vez que este medicamento tem sido associado à formação de coágulos sanguíneos. Como parte do seu tratamento, pode ser-lhe administrado um medicamento para prevenir a formação de coágulos sanguíneos.

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.

### **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.

### **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) (medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial, com substâncias ativas cujos nomes terminam normalmente em -pril). Os inibidores da ECA podem aumentar o efeito de GIAPREZA.
- Bloqueadores dos recetores da angiotensina II (medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial, com substâncias ativas cujos nomes terminam normalmente em -sartan), 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. Só lhe será administrado 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.

Desconhece-se se GIAPREZA pode afetar a fertilidade.

### **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.

#### **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, ajustados com hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico (ver secção 2 em "Sódio").

### Qual o aspeto de GIAPREZA e conteúdo da embalagem

GIAPREZA 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 num frasco para injetáveis de 1 ml, 10 frascos para injetáveis de 1 ml ou 1 frasco para injetáveis de 2 ml para administração única, dentro de uma embalagem exterior. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Alemanha

### Fabricante

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Países Baixos

PAION Deutschland 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:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	<b>Lietuva</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
---	---

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

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

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.

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.

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.

### 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 (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 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 (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 melhora o suficiente (ver secções 4.4 e 4.8). 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).

### Condições de conservação

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