

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Giapreza 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats enthält Angiotensin-II-Acetat entsprechend 2,5 mg Angiotensin II.

Eine Durchstechflasche mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2,5 mg Angiotensin II.

Eine Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 mg Angiotensin II.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose Lösung.

pH-Wert: 5,0 bis 6,0

Osmolalität: 130 bis 170 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Giapreza ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Giapreza sollte von einem in der Schockbehandlung erfahrenen Arzt verordnet werden und ist für die Anwendung als akute Behandlung und im Krankenhaus vorgesehen.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Giapreza beträgt 20 Nanogramm (ng)/kg pro Minute über eine kontinuierliche intravenöse Infusion.

Bei der Einleitung ist es wichtig, die Reaktion des Blutdrucks engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen. Es sollte gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) angewendet werden, es sei denn, eine solche ist während der Behandlung mit Giapreza kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Einrichtung der Infusion kann die Dosis nach Bedarf in bis zu 5-minütigen Intervallen in Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und vom mittleren arteriellen Zieldruck titriert werden. Ungefähr einer von vier Patienten erlitt in klinischen Studien unter einer Anfangsdosis Angiotensin II 20 ng/kg pro Minute eine vorübergehende Hypertonie (siehe Abschnitt 4.8), sodass die Dosis abwärts titriert werden musste. Für schwerkranke Patienten beträgt der übliche mittlere arterielle Zieldruck 65-75 mmHg. Während der ersten 3 Stunden der Behandlung sind 80 ng/kg pro Minute nicht zu überschreiten. Die Erhaltungsdosis sollte 40 ng/kg pro Minute nicht überschreiten. Es können niedrige Dosen von bis zu 1,25 ng/kg pro Minute angewendet werden.

Es ist wichtig, Giapreza in der niedrigsten kompatiblen Dosis zu verabreichen, um einen angemessenen arteriellen Blutdruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrecht zu erhalten (siehe Abschnitt 4.4). Die mittlere Behandlungsdauer betrug in klinischen Studien 48 Stunden (Bereich: 3,5 bis 168 Stunden).

Um das Risiko von Nebenwirkungen aufgrund einer verlängerten Gefäßverengung zu minimieren, sollte die Behandlung mit Giapreza abgesetzt werden, nachdem sich der zugrunde liegende Schock hinreichend gebessert hat. Es sollte nach Bedarf in Schritten

von bis zu 15 ng/kg pro Minute, gesteuert durch Blutdruckwerte, abwärts titriert werden, um eine Hypotonie aufgrund eines abrupten Absetzens zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten > 75 Jahre liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Giapreza vor. Für Patienten über 75 Jahre ist keine bestimmte Dosisanpassung erforderlich. Wie bei anderen Altersgruppen ist es wichtig, das Ansprechen des Blutdrucks engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder einer eingeschränkten Leberfunktion ist keine bestimmte Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Wie bei anderen Patientenpopulationen ist es wichtig, das Ansprechen des Blutdrucks engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Giapreza bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Giapreza sollte nur über eine kontinuierliche intravenöse Infusion unter engmaschiger Überwachung der Hämodynamik und der Durchblutung der Endorgane verabreicht werden.

Zur intravenösen Anwendung nur nach Verdünnung. Es wird empfohlen, Giapreza über einen zentral-venösen Zugang zu verabreichen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die klinische Erfahrung mit Giapreza beschränkt sich auf septischen Schock oder andere distributive Schockformen. Die Anwendung von Giapreza wird für andere Schockformen (z. B. kardiogener Schock usw.) nicht empfohlen, da Patienten mit nicht-distributiven Schocks von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Thromboembolische Ereignisse

Im Rahmen der Anwendung von Angiotensin II in klinischen Studien wurden thromboembolische Ereignisse berichtet. Die größte Differenz im Vergleich mit Placebo bestand im Hinblick auf venöse Thromboembolien (6,1 % vs. 0 %) (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) angewendet werden, es sei denn, eine solche ist während der Behandlung mit Giapreza kontraindiziert. Eine nicht-pharmakologische Prophylaxe kann in Erwägung gezogen werden, wenn eine pharmakologische Prophylaxe kontraindiziert ist.

Periphere Ischämie

Unter der Anwendung von Angiotensin II wurde periphere Ischämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es ist wichtig, Giapreza in der niedrigsten verträglichen Dosis zu verabreichen, um einen angemessenen mittleren arteriellen Blutdruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrecht zu erhalten.

Absetzen der Therapie

Giapreza sollte schrittweise reduziert werden, da die Patienten bei einem abrupten oder vorzeitigen Absetzen eine Hypotonie oder eine Verschlimmerung der zugrunde liegenden Schockdiagnose erleiden könnten (siehe Abschnitt 4.2).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 2,5 mg/ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Mit Giapreza wurden keine *In-vitro*-Stoffwechselstudien durchgeführt.

Patienten, die kürzlich Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer) erhalten haben, sind ggf. der Wirkung von Giapreza gegenüber sensibler und weisen ein verstärktes Ansprechen auf.

Patienten, die kürzlich Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) erhalten haben, sind ggf. der Wirkung von Giapreza gegenüber weniger sensibel und weisen ein reduziertes Ansprechen auf.

Die gleichzeitige Anwendung von Giapreza und sonstigen Vasopressoren kann eine additive Wirkung auf den mittleren arteriellen Blutdruck ausüben. Das Hinzufügen von Giapreza erfordert möglicherweise eine Dosisreduzierung der sonstigen Vasopressoren (z. B. adrenerge oder dopaminerge Wirkstoffe).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Angiotensin II bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Giapreza während der Schwangerschaft vermieden werden und der potenzielle Nutzen für die Patienten gegen das mögliche Risiko für den Fötus abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Angiotensin II / Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Giapreza unterbrochen werden.

Fertilität

Es stehen keine Daten im Hinblick auf die möglichen Auswirkungen auf die menschliche Fertilität zur Verfügung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden in der Schlüsselstudie (N = 163 mit Giapreza behandelte Patienten) identifiziert. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen im Giapreza-Arm vs. Placebo-Arm sind thromboembolische Ereignisse (12,9% vs. 5,1%) bzw. vorübergehende Hypertonie (22,7% vs. 1,9%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen für die gesamte mit Giapreza behandelte Sicherheitspopulation gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Kategorien für die Häufigkeit sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und Sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1: Häufigkeit der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Herzerkrankungen		Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Thromboembolische Ereignisse ^a Vorübergehende Hypertonie ^b	Periphere Ischämie

^a Sammelbegriff für arterielle und venöse thrombotische Ereignisse

^b Definiert als Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks $> 100\text{mmHg}$

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorübergehende Hypertonie

Insgesamt 37 Patienten (23%) erlitten mit der Anfangsdosis von Angiotensin II in Höhe von 20 ng/kg/min eine vorübergehende Hypertonie. Eine vorübergehende Hypertonie kann mit einer Abwärtstitrierung der Dosis schnell abgeschwächt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Thromboembolische Ereignisse

In der Phase-III-Studie (ATHOS-3) erlitten mehr Patienten im Giapreza-Arm venöse und arterielle Ereignisse als unter Placebo (21 [12,9%] vs. 8 [5,1%]). Die größte Differenz bestand im Hinblick auf venöse Thromboembolismen (10 [6,1%] vs. 0 [0%]). Bei 7 dieser Fälle handelte es sich um eine tiefe Venenthrombose. Zwei (1,2%) Patienten im Giapreza-Arm erlitten ein tödliches thromboembolisches Ereignis im Vergleich mit keinen Patienten im Placebo-Arm. Es sollte gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien angewendet werden, es sei denn, eine solche ist während der Behandlung mit Giapreza kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Periphere Ischämie

Im Giapreza-Arm erlitten im Vergleich mit dem Placebo-Arm mehr Patienten eine periphere Ischämie (7 [4,3%] vs. 4 [2,5%]). Von diesen wurden 5 Fälle (3,1%) im Giapreza-Arm und 3 (1,9%) Fälle im Placebo-Arm als schwerwiegend betrachtet. Infolgedessen setzte ein Patient pro Arm die Behandlung ab. Periphere Ischämie kann eine Folge des Wirkmechanismus von Giapreza sein. Es ist wichtig, Giapreza in der niedrigsten verträglichen Dosis zu geben, um einen angemessenen mittleren Arteriendruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrecht zu erhalten. Um Nebenwirkungen aufgrund einer verlängerten Gefäßverengung zu minimieren, sollte die Behandlung abgesetzt werden, sobald sich der zugrunde liegende Schock hinreichend gebessert hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu einer schweren Hypertonie führen. Bei einer Überdosierung von Angiotensin II sind eine Abwärtstitrierung der Therapie, eine sorgfältige Beobachtung und die Einleitung angemessener unterstützender Maßnahmen als Behandlung indiziert.

Es wird erwartet, dass hypertensive Auswirkungen von kurzer Dauer sind, da die Halbwertszeit von Angiotensin II unter einer Minute liegt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, sonstige Herzstimulanzien, ATC-Code: C01CX09

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Angiotensin II erhöht den Blutdruck durch Gefäßverengung; die erhöhte Freisetzung von Aldosteron durch die direkte Wirkung von

Angiotensin II auf die Gefäßwand wird durch Bindung an den G-Protein-gekoppelten Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 auf den glatten Gefäßmuskulzellen vermittelt, wodurch die Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Phosphorylierung von Myosin stimuliert und eine Kontraktion des glatten Muskels verursacht wird.

Giapreza wird für jeden einzelnen Patienten nach Wirkung titriert. In der ATHOS-3-Studie betrug die mediane Zeit bis zum Anstieg des Blutdrucks ungefähr 5 Minuten. Die Auswirkung auf den Blutdruck wird zumindest für die ersten drei Stunden einer kontinuierlichen intravenösen Infusion aufrechterhalten. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Angiotensin II (weniger als eine Minute) kann ein abruptes Absetzen von Angiotensin II zu einer Rebound-Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach einer hinreichenden Verbesserung des zugrunde liegenden Schocks wird daher nach Bedarf gesteuert durch Blutdruckwerte eine langsame Abwärtstitrierung in Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei der Studie von Angiotensin II zur Behandlung eines High-Output-Schocks (ATHOS-3) handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie zu Sicherheit und Wirksamkeit, in deren Rahmen 321 Erwachsene mit einem septischen Schock oder einem anderen distributiven Schock, die trotz einer Flüssigkeits- und Vasopressortherapie an Hypotonie litten, 1:1 auf Giapreza oder Placebo randomisiert wurden. Die Dosen von Giapreza oder Placebo wurden in den ersten 3 Stunden der Behandlung auf einen mittleren arteriellen Zieldruck (MAD) von ≥ 75 mmHg titriert, während die Dosen der übrigen Vasopressoren aufrechterhalten wurden. Von Stunde 3 bis Stunde 48 wurden Giapreza oder Placebo titriert, um einen MAD zwischen 65 und 70 mmHg zu erhalten, während die Dosen der übrigen Vasopressoren reduziert wurden.

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten klinische Merkmale eines High- Output-Schocks aufweisen, der als Herzindex $> 2,3$ l/min/m² oder als Summe der zentralvenösen Sauerstoffsättigung $> 70\%$ mit einem zentralen Venendruck (ZVD) > 8 mmHg definiert wurde. Die Patienten mussten ebenfalls eine katecholamin-refraktäre Hypotonie (KRH) aufweisen, die als Gesamtbedarf an einer Vasopressordosis von $> 0,2$ mcg/kg/min für 6 bis 48 Stunden definiert war, um den arteriellen Zieldruck (MAD) zwischen 55-70 mmHg zu erhalten und zumindest 25 ml/kg eines kristalloiden oder kolloidalen Äquivalents während des vorangegangenen 24-stündigen Zeitraums erhalten haben und nach Meinung des behandelnden Prüfarztes über eine angemessene Volumensubstitution verfügen.

Von den 321 in der Phase-III-Studie behandelten Patienten waren 195 Patienten männlich (60,7%), 257 (80%) Patienten weiß, 33 (10%) schwarz und 31 (10%) Sonstige. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (Spanne: 22-89 Jahre). Patienten, die Steroide in hoher Dosierung benötigten, Patienten mit bestehendem Asthma oder Bronchospasmus, die nicht mechanisch beatmet wurden, und Patienten mit Raynaud-Syndrom wurden ausgeschlossen. Patienten mit einer aktiv blutenden, mesenterischen Ischämie, Leberversagen und einem MELD-Wert von ≥ 30 , einem kardiovaskulären SOFA-Wert ≤ 3 und Patienten mit umfangreichen Verbrennungen wurden ebenfalls ausgeschlossen. 91% der Studienteilnehmer wiesen einen septischen Schock auf; die übrigen Teilnehmer litten an anderen Formen eines distributiven Schocks wie beispielsweise einem neurogenen Schock. Patienten mit einem kardiogenen Schock wurden ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.4).

Zum Verabreichungszeitpunkt des Prüfpräparats erhielten 97% der Teilnehmer Norepinephrin, 67% Vasopressin, 15% Phenylephrin, 13% Epinephrin und 2% Dopamin. 83% der Teilnehmer waren vor der Verabreichung des Prüfpräparats mit zwei oder mehr Vasopressoren und 47% mit drei oder mehr Vasopressoren behandelt worden. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht notwendigerweise mit der Höchstdosis der sonstigen Vasopressoren behandelt. Von den 321 Patienten erhielten 227 (71%) als Ausgangswert eine Norepinephrin-Äquivalentdosis (NED) $< 0,5$ mcg/kg/min, 73 Patienten (23%) erhielten als Ausgangswert eine NED $\geq 0,5$ bis < 1 mcg/kg/min und 21 (6%) erhielten Vasopressoren in hoher Dosierung (NED

$\geq 1,0$ mcg/kg/min). Die Wirkung von Giapreza beim Hinzufügen zu der Höchstdosis anderer Vasopressoren ist unbekannt.

Der primäre Endpunkt bestand im prozentuellen Anteil der Teilnehmer, die entweder einen MAD ≥ 75 mmHg oder einen MAD-Anstieg ≥ 10 mmHg erzielten, ohne dass die anfängliche Vasopressortherapie nach 3 Stunden gesteigert wurde.

Der primäre Endpunkt wurde von 70% der zu Giapreza randomisierten Patienten im Vergleich mit 23% der mit Placebo behandelten Patienten erreicht; $p < 0,0001$ (eine Behandlungswirkung von 47%). Die Behandlungswirkung war bei Untergruppen von Patienten mit einem hohen Risiko und niedrigem Ausgangs-MAD oder einem hohen APACHE-II-Wert, die Variablen zur Stratifizierung darstellten (Tabelle 2), konsistent.

Tabelle 2: Primäre Endpunkte im Hinblick auf die Wirksamkeit MAD-Ansprechen nach 3 Stunden (mITT-Population und Untergruppen)

Untergruppe	Ansprechquote Placebo	Ansprechquote Giapreza
Alle Patienten	37/158 Patienten 23 %	114/163 Patienten 70 %
Ausgangs-MAD < 65 mmHg	10/50 Patienten 20 %	28/52 Patienten 54 %
Ausgangs-APACHE II > 30	17/65 Patienten 26 %	38/58 Patienten 66 %

mITT=modifizierte intent-to-treat Population

In der mit Giapreza behandelten Gruppe betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen des MAD-Endpunkts 5 Minuten. Die Auswirkung auf den MAD wurde zumindest während der ersten drei Stunden einer intravenösen Infusion aufrechterhalten. Die mittlere Dosis von Giapreza betrug nach 30 Minuten 10 ng/kg/min. Von den 114 Respondern erhielten nach 3 Stunden nur 2 (1,8 %) über 80 ng/kg/min.

Die Mortalität betrug an Tag 28 46% unter Giapreza und 54% unter Placebo (Hazard Ratio 0,78; 95% Konfidenzintervall 0,57-1,07).

Die Auswirkung von Giapreza auf die Morbidität und die Mortalität wurde nicht in entsprechenden Studien bestimmt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Giapreza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Hypotonie bei Kindern gewährt, deren Hypotonie ungeachtet einer Flüssigkeits- und Vasopressortherapie bestehen bleibt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Giapreza wird für jeden einzelnen Patienten bzgl. der Wirkung titriert. Die Plasmawerte von Angiotensin II wurden in der Phase-III-Hauptstudie bei Studienbeginn und nach einer dreistündigen Infusion bewertet.

Verteilung

Zur Untersuchung der Verteilung von Giapreza wurden keine spezifischen Studien durchgeführt.

Biotransformation und Elimination

Zur Untersuchung des Stoffwechsels und der Ausscheidung von Giapreza wurden keine spezifischen Studien durchgeführt.

Die Halbwertszeit von intravenös verabreichtem Angiotensin II im Plasma liegt unter einer Minute. Es wird durch Endspaltung (sowohl am Amino- als auch am Carboxy-Terminus) in verschiedenem Gewebe, einschließlich Erythrozyten, Plasma und den Hauptorganen (z. B. Darm, Nieren, Leber und Lunge) verstoffwechselt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Angiotensin II bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt, da es sich bei den Nieren nicht um ein Hauptorgan für die Verstoffwechslung oder die Ausscheidung von Angiotensin II handelt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Angiotensin II bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt, da es sich bei der Leber nicht um ein Hauptorgan für die Verstoffwechslung oder die Ausscheidung von Angiotensin II handelt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer kardiovaskulären pharmakologischen Sicherheitsstudie mit normotonen Hunden verursachte Giapreza eine Erhöhung der Herzfrequenz, des Gefäßwiderstands, des linksventrikulären systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Verlängerung des PR-Intervalls.

Bei einer 48-stündigen intravenösen Verabreichung von Angiotensin II an neugeborenen Lämmern wurden Nominaldosisleistungen von 4, 12 und 40 ng/kg/min gut vertragen. Es wurden keine mit der Behandlung verbundenen Nebenwirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Haltbarkeit nach Anbruch wurde bei Raumtemperatur und bei 2 °C – 8 °C für das in einer Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) verdünnte Arzneimittel für 24 Stunden nachgewiesen. Vom mikrobiologischen Gesichtspunkt aus sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbrauchsfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders; sie betragen in der Regel nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C oder 25 °C.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1-ml-Durchstechflasche

1 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Aluminiumsiegel, mit Stopfen (Elastomer) und Kunststoffkappe. Packungsgröße: 1 oder 10 Durchstechflaschen pro Umkarton.

2-ml-Durchstechflasche

2 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Aluminiumsiegel, mit Stopfen (Elastomer) und Kunststoffkappe. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur für eine Einzeldosis.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Verabreichung

1. Vor der Verdünnung jede Durchstechflasche auf Partikel untersuchen.
2. 1 oder 2 ml Giapreza in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Erreichung einer Endkonzentration von 5 000 ng/ml oder 10 000 ng/ml.

3. Die verdünnte Lösung sollte transparent und farblos sein.
4. Durchstechflasche und nicht verwendetes Arzneimittel nach Gebrauch entsorgen.

Tabelle 3: Zubereitung der verdünnten Lösung

Flüssigkeit eingeschränkt?	Volumen Durchstechflasche	Entnahmemenge (ml)	Größe Infusionsbeutel (ml)	Endkonzentration (ng/ml)
Nein	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

Verdünnte Lösung kann bei Raumtemperatur oder gekühlt aufbewahrt werden. Die bei Raumtemperatur oder unter Kühlung gelagerte verdünnte Lösung nach 24 Stunden entsorgen.

Giapreza kann gleichzeitig mit Norepinephrin, Epinephrin, Vasopressin, Terlipressin, Dopamin, und/oder Phenylephrin angewendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

09/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.