

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÈ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Giapreza 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller angiotensin II-acetat motsvarande 2,5 mg angiotensin II.

En injektionsflaska med 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 2,5 mg angiotensin II. En injektionsflaska med 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg angiotensin II. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar och färglös lösning.

pH: 5,0 till 6,0

Osmolalitet: 130 till 170 mOsm/kg

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Giapreza är avsett för behandling av refraktär hypotoni hos vuxna med septisk eller annan distributiv chock med kvarstående hypotoni trots adekvat vätsketillförsel och användning av katekolaminer och andra tillgängliga vasopressorterapier (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Giapreza ska ordineras av läkare med erfarenhet av chockbehandling och är avsett för användning i en akutsituation och i sjukhusmiljö.

#### Dosering

Rekommenderad startdos av Giapreza är 20 nanogram (ng)/kg per minut via kontinuerlig intravenös infusion.

Vid insättning är det viktigt att noga övervaka blodtryckssvaret och justera dosen därefter. Samtidig profylax mot venös tromboembolism (VTE) ska användas om inte detta är kontraindicerat under behandling med Giapreza (se avsnitt 4.4).

Efter att en infusion påbörjats kan dosen titreras så ofta som var 5:e minut i steg på upp till 15 ng/kg per minut, efter behov, beroende på patientens tillstånd och önskat medelartärtryck. Omkring var fjärde patient fick övergående hypertoni med startdosen angiotensin II 20 ng/kg per minut i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8), och behövde därför nedtitring av dosen. För svårt sjuka patienter är önskat medelartärtryck vanligen 65–75 mmHg. Dosen 80 ng/kg per minut ska inte överskridas under de första 3 behandlingstimmarna. Underhållsdosen ska inte överskrida 40 ng/kg per minut. Så låga doser som 1,25 ng/kg per minut kan användas.

Det är viktigt att Giapreza administreras vid lägsta effektiva dos för att uppnå eller bevara adekvat

arteriellt blodtryck och vävnadsperfusion (se avsnitt 4.4). Behandlingstidens medianvärde i kliniska prövningar var 48 timmar (intervall: 3,5 till 168 timmar).

För att minimera risken för biverkningar till följd av ihållande kärlsammandragning ska behandling med Giapreza sättas ut så snart den underliggande chocken förbättrats tillräckligt. Titrera ner genom gradvisa steg på upp till 15 ng/kg per minut, efter behov, baserat på blodtrycket, för att undvika hypotoni till följd av abrupt utsättning (se avsnitt 4.4).

### Speciella populationer

#### *Äldre*

Det finns begränsade effekt- och säkerhetsdata för Giapreza hos patienter > 75 års ålder. Ingen särskild dosjustering krävs för patienter över 75 års ålder. Som för andra åldersgrupper är det viktigt att noga övervaka blodtryckssvaret och justera dosen därefter.

#### *Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

Ingen särskild dosjustering krävs för patienter med njurinsufficiens eller patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Liksom för andra patientpopulationer är det viktigt att noga övervaka blodtryckssvaret och justera dosen därefter.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Giapreza för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Giapreza ska endast administreras genom kontinuerlig intravenös infusion under noggrann övervakning av hemodynamik och slutorganperfusion.

Enbart för intravenös användning efter spädning. Det rekommenderas att Giapreza administreras via en central venkateter.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Den kliniska erfarenheten av Giapreza är begränsad till septisk eller annan distributiv chock. Användning av Giapreza rekommenderas inte vid andra typer av chock (t.ex. kardiogen chock, osv.) eftersom patienter med icke-distributiva chocker uteslöts från kliniska prövningar (se avsnitt 5.1).

### Tromboemboliska händelser

Tromboemboliska händelser har rapporterats vid användning av angiotensin II i kliniska prövningar. Den största obalansen jämfört med placebo var vid venös tromboembolism (6,1 % mot 0 %) (se avsnitt 4.8). Samtidig profylax mot venös tromboembolism (VTE) ska användas om inte detta är kontraindicerat under behandling med Giapreza. Icke-farmakologisk VTE-profylax kan övervägas när farmakologisk profylax är kontraindicerat.

### Perifer ischemi

Perifer ischemi har rapporterats vid användning av angiotensin II (se avsnitt 4.8). Det är viktigt att Giapreza administreras vid lägsta effektiva dos för att uppnå eller bevara adekvat arteriellt blodtryck

och vävnadsperfusion.

### Utsättning av behandling

Dosen med Giapreza ska minskas gradvis eftersom patienter kan uppleva hypotoni eller försämring av den underliggande diagnosen av chock vid abrupt utsättning eller för tidigt behandlingsavbrott (se avsnitt 4.2).

### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 mg/ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts. Inga *in vitro*-metabolismstudier har utförts med Giapreza.

Patienter som tidigare fått angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) kan vara känsligare för verkan av Giapreza och ha ett förhöjt svar. Patienter som tidigare fått angiotensin II- receptorblockerare (ARB) kan vara mindre känsliga för verkan av Giapreza och ha ett nedsatt svar.

Samtidig administrering av Giapreza och andra vasopressorer kan ha additiva effekter på det genomsnittliga artärtrycket (MAP). Tillägg av Giapreza kan kräva att doserna av andra vasopressorer sänks (t.ex. adrenerga eller dopaminerga medel).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av angiotensin II hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter. Användning under graviditeten ska om möjligt undvikas och den potentiella nyttan för patienten ska vägas mot varje möjlig risk för fostret.

### Amning

Det är okänt om angiotensin II eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. En risk för det diande barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandlingen med Giapreza.

### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om de potentiella effekterna på människors fertilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De beskrivna biverkningarna i detta avsnitt identifierades i den pivotala kliniska prövningen (N = 163 som behandlats med Giapreza). De vanligaste biverkningarna som rapporterades i Giapreza jämfört med placebo- armen är tromboemboliska händelser (12,9 % mot 5,1 %) respektive övergående hypertoni (22,7% mot 1,9%).

### Biverkningslista i tabellform

I tabell 1 anges de biverkningar som registrerats i kliniska prövningar i hela den säkerhetspopulation som behandlats med Giapreza efter organsystem och frekvens enligt MedDRA. Frekvenskategorier definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 1: Frekvens av biverkningar**

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga
Hjärtat		Takykardi
Blodkärl	Tromboemboliska händelser <sup>a</sup> Övergående hypertoni <sup>b</sup>	Perifer ischemi

<sup>a</sup> Sammansatt term som täcker arteriella och venösa trombotiska händelser

<sup>b</sup> Definierat som en ökning av genomsnittligt artärtryck  $> 100$  mmHg

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Övergående hypertoni*

Sammanlagt upplevde 37 patienter (23 %) övergående hypertoni med startdosen angiotensin II 20 ng/kg/min. Övergående hypertoni kan omedelbart lindras genom nedtitring av dosen (se avsnitt 4.2).

##### *Tromboemboliska händelser*

Fler patienter upplevde venösa och arteriella tromboemboliska händelser i Giapreza-armen jämfört med placeboarmen i fas 3-studien (ATHOS-3)(21 [12,9 %] mot 8 [5,1 %]). Den främsta obalansen gällde venös tromboembolism (10 [6,1 %] mot 0 [0 %]). Av dessa gällde 7 fall djup ventrombos. Två patienter (1,2 %) i Giapreza-armen drabbades av en dödlig tromboembolisk händelse jämfört med inga patienter i placeboarmen. Samtidig profylax av venös tromboembolism ska användas om inte detta är kontraindicerat under behandling med Giapreza (se avsnitt 4.4).

## Perifer ischemi

Fler patienter upplevde perifer ischemi i Giapreza-armen jämfört med placeboarmen (7 [4,3 %] mot 4 [2,5 %]). Av dessa ansågs 5 fall (3,1 %) i Giapreza-armen och 3 fall (1,9 %) i placeboarmen vara allvarliga. En patient i varje arm avbröt därför behandlingen. Perifer ischemi kan vara en följd av verkningsmekanismen för Giapreza. Det är viktigt att Giapreza administreras vid lägsta effektiva dos för att uppnå eller bevara adekvat arteriellt blodtryck och vävnadsperfusion. För att minimera biverkningar till följd av ihållande kärlsammandragning ska behandling sättas ut så snart den underliggande chocken förbättrats tillräckligt (se avsnitten 4.2 och 4.4).

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter det att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till allvarlig hypertoni. Den indicerade behandlingen av överdosering av angiotensin II är nedtitring av behandlingen, noga övervakning och inledning av lämpliga understödjande åtgärder. Hypertensiva effekter förväntas vara kortvariga eftersom halveringstiden för angiotensin II underskrider en minut.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, övriga hjärtstimulerande medel, ATC-kod: C01CX09

### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Angiotensin II ökar blodtrycket genom kärlsammandragning. Ökad frisättning av aldosteron via direkt verkan av angiotensin II på kärlväggen medieras av bindning till G-proteinkopplad angiotensin II-receptor typ 1 på kärlens glatta muskelceller, vilket stimulerar Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin-beroende fosforylering av myosin med sammandragning av glatt muskulatur som följd.

Giapreza titreras till effekt för varje enskild patient. I ATHOS-3-prövningen var mediantiden till ett ökat blodtryck cirka 5 minuter. Effekten på blodtrycket upprätthålls under minst de första tre timmarna av kontinuerlig intravenös infusion. Till följd av den korta halveringstiden av angiotensin II (mindre än en minut) kan abrupt utsättning av angiotensin II leda till rebound-hypotoni (se avsnitt 4.4). Efter att den underliggande chocken tillräckligt förbättrats rekommenderas därför en långsam nedtitring genom gradvisa steg på upp till 15 ng/kg per minut, efter behov, baserat på blodtrycket (se avsnitten 4.2 och 4.4).

### Klinisk effekt och säkerhet

Studien ”angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock” (ATHOS-3) var en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad, internationell fas 3-multicenterprövning av säkerhet och effekt i vilken 321 vuxna med septisk eller annan distributiv chock som förblev hypotensiva trots vätske- och vasopressorterapi randomiserades 1:1 till Giapreza eller placebo. Doserna av Giapreza eller placebo titrerades till ett genomsnittligt arteriellt målblodtryck (MAP) på  $\geq 75$  mmHg under de första 3 behandlingstimmarna medan doserna av andra vasopressorer upprätthölls. Från timme 3 till timme 48 titrerades Giapreza eller placebo för att upprätthålla MAP på mellan 65 och 70 mmHg samtidigt som

doserna av andra vasopressorer minskades.

För att ingå i prövningen måste patienter ha kliniska tecken på högpresterande chock definierat som ett hjärtindex på  $> 2,3 \text{ l/min/m}^2$  eller summan av central venös syrgasmättnad  $> 70 \%$  med ett centralt venttryck (CVP)  $> 8 \text{ mmHg}$ . Patienterna måste även ha refraktär katekolamihypotoni (CRH), definierat som en total vasopressordos på  $> 0,2 \mu\text{g/kg/min}$  under 6 till 48 timmar, för att bevara ett genomsnittligt artärtryck (MAP) på mellan 55–70 mmHg samt intag av minst 25 ml/kg av ekvivalent kristalloid eller kolloid under de föregående 24 timmarna och genomgången lämplig volymåterställning enligt behandlande prövare.

Av de 321 patienter som behandlades i fas 3-prövningen var 195 patienter män (60,7 %), 257 (80 %) patienter var vita, 33 (10 %) var svarta och 31 (10 %) var annat. Medianåldern var 64 år (intervall: 22-89 år). Ur studien uteslöts patienter som behövde höga doser av steroider, patienter med en anamnes på astma eller bronkospasm som inte ventilerades mekaniskt samt patienter med Raynauds syndrom. Patienter med aktiv blödning, mesenterisk ischemi, leversvikt och MELD-poäng på  $\geq 30$ , CV SOFA-poäng  $\leq 3$  och patienter med omfattande brännskador uteslöts också. 91 % av patienterna led av septisk chock, medan de återstående patienterna hade andra former av distributiv chock såsom neurogen chock. Patienter med kardiogen chock uteslöts (se avsnitt 4.4).

Vid tiden för studieläkemedlets administrering fick 97 % av patienterna noradrenalin, 67 % vasopressin, 15 % fenylefrin, 13 % adrenalin och 2 % dopamin. 83 % av patienterna hade fått minst två vasopressorer och 47 % minst tre vasopressorer innan studieläkemedlet administrerades. Patienterna stod inte nödvändigtvis på maximala doser av andra vasopressorer vid tiden för randomiseringen. Av de 321 patienterna fick 227 (71 %) inledande behandling med NED (noradrenalinekvivalent dos)  $< 0,5 \mu\text{g/kg/min}$ , medan 73 patienter (23 %) fick inledande behandling med NED  $\geq 0,5$  till  $< 1 \mu\text{g/kg/min}$  och 21 (6 %) patienter fick höga doser av vasopressorer (NED  $\geq 1,0 \mu\text{g/kg/min}$ ). Effekten av Giapreza vid tillägg till maximala doser av andra vasopressorer är okänd.

Det primära effektmåttet var %andelen patienter som antingen uppnådde ett MAP  $\geq 75 \text{ mmHg}$  eller en  $\geq 10 \text{ mmHg}$  ökning av MAP utan någon ökad inledande behandling med vasopressorer vid 3 timmar.

Primärt effektmått uppnåddes av 70 % av de patienter som randomiserats till Giapreza jämfört med 23 % av placebopatienterna;  $p < 0,0001$  (en behandlingseffekt på 47 %). Behandlingseffekten överensstämde i undergrupper av högriskpatienter med lågt MAP vid behandlingsstart eller hög APACHE II-poäng, som var stratifieringsvariabler (tabell 2).

**Tabell 2: Primära effektmått: MAP-svar vid timme 3 (mITT-population och undergrupper)**

Undergrupp	Placebo svarsfrekvens	Giapreza svarsfrekvens
Alla patienter	37/158 patienter 23 %	114/163 patienter 70 %
MAP vid behandlingsstart $< 65 \text{ mmHg}$	10/50 patienter 20 %	28/52 patienter 54 %
APACHE II vid behandlingsstart $> 30$	17/65 patienter 26 %	38/58 patienter 66 %

mITT=modifierad intent-to-treat-population

I den Giapreza-behandlade gruppen var mediantiden tills det eftersträvade MAP-effektmåttet uppnåddes 5 minuter. Effekten på MAP upprätthölls under minst de första tre behandlingstimmarna. Mediandosen av Giapreza var 10 ng/kg/min vid 30 minuter. Av de 114 svarande patienterna vid timme 3 fick bara 2 (1,8 %) mer än 80 ng/kg/min.

Mortaliteten under dag 28 låg på 46 % på Giapreza och 54 % på placebo (riskkvot 0,78; 95 % konfidensintervall 0,57-1,07).

Effekten av Giapreza på morbiditet och mortalitet har inte bestämts i lämpliga studier.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Giapreza för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hypotoni hos barn som förblir hypotensiva trots vätske- och vasopressorterapi.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Giapreza titreras till effekt för varje enskild patient. Plasmanivåerna av angiotensin II utvärderades vid behandlingsstart och timme 3 av infusionen i den pivotala fas 3-prövningen.

#### Distribution

Inga särskilda studier har utförts för att undersöka distributionen av Giapreza.

#### Metabolism och eliminering

Inga särskilda studier har utförts för att undersöka metabolismen och utsöndringen av Giapreza. Halveringstiden i plasma för intravenöst administrerat angiotensin II är mindre än en minut. Det metaboliseras genom ändterminal klyvning (vid både amino- och karboxiändan) i en stor mängd vävnader, inräknat erythrocyter, plasma och flera av de viktigare organen (dvs. inälvor, njurar, lever och lungor).

#### Nedsatt njurfunktion

Inga prövningar har utförts för att undersöka farmakokinetiken för angiotensin II hos patienter med nedsatt njurfunktion eftersom njurarna inte är ett viktigt organ för metabolism eller utsöndring av angiotensin II.

#### Nedsatt leverfunktion

Inga prövningar har utförts för att undersöka farmakokinetiken för angiotensin II hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom levern inte är ett viktigt organ för metabolism eller utsöndring av angiotensin II.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I en kardiovaskulär säkerhetsfarmakologisk studie på hundar med normalt blodtryck gav Giapreza upphov till ökad hjärtfrekvens, ökad systemisk vaskulär resistens, ökat systoliskt och diastoliskt vänsterkamartryck samt förlängt PR-intervall.

Vid en 48 timmars kontinuerlig intravenös administrering av angiotensin II till nyfödda lamm tolererades de nominella dosfrekvenserna 4, 12 och 40 ng/kg/min väl. Inga behandlingsrelaterade biverkningar observerades.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol

Vatten för injektionsvätskor

Natriumhydroxid (för pH-justering)



Saltsyra (för pH-justering)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## **6.3 Hållbarhet**

### Oöppnad injektionsflaska

3 år

### Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats under 24 timmar vid rumstemperatur och 2 °C–8 °C utspädd i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider vid användning och förhållanden före användning användarens eget ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C eller 25 °C.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

### 1 ml injektionsflaska

1 ml lösning i en injektionsflaska av typ I-glas med en aluminiumförsegling, propp (elastomerpropp) och ett plastlock. Förpackningsstorlek om 1 eller 10 flaskor per kartong.

### 2 ml injektionsflaska

2 ml lösning i en injektionsflaska av typ I-glas med en aluminiumförsegling, propp (elastomerpropp) och ett plastlock. Förpackningsstorlek om 1 flaska per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Endast för engångsdos.

### Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering

1. Inspektera alla injektionsflaskor avseende partiklar före spädning.
2. Späd 1 eller 2 ml Giapreza i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning till en slutgiltig koncentration av 5 000 ng/ml eller 10 000 ng/ml.
3. Den utspädda lösningen ska vara klar och färglös.
4. Kassera injektionsflaskan och ej använt läkemedel efter användning.

**Tabell 3: Beredning av utspädd lösning**

Vätske- restriktion?	Injektions- flaskans styrka	Upp- dragen mängd (ml)	Infusions- påsens storlek (ml)	Slutlig koncentration (ng/ml)
Nej	2,5 mg/ml	1	500	5 000
Ja	2,5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

Den utspädda lösningen kan förvaras vid rumstemperatur eller i kylskåp. Den beredda lösningen ska kasseras efter 24 timmar vid rumstemperatur eller i kylskåp.

Giapreza kan administreras samtidigt med noradrenalin, adrenalin, vasopressin, terlipressin, dopamin och/eller fenylefrin.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23 augusti 2019  
Datum för senaste förnyelse:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Nederländerna

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
  - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfallodatum</b>
<p>Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att närmare undersöka effekten och säkerheten av Giapreza vid behandling av refraktär hypotoni hos vuxna med septisk eller annan distributiv chock ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten av en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie på vuxna patienter med vasodilaterande chock och därmed förknippad svår, akut njurskada som kräver renal substitutionsterapi för att tillhandahålla (1) data om produktens effekt på morbiditetshändelser och organperfusion med en tillräcklig representation av europeiska patienter, (2) garantier för avsaknad av skadlig effekt på mortalitet vid dag 28, (3) ytterligare säkerhetsuppgifter om ischemiska och tromboemboliska händelser i samband med produktens användning, samt registrera ett kliniskt globalt intryck av svaret på behandling.</p>	<p>Inlämning av studieresultat: den 30 juni 2024</p>

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Giapreza 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
angiotensin II

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 2,5 mg angiotensin II (som acetat).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol, vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid, saltsyra.  
Se bipacksedel för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

10 injektionsflaskor

2,5 mg/1 ml

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsdos

Läs bipacksedeln före användning.

Enbart för intravenös användning efter spädning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd omedelbart efter spädning.



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp (2° C–8 °C).

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel ska kasseras.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Giapreza 2,5 mg/ml sterilt koncentrat  
angiotensin II

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Endast för i.v. användning efter spädning

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

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

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Giapreza 2,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning** angiotensin II

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Giapreza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Giapreza
3. Hur Giapreza används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Giapreza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Giapreza är och vad det används för**

Giapreza innehåller den aktiva substansen angiotensin II, ett hormon som normalt produceras av kroppen. Den gör att blodkärlen drar ihop sig och blir trängre, så att blodtrycket ökar.

Giapreza används i akutsituationer för att höja blodtrycket till normala nivåer hos vuxna patienter med allvarligt lågt blodtryck som inte svarar på vätskor eller andra läkemedel som höjer blodtrycket.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Giapreza**

**Du får inte ges Giapreza:**

- om du är allergisk mot angiotensin II eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),

Din läkare eller sjuksköterska ska informeras om något av ovanstående gäller för dig innan detta läkemedel används.

#### **Varningar och försiktighet**

Giapreza har bara testats på personer med septisk och distributiv chock. Det har inte testats vid andra typer av chock.

Detta läkemedel har förknippats med bildandet av blodproppar. Som del av din behandling kommer du att få läkemedel för att förebygga bildandet av blodproppar såvida din läkare inte anser att det är olämpligt.

När du först får Giapreza förväntas ditt blodtryck öka. Du kommer att noga övervakas för att säkerställa att ditt blodtryck håller sig på rätt nivå.

Informera omedelbart din läkare eller sjuksköterska om du upplever en färgförändring (rodnad eller blekhet), smärta, domningar i armar eller ben, eller om armar eller ben känns kalla vid beröring, eftersom detta kan vara ett tecken på att en blodpropp har blockerat blodflödet till en del av kroppen.

### **Barn och ungdomar**

Giapreza ska inte användas till barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom det inte har studerats i dessa åldersgrupper.

### **Andra läkemedel och Giapreza**

Din läkare ska informeras om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda några andra läkemedel.

Ett antal läkemedel kan påverka det sätt på vilket Giapreza verkar, såsom:

- Angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) såsom enalapril (läkemedel som används för att sänka blodtrycket). ACE-hämmare kan öka effekten av Giapreza.
- Angiotensin II-receptorblockerare (läkemedel som används för att sänka blodtrycket) såsom candesartan kan minska effekten av Giapreza.

Din läkare kanske redan ger dig andra läkemedel som används för att höja ditt blodtryck. Att lägga till Giapreza till dessa läkemedel kan kräva att doserna av andra läkemedel måste sänkas.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Din läkare ska informeras om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn innan detta läkemedel ges.

Det finns begränsad information om effekterna av Giapreza under graviditet. Användning av detta läkemedel under graviditeten ska om möjligt undvikas. Din läkare kommer endast att ge dig detta läkemedel om den eventuella nyttan är större än de eventuella riskerna.

Det är inte känt om Giapreza kan passera över i bröstmjolk. Din läkare ska informeras om du ammar innan detta läkemedel ges.

Amning ska avbrytas under behandlingen.

### **Natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 mg/1 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Giapreza**

Giapreza kommer att ges på ett sjukhus av en läkare eller sjuksköterska. Det späds först ut och ges sedan genom dropp (infusion) i en ven, vilket ger en specificerad dos varje minut.

Dosen beror på din kroppsvikt. Rekommenderad startdos av Giapreza är 20 nanogram (ng) per kilo av din kroppsvikt per minut. Efter den initiala dosen kommer läkaren att justera frekvensen så ofta

som var 5:e minut tills du når ditt målblodtryck. Läkaren kommer att fortsätta bedöma hur du reagerar och justera dosen efter detta upp till maximalt 80 ng per kilo varje minut under de första 3 timmarna av din behandling. Maximal dos efter de först 3 timmarna kommer att vara 40 ng per kilo varje minut.

Giapreza kommer att ges vid den lägsta dos som hjälper dig uppnå eller behålla ditt blodtryck. För att minimera risken för biverkningar av detta läkemedel kommer Giapreza att sättas ut så snart ditt tillstånd förbättras.

### **Äldre**

Giapreza har testats i en liten grupp patienter över 75 års ålder. Inga dosjusteringar behövs för patienter över 75 års ålder. Din läkare kommer att övervaka ditt blodtryck och justera din dos efter behov.

### **Nedsatt lever- eller njurfunktion**

Inga dosjusteringar behövs för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Din läkare kommer att övervaka ditt blodtryck och justera din dos efter behov.

### **Om du har fått för stor mängd av Giapreza**

Giapreza kommer att ges av en läkare eller sjuksköterska, varför det är osannolikt att du får fel dos. Men om du får biverkningar eller tror att du fått för mycket Giapreza ska du genast berätta detta för din läkare eller sjuksköterska. Om du har fått för mycket Giapreza kan du få högt blodtryck. Om detta sker kommer sjukvårdspersonalen att övervaka dina vitalparametrar och ge dig understödande vård.

### **Avbruten behandling med Giapreza**

Din läkare kommer med tiden gradvis att minska den mängd av Giapreza som du får så snart ditt blodtryck har gått upp till en lämplig nivå. Om behandlingen med Giapreza plötsligt avbryts eller avbryts för tidigt kan ditt blodtryck komma att sjunka eller ditt tillstånd att försämrans.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Kontakta omedelbart din läkare om du upplever:**

- Smärta, rodnad eller blek färg, svullnad eller kyla när du rör vid huden eller armarna och benen, eftersom detta kan vara symtom på en blodpropp i en av dina vener. Dessa blodproppar kan ta sig från blodkärlen till lungorna och orsaka bröstsmärta och svårigheter att andas. Om du får något av dessa symtom, sök omedelbart sjukvård. Dessa former av symtom uppträder hos fler än 1 av var 10:e patient. Även om inte alla dessa symtom leder till livshotande komplikationer ska din läkare omedelbart informeras om dem.

Andra biverkningar är:

**Mycket vanliga** biverkningar (kan uppträda hos fler än 1 av 10 användare) är:

- För högt blodtryck

**Vanliga** biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är:

- Snabba hjärtslag
- Dålig cirkulation till händer, fötter eller andra kroppsområden som kan vara allvarlig och orsaka vävnadsskada.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Giapreza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Den utspädda lösningen ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats under 24 timmar vid rumstemperatur och 2 °C-8 °C.

Använd inte detta läkemedel om du ser tecken på synlig skada eller missfärgning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är angiotensin II-acetat. En ml innehåller angiotensin II-acetat motsvarande 2,5 mg angiotensin II.
  - En injektionsflaska med 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 2,5 mg angiotensin II
  - En injektionsflaska med 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg angiotensin II
- Övriga innehållsämnen är mannitol och vatten för injektionsvätskor, pH justerat med natriumhydroxid och/eller saltsyra (se avsnitt 2 under ”Natrium”).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Giapreza 2,5 mg/ml saluförs som ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat). Lösningen är en klar, färglös lösning utan synliga partiklar.

Giapreza levereras i en kartong innehållande antingen 1 x 1 ml, 10 x 1 ml eller 1 x 2 ml injektionsflaska för engångsbruk. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

### Tillverkare

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Nederländerna

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viatrix 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	<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. Tel: + 34 900 102 712	<b>Polska</b> Viatrix 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> Viatrix 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

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.



Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### Dosering och administreringsätt

För intravenös användning endast efter spädning. Giapreza rekommenderas att administreras via en central venkateter.

Giapreza ska endast administreras genom kontinuerlig intravenös infusion under noggrann övervakning av hemodynamik och slutorganperfusion.

### Anvisningar för spädning

1. Inspektera alla injektionsflaskor avseende partiklar före spädning.
2. Späd 1 eller 2 ml Giapreza i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska till en slutgiltig koncentration av 5 000 ng/ml eller 10 000 ng/ml.
3. Den utspädda lösningen ska vara klar och färglös.
4. Kassera injektionsflaskan och ej använt läkemedel efter användning.

**Tabell 1: Beredning av utspädd lösning**

Vätske-restriktion?	Injektions-flaskans styrka	Upp-dragen mängd (ml)	Infusions-påsens storlek (ml)	Slutlig koncentration (ng/ml)
Nej	2.5 mg/ml	1	500	5 000
Ja	2.5 mg/ml	1	250	10 000
	5 mg/2 ml	2	500	10 000

### Administrering

När Giapreza sätts in är det viktigt att noga övervaka blodtryckssvaret och justera dosen därefter.

Efter att en infusion fastställts kan dosen titreras så ofta som var 5:e minut i steg på upp till 15 ng/kg per minut, efter behov, beroende på patientens tillstånd och önskat medelartärtryck. Omkring var fjärde patient upplevde övergående hypertoni med startdosen angiotensin II 20 ng/kg/min i kliniska prövningar, och behöver därför nedtitrering av dosen. För svårt sjuka patienter är önskat medelartärtryck vanligen 65–75 mmHg. Dosen 80 ng/kg per minut ska inte överskridas under de första 3 behandlingstimmarna. Underhållsdosen ska inte överskrida 40 ng/kg per minut. Så låga doser som 1,25 ng/kg per minut kan användas.

Det är viktigt att Giapreza administreras vid lägsta effektiva dos för att uppnå eller bevara adekvat arteriellt blodtryck och vävnadsperfusion. Behandlingstidens medianvärde i kliniska prövningar var 48 timmar (intervall: 3,5 till 168 timmar).

För att minimera risken för biverkningar till följd av ihållande kärlsammandragning ska behandling med Giapreza sättas ut så snart den underliggande chocken förbättrats tillräckligt. Titra ner genom gradvisa steg på upp till 15 ng/kg per minut, efter behov, baserat på blodtrycket, för att undvika hypotoni till följd av abrupt utsättning.

### Förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Späds före användning. Administrera som utspädd lösning.

Den utspädda lösningen kan förvaras vid rumstemperatur eller i kylskåp. Den beredda lösningen ska kasseras efter 24 timmar vid rumstemperatur eller i kylskåp.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.