

GIAPREZA[®] ▽
(Angiotensin II)
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

INFORMATIONSBLETT ZU GIAPREZA[®] (ANGIOTENSIN II)

IDENTIFY EARLY ACT FAST AIM-RITE¹



- Schnelles Ansprechen (5 Minuten)²
- Renalen Blutfluss normalisieren, glomeruläre Filtrationsrate erhöhen³
- Vasopressorbedarf reduzieren²



Zulassungsinhaber: PAION Pharma GmbH

PAION Pharma

// INHALTSVERZEICHNIS

01	SCHOCK – EIN LEBENSBEDROHLICHES SYNDROM	03
02	ZUGELASSENE ANWENDUNGSGEBIETE	04
	2.1 Darreichungsform	04
03	PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN	04
	3.1 Halbwertszeit	04
	3.2 Metabolismus	04
	3.3 Wirkmechanismus	05
04	FRÜHZEITIG IDENTIFIZIEREN	06
	4.1 Effekt von GIAPREZA® auf die Nieren	06
	4.2 Geeignete Zielpersonen für GIAPREZA®	06
05	ZUBEREITUNG UND DOSIERUNG	08
	5.1 Stabilität der verdünnten Lösung	08
	5.2 Dosierung und Art der Anwendung	08
	5.3 Dosierbeispiele	08
06	ATHOS-3-ZULASSUNGSSTUDIE	09
07	POST-HOC-ANALYSEN DER ATHOS-3-ZULASSUNGSSTUDIE	11
	7.1 Patienten mit erhöhtem Reninspiegel	11
	7.2 Patienten mit akuter Nierenschädigung und Nierenersatztherapie	11
	7.3 Frühzeitiger Einsatz von GIAPREZA®	12
	7.4 AIMRITE: Identifizierung der von Angiotensin II profitierenden Patienten	13
08	NEBENWIRKUNGEN	14
	8.1 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen	14
09	REFERENZEN	15
10	FACHKURZINFORMATION	15

01 SCHOCK – EIN LEBENSBEDROHLICHES SYNDROM⁴

Der **Schock** stellt ein lebensbedrohliches Syndrom dar, das durch eine inadäquate Gewebe- und Organperfusion charakterisiert ist und unbehandelt in ein irreversibles Multiorganversagen übergehen kann.⁴ Die **häufigste Form ist der vasodilatatorische Schock**, bei dem es trotz erhaltener oder sogar gesteigerter kardialer Auswurfleistung zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation mit konsekutiver Hypotonie kommt. Die unmittelbare therapeutische Priorität besteht in der raschen **Wiederherstellung eines adäquaten mittleren arteriellen Drucks (MAD)**, um die Gewebepfusion sicherzustellen, während parallel die Ätiologie des Schockgeschehens diagnostiziert und kausal behandelt wird. Vasopressoren kommen zum Einsatz, wenn eine alleinige Volumentherapie nicht ausreicht, um den Blutdruck zu stabilisieren. Bei Patienten mit therapierefraktärer Hypotonie (trotz hoher Dosen von Vasopressoren) besteht eine **30-Tage-Mortalität von über 50 %**.

Bisher standen zur vasopressiven Therapie lediglich zwei pharmakologische Klassen zur Verfügung:

- Katecholamine und andere Sympathomimetika
- Vasopressin bzw. Vasopressinanaloga

GIAPREZA® (Angiotensin II) stimuliert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und stellt damit eine weitere vasopressive Therapieoption dar.²⁻⁴ Für einen Überblick, siehe Abbildung 1.

Drei pharmakologische Klassen zur vasopressiven Therapie

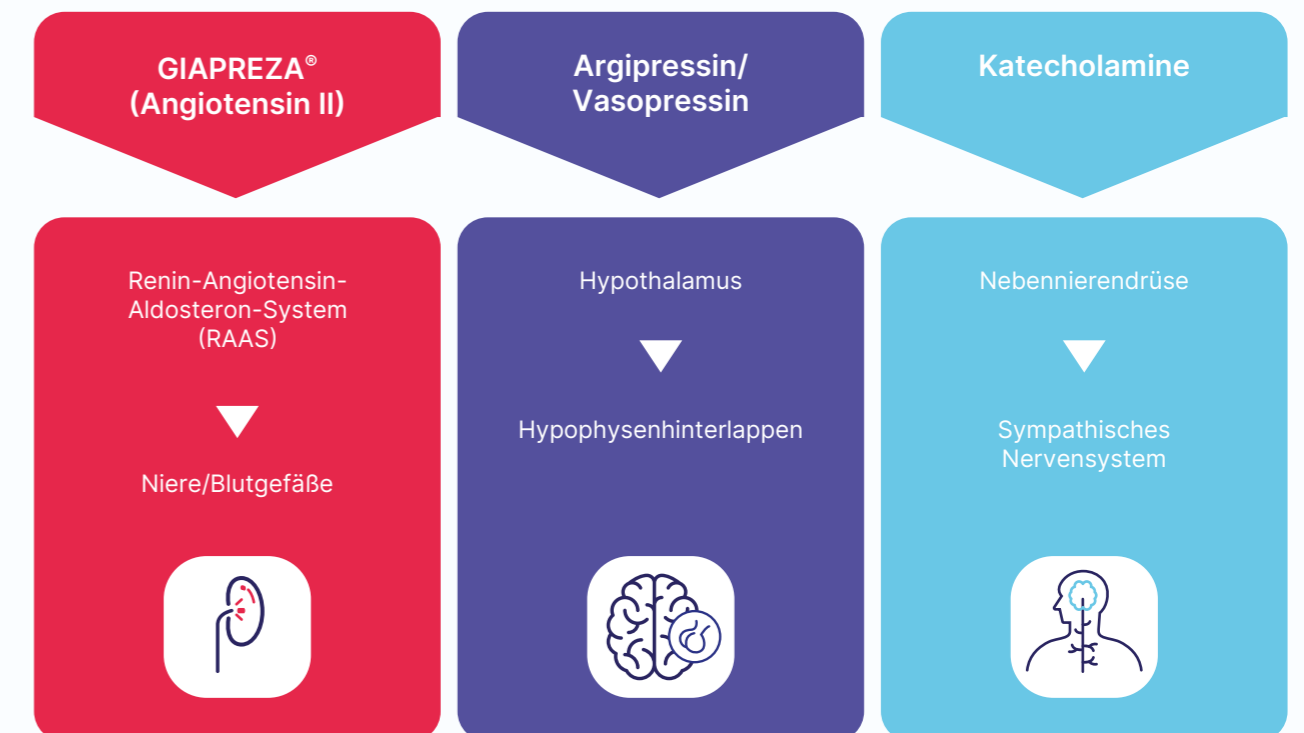


Abbildung 1: Illustrativer Überblick zu den drei pharmakologischen Klassen zur vasopressiven Therapie von vasodilatativen Schockzuständen.

02 ZUGELASSENE 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.²

Produktbezeichnung im Warenverzeichnis	Menge	PZN
GIAPREZA KONZ 2,5mg/ml 1ml	10 Stk.	17364798

Tabelle 1: GIAPREZA® im Warenverzeichnis.⁵



2.1 Darreichungsform²

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat). Klare, farblose Lösung. pH-Wert: 5,0 bis 6,0; Osmolalität: 130 bis 170 mOsm/kg. Im Kühlschrank lagern (2–8 °C).

03 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, sonstige Herzstimulanzien, ATC-Code: C01CX09²

3.1 Halbwertszeit

Die Plasmahalbwertszeit von Angiotensin II beträgt weniger als eine Minute.^{2, 6, 7} Im Gewebe beträgt die Halbwertszeit 15–30 Minuten.⁷

3.2 Metabolismus⁶

Angiotensin II wird im Plasma, in Erythrozyten sowie in anderen Organen durch **Aminopeptidase A bzw. das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2)** zu Angiotensin III (Angiotensin-(2–8)) bzw. Angiotensin-(1–7) metabolisiert. Die über den Angiotensin-Typ-1-Rezeptor (AT₁-Rezeptor) vermittelte Aktivität von Angiotensin III liegt bei etwa 40 % derjenigen von Angiotensin II; die Aldosteronsynthese wird durch Angiotensin III jedoch in vergleichbarem Maße stimuliert wie durch Angiotensin II.

Die Elimination von Angiotensin II erfolgt **unabhängig von der Nieren- oder Leberfunktion**.

3.3 Wirkmechanismus^{2, 6, 7}

Die physiologischen Haupteffekte von Angiotensin II sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Organsystem	Physiologische Effekte von Angiotensin II
Gefäßwand ^{2, 6}	<ul style="list-style-type: none"> Direkte Wirkung auf die Gefäßwand durch die Bindung an den G-Proteingekoppelten Angiotensin-Typ-1-Rezeptor (AT₁-Rezeptor) auf glatten Gefäßmuskulzellen AT₁-Rezeptor-Aktivierung führt zur Ca²⁺/Calmodulin-abhängigen Phosphorylierung von Myosin, was eine Kontraktion der glatten Muskulatur und damit eine Vasokonstriktion zur Folge hat
Niere ⁷	<ul style="list-style-type: none"> Stimulation der Rückresorption von Natrium und Wasser und Ausscheidung von Kalium und Protonen Stärkere Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen im Vergleich zu den afferenten Arteriolen, was zu einem Anstieg des Perfusionsdrucks und einer Stabilisierung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führt
Endokrines System ⁷	<ul style="list-style-type: none"> Stimulation der Sekretion von Vasopressin aus dem Hypophysenhinterlappen Sekretion von ATCH (Adrenocorticotropes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen Verstärkte Noradrenalinsekretion
Nervensystem ⁷	<ul style="list-style-type: none"> Verstärkte Noradrenalinsekretion
Herz ⁷	<ul style="list-style-type: none"> Modulation des kardialen Remodellings durch Aktivierung des Gewebereparaturassistenten (GWA) in Kardiomyozyten
Gerinnungssystem ⁷	<ul style="list-style-type: none"> Prothrombotisches Potenzial[#]
Immunsystem ⁷	<ul style="list-style-type: none"> Förderung von Gewebereparatur und -umbau durch Zellwachstum, Matrix-Synthese und Angiogenese Verstärkte Produktion inflammatorischer Mediatoren Bildung reaktiver Sauerstoffspezies

Tabelle 2: Übersicht zu weiteren physiologischen Effekten von Angiotensin II. (Tabelle adaptiert nach Lumlertgul et al. 2020⁷ und ergänzt^{2, 6})

[#] Bei Verabreichung von Angiotensin II sollte gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) angewendet werden, es sei denn, eine solche ist während der Behandlung mit GIAPREZA® kontraindiziert.²

04 FRÜHZEITIG IDENTIFIZIEREN

4.1 Effekt von GIAPREZA® auf die Nieren

Im Rahmen eines Schocks kommt es zum **Abfall des Perfusionsdrucks** in den Nieren. Der Körper versucht eine normale **glomeruläre Filtrationsrate (GFR)** aufrechtzuerhalten, indem der Widerstand der afferenten und efferenten glomerulären Arteriolen reguliert wird.⁸

Während Angiotensin II selektiv vasokonstriktorisch auf die efferenten Arteriolen wirkt, übt **Noradrenalin** seine Wirkung über α -adrenerge Rezeptoren **sowohl auf afferente als auch efferente Arteriolen** aus und führt so zu einer generalisierten renalen Vasokonstriktion.^{9, 9} Bei höheren Dosen kann eine übermäßige Verengung der afferenten Arteriolen den renalen Blutfluss und den glomerulären Kapillardruck (P_{GC}) verringern, wodurch die GFR abnimmt.⁸ Dieser nichtselektive Effekt von Noradrenalin unterstreicht den **Vorteil von Angiotensin II**, da die GFR aufrechterhalten werden kann ohne die renale Perfusion zu beeinträchtigen.^{9, 10}

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) erhöhen den afferenten Widerstand, während ACE-Inhibitoren (ACEi) den efferenten Widerstand verringern.⁸⁻¹⁰ In beiden Situationen kann die Verabreichung von Angiotensin II zur Wiederherstellung der glomerulären Filtration beitragen.¹⁰

Mechanismen in der Niere während vasodilatativen Schockzuständen

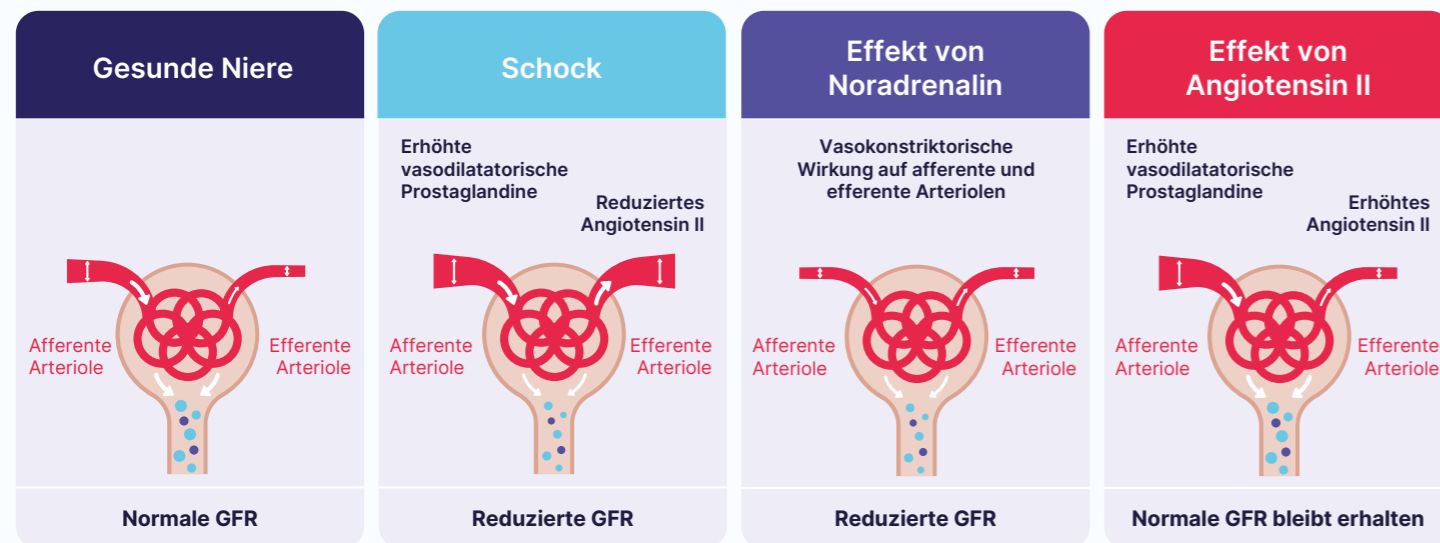


Abbildung 2: Mechanismen in der Niere zur Regulation der glomerulären Filtrationsrate (GFR) während vasodilatativen Schockzuständen.

4.2 Geeignete Zielpersonen für GIAPREZA®

Patienten mit reduziertem endogenem Angiotensin II können im Besonderen von GIAPREZA® profitieren. Hierzu zählen folgende Situationen:

- Akute Nierenschädigung (AKI)
- Akutes Lungenversagen (ARDS)
- Einsatz von ACE-Inhibitoren (ACEi) innerhalb der letzten 48 Stunden

Eine **akute Nierenschädigung (AKI)** erschwert häufig den Verlauf des Schocks und ist mit ungünstigen Ergebnissen verbunden.¹¹ Angiotensin II hat direkte Auswirkungen auf den intrarenalen Kreislauf, einschließlich der Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen, wodurch

der glomeruläre Perfusionsdruck erhöht wird. Ein solcher Effekt kann dazu beitragen, die GFR bei Sepsis zu erhalten oder wiederherzustellen.¹¹

Die Verabreichung von GIAPREZA® bei Patienten mit septischem Schock und AKI wurde mit einer Verbesserung der Nierenfunktion in Verbindung gebracht. In der ATHOS-3-Untergruppe mit schwerer AKI (Stadium III oder RRT zu Studienbeginn) zeigten Patienten, die GIAPREZA® erhielten, im Vergleich zu Placebo höhere Raten der Befreiung von der Nierenersatztherapie (RRT) und eine verbesserte Überlebensrate.^{11, 12} Diese Ergebnisse deuten auf Vorteile von Angiotensin II bei septischem Schock mit AKI hin, die über die unmittelbaren hämodynamischen Effekte hinausgehen. Präklinische Arbeiten bestätigen, dass Angiotensin II selektiv die efferenten Arteriolen verengt und dadurch den glomerulären Filtrationsdruck und die Urinausscheidung trotz einer geringeren Nierendurchblutung erhöht.⁹

Bei einem **akuten Lungenversagen (ARDS)** könnte möglicherweise ein relativer Angiotensin II-Mangel vorliegen. Warum die Behebung eines solchen Mangels jedoch einen Vorteil für die Sauerstoffzufuhr bringen kann, ist bislang unklar.¹³ Die Ergebnisse der ATHOS-3-Studie könnten darauf hindeuten, dass Angiotensin II die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) steigern und die Sauerstoffsättigung durch Verbesserung der V/Q-Anpassung erhöhen kann.¹³

Bei ARDS-Patienten mit Katecholamin-refraktärem vasodilatatorischem Schock wurde Angiotensin II in einer Post-hoc-Analyse der ATHOS-3-Studie im Vergleich zu Placebo mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Sauerstoffversorgung innerhalb von 48 Stunden in Verbindung gebracht. Übereinstimmende multizentrische Daten aus der Praxis zeigen eine Umkehrung des Abwärtstrends von PaO_2/FiO_2 nach Beginn der Behandlung.^{13, 14} Durch die Verbesserung der Sauerstoffversorgung bei gleichzeitiger Verringerung der Katecholamin-Exposition kann die frühzeitige Zugabe von GIAPREZA® zu einer Behandlungsstrategie beitragen, die darauf abzielt, Folgeschäden an Organen zu verhindern und den Krankheitsverlauf der ARDS-Patienten auf der Intensivstation, die sich bereits im Schockzustand befinden, positiv zu beeinflussen.

ACE-Inhibitoren (ACEi) vermindern die endogene Angiotensin-II-Produktion, haben aber keinen Einfluss auf den AT_1 -Rezeptor. Daher kann in dieser Situation die Gabe von Angiotensin II wirksam sein.¹⁵

Patienten aus der ATHOS-3-Studie, die kürzlich ACE-Inhibitoren erhalten hatten, zeigen ein verstärktes Ansprechen auf Angiotensin II mit einem reduzierten Bedarf an Katecholaminen, in Einklang mit der Wiederherstellung des pharmakologisch abgeschwächten RAAS-Signalwegs. Im Gegensatz dazu schwächt die Gabe von Angiotensinrezeptor-Blockern (ARBs) die Wirkung von Angiotensin II ab, was die Auswahl von Untergruppen unterstützt.¹⁵ Aktuelle Expertenberichte heben hervor, dass Patienten mit verminderter ACE-Aktivität oder pharmakologischer Blockade besonders von Angiotensin II profitieren können, einem Vasopressor mit einem spezifischen nicht-katecholaminergen Wirkmechanismus.³

05 ZUBEREITUNG UND DOSIERUNG²

GIAPREZA[®] mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält **2,5 mg Angiotensin II**.

Flüssigkeit eingeschränkt?	Konzentration Durchstechflasche	PZN Entnahmemenge (ml)	Größe Infusionsbeutel (ml)	Endkonzentration (µg/ml)
Nein	2,5 mg/ml	1	500	5
Ja	2,5 mg/ml	1	250	10

Verdünnung in **Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)** zur Erreichung der gewünschten Endkonzentration.

Tabelle 3: Empfohlene Rekonstitution von GIAPREZA[®] (Angiotensin II).

5.1 Stabilität der verdünnten Lösung²

Die verdünnte Lösung sollte sofort verwendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur und bei 2–8 °C nachgewiesen.

5.2 Dosierung und Art der Anwendung²

Einleitung:[#] Die empfohlene Anfangsdosis von GIAPREZA[®] beträgt **20 ng/kg/min** über eine kontinuierliche intravenöse Infusion.

Erste 3 Stunden der Behandlung: Während der ersten 3 Stunden der Behandlung sind **80 ng/kg/min nicht zu überschreiten**.

Erhaltungsdosis: Die Erhaltungsdosis sollte **40 ng/kg/min** nicht überschreiten. Niedrige Dosen von bis zu 1,25 ng/kg/min können angewendet werden.

Auf- & Abwärtstitration: Es sollte nach Bedarf in 5-minütigen Intervallen in **Schritten von bis zu 15 ng/kg/min**, gesteuert durch Blutdruckwerte, auf- oder abwärts titriert werden.

5.3 Dosierbeispiele

Gewicht des Patienten in kg	Konzentration der Lösung	Laufrate (ml/h)		
		Anfangsdosis (20 ng/kg/min)	Erhaltungsdosis (1,25–40 ng/kg/min)	Auf- & Abwärtstitration (15 ng/kg/min)
60	5 µg/ml	14,4	0,9–28,8	10,8
	10 µg/ml	7,2	0,45–14,4	5,4
80	5 µg/ml	19,2	1,2–38,4	14,4
	10 µg/ml	9,6	0,6–19,2	7,2
100	5 µg/ml	24	1,5–48	18
	10 µg/ml	12	0,75–24	9

Tabelle 4: Berechnete Laufrate laut Fachinformation² empfohlener Dosen.

[#] Reaktion des Blutdrucks engmaschig überwachen und die Dosis entsprechend anpassen. Für schwerkranke Patienten beträgt der übliche mittlere arterielle Zildruck 65–75 mmHg.²

06 ATHOS-3-ZULASSUNGSSTUDIE⁴

321 Patienten mit vasodilatatorischem Schock, die mehr als 0,2 µg/kg/min Noradrenalin oder die entsprechende Dosis eines anderen Vasopressors erhielten, wurden in die ATHOS-3-Studie eingeschlossen. In dieser randomisierten klinischen Studie erhielten **die Patienten zusätzlich zu den herkömmlichen Vasopressoren Infusionen von Angiotensin II (n = 163) oder Placebo (n = 158)**.

Der primäre Endpunkt war das Ansprechen in Bezug auf den MAD innerhalb der ersten drei Stunden nach Beginn der Infusion. Ein Ansprechen wurde definiert als ein Anstieg gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 10 mmHg oder ein Anstieg auf mindestens 75 mmHg, ohne dass die Dosis der begleitenden Vasopressoren erhöht wurde.

ATHOS-3-Studie zeigt Behandlungserfolg mit GIAPREZA[®] (Angiotensin II) bei Patienten mit Vasopressor-refraktärem vasodilatativem Schock.⁴

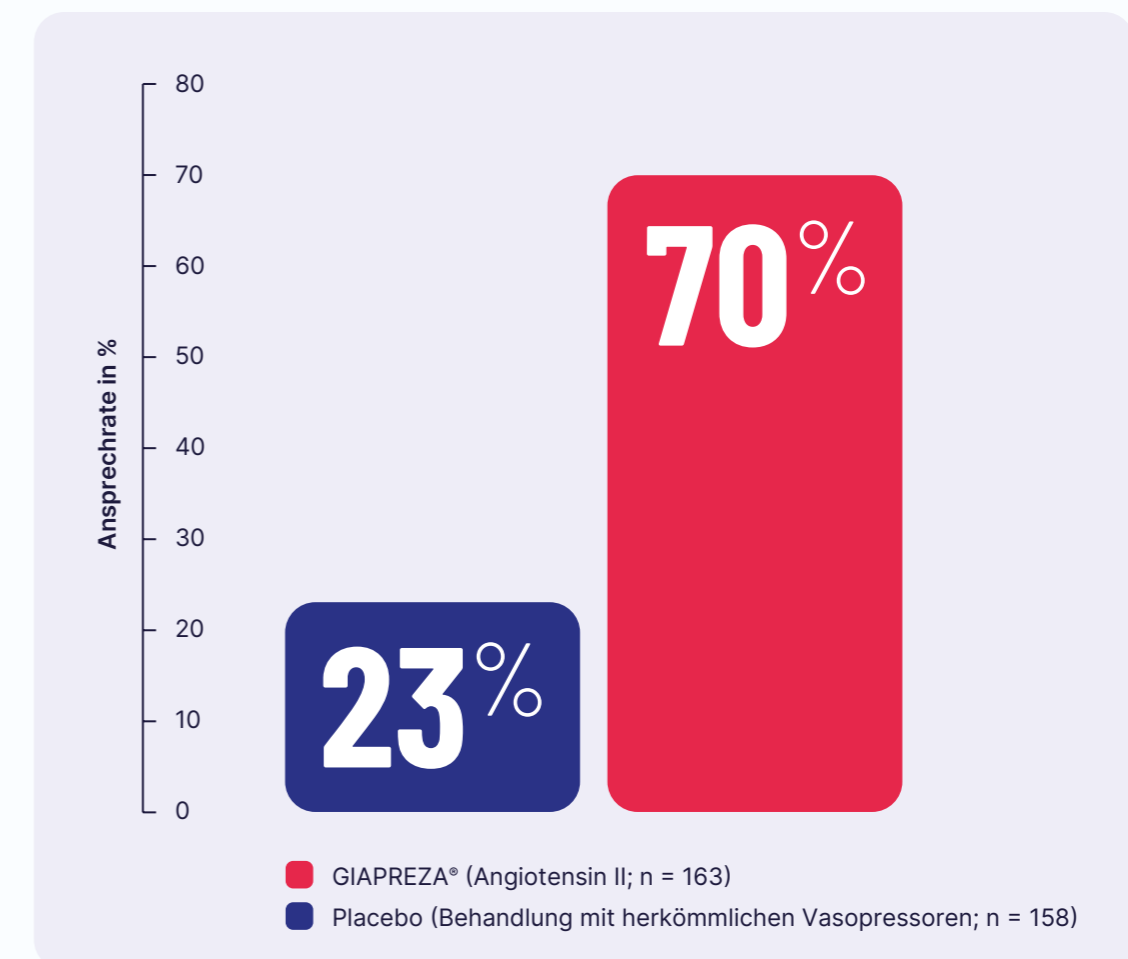


Abbildung 3: In der GIAPREZA[®]-behandelten Patientengruppe wurde bei 70 % ein MAD ≥ 75 mmHg oder ein MAD-Anstieg von ≥ 10 mmHg in den ersten 3 Stunden der Behandlung erreicht (P < 0,001).

GIAPREZA® (Angiotensin II) erhöhte den MAD, herkömmliche Vasopressoren konnten frühzeitig reduziert werden.⁴

Angiotensin II **erhöhte wirksam den Blutdruck** bei Patienten mit vasodilatativem Schock, die nicht auf hohe Dosen herkömmlicher Vasopressoren ansprachen. Die beobachteten Anstiege des MAD unter Angiotensin II gingen mit reduziertem Vasopressorbedarf einher. In der mit GIAPREZA® behandelten Gruppe betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen des MAD-Endpunkts 5 Minuten.^{2,4}

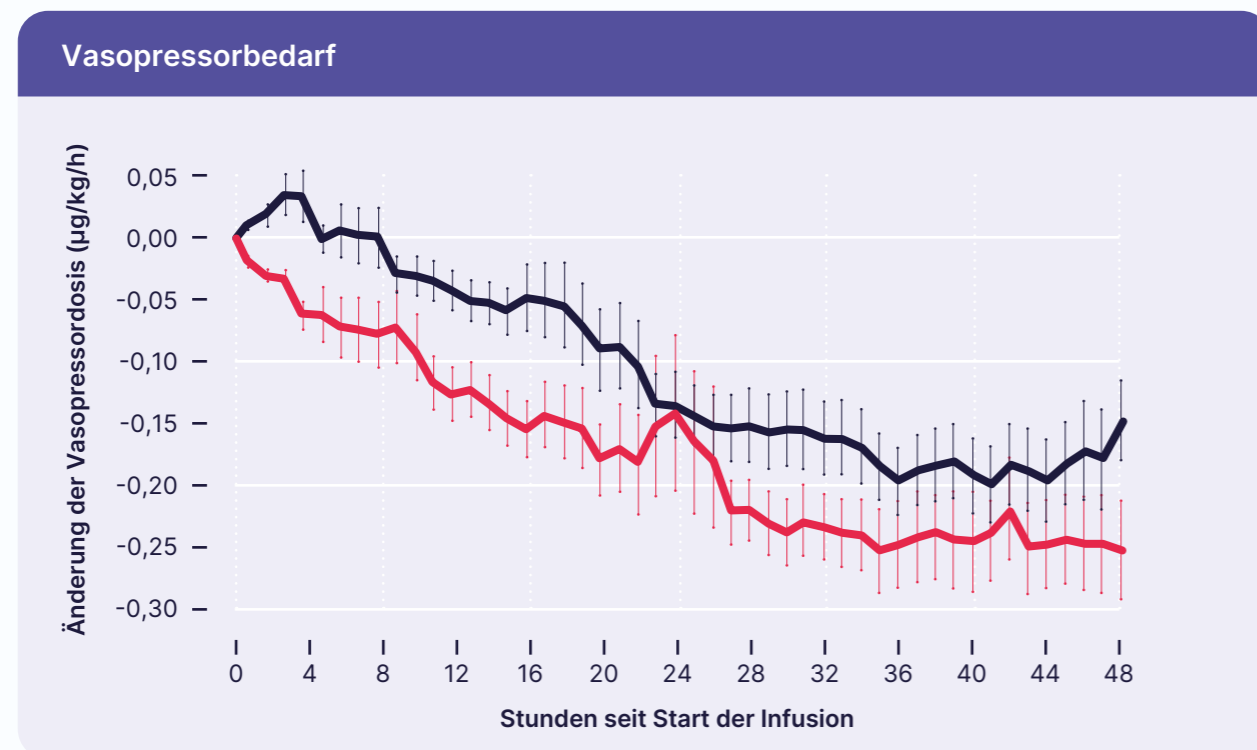
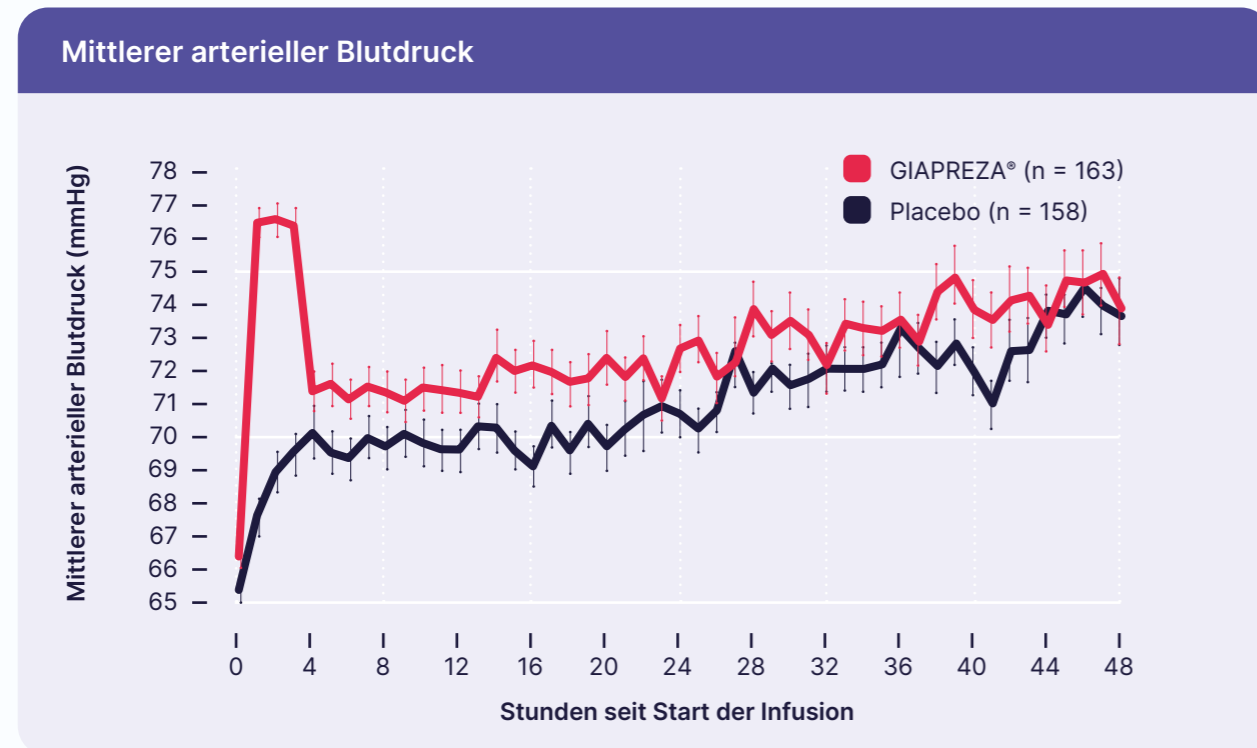


Abbildung 4: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) und Änderung des Vasopressorbedarfs von Patienten mit vasodilatativem Schock unter Behandlung mit Angiotensin II (rot; n = 163) oder Placebo (schwarz; n = 158) zusätzlich zu herkömmlichen Vasopressoren.

07 POST-HOC-ANALYSEN DER ATHOS-3-ZULASSUNGSSTUDIE

Post-hoc-Analysen der ATHOS-3-Zulassungsstudie zeigen, dass Schock-Patienten mit erhöhtem Reninspiegel und/oder bereits bestehender akuter Nierenschädigung mit Nierenersatztherapie von einer Behandlung mit GIAPREZA® profitieren.^{11, 16}

7.1 Patienten mit erhöhtem Reninspiegel

Bei Patienten mit einem Reninspiegel über dem Median der Studienpopulation (> 172,7 pg/ml), war die Überlebenswahrscheinlichkeit bis Tag 28 mit GIAPREZA® im Vergleich zu Placebo signifikant höher ($P = 0,01$).¹⁶

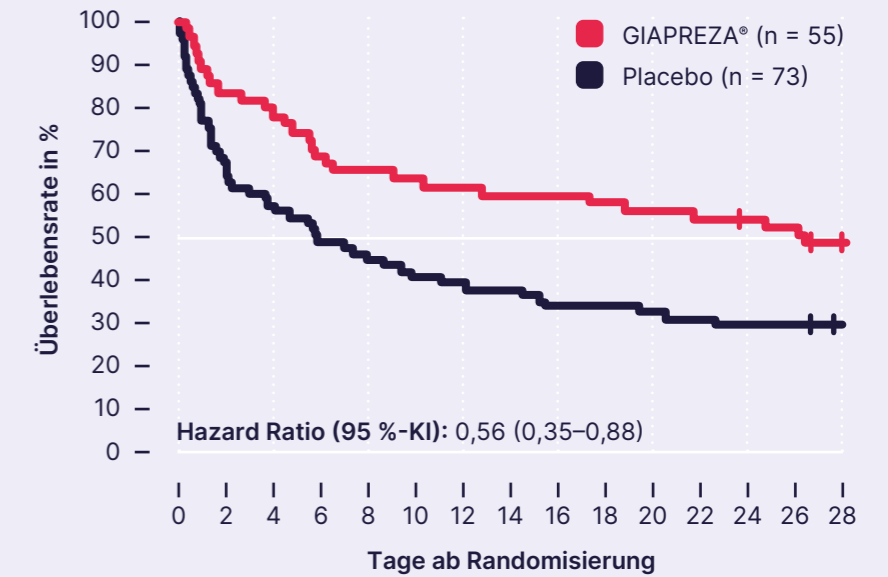


Abbildung 5: 28-Tage-Mortalität von Patienten mit einem Reninspiegel über dem Median der Studienpopulation, zusätzlich behandelt mit GIAPREZA® (Angiotensin II, rot) oder Placebo (schwarz).

7.2 Patienten mit akuter Nierenschädigung und Nierenersatztherapie

Bei Patienten mit akuter Nierenschädigung, die eine Nierenersatztherapie erhielten, war die Überlebenswahrscheinlichkeit bis Tag 28 mit GIAPREZA® im Vergleich zu Placebo signifikant höher ($P = 0,012$). Bis Tag 7 hatten 38 % der Patienten in der Angiotensin-II-Gruppe die Nierenersatztherapie beendet, verglichen mit 15 % in der Placebo-Gruppe ($P = 0,007$).¹¹

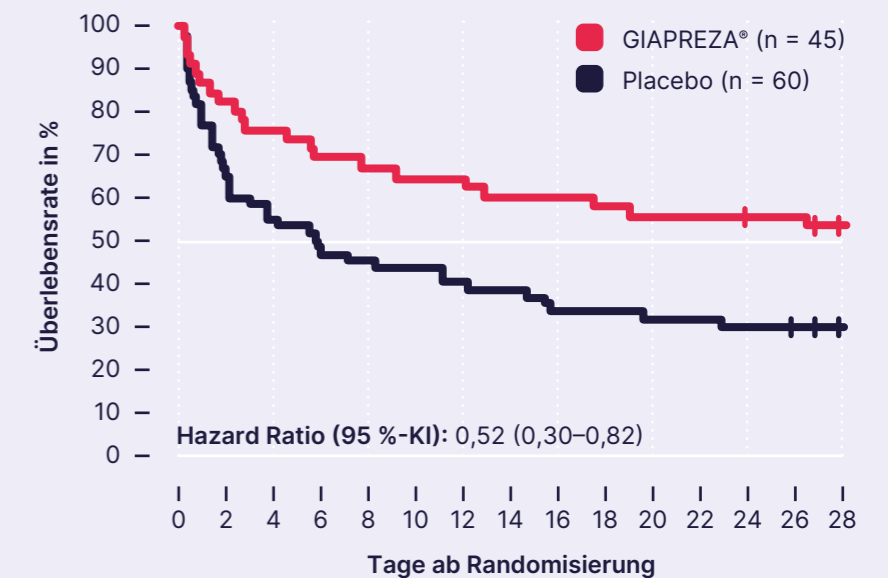


Abbildung 6: 28-Tage-Mortalität von Patienten mit akuter Nierenschädigung, die eine Nierenersatztherapie erhielten, zusätzlich behandelt mit GIAPREZA® (Angiotensin II, rot) oder Placebo (schwarz). AKI-RRT = Akute Nierenschädigung mit Nierenersatztherapie

Eine weitere Post-hoc-Analyse verdeutlicht, dass Schock-Patienten bei einem frühen Einsatz von GIAPREZA® stärker profitieren können.¹⁷

7.3 Frühzeitiger Einsatz von GIAPREZA®

Bei Patienten in der Subgruppe mit geringerer Noradrenalin-Dosis ($\leq 0,25 \mu\text{g/kg/min}$) war die Überlebenswahrscheinlichkeit bis Tag 28 mit GIAPREZA® im Vergleich zu Placebo signifikant höher ($P = 0,03$).¹⁷ In der Subgruppe mit hoher Noradrenalin-Dosis ($>0,25 \mu\text{g/kg/min}$), wurden keine Unterschiede im 28-Tage-Überleben zwischen der GIAPREZA®- und der Placebo-Gruppe festgestellt ($P = 0,71$).¹⁷

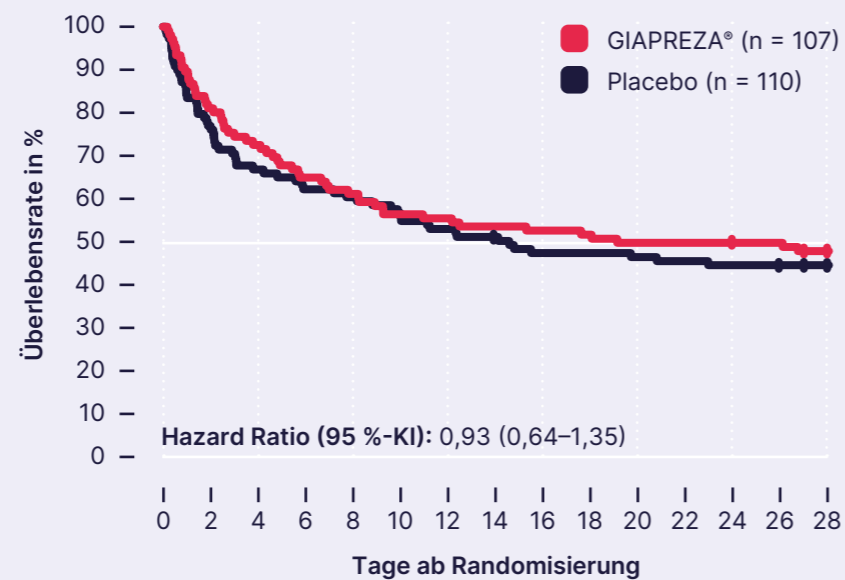
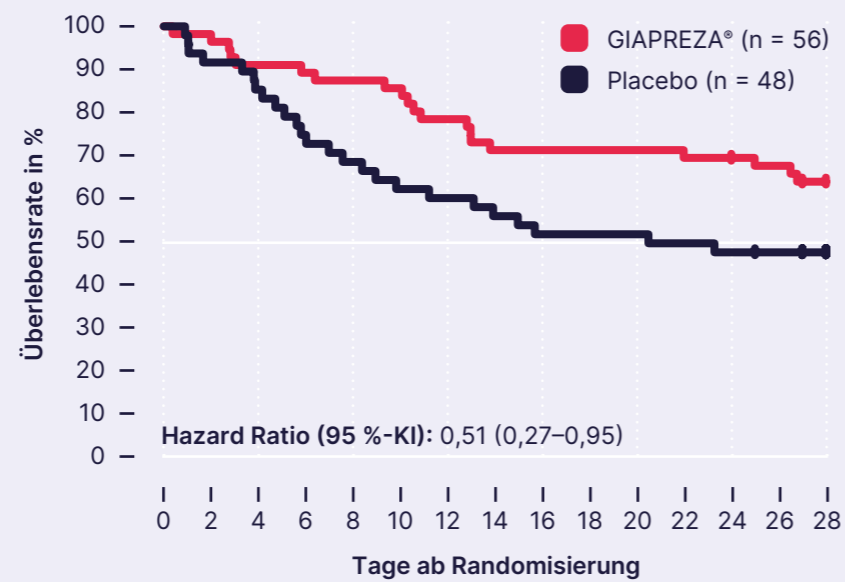


Abbildung 7: 28-Tage-Mortalität von Patienten mit geringerer bzw. hoher Noradrenalin-Dosis zusätzlich behandelt mit GIAPREZA® (Angiotensin II, rot) oder Placebo (schwarz).

7.4 AIMRITE: Identifizierung der von Angiotensin II profitierenden Patienten¹

Biomarker-Studien deuten darauf hin, dass ein erhöhter Plasmareninwert eine Untergruppe von Patienten mit vasodilatativem Schock identifiziert, die sowohl ein höheres Sterberisiko aufweist als auch mit größerer Wahrscheinlichkeit von einer Behandlung mit Angiotensin II profitiert. Plasmarenin-Tests stehen jedoch häufig nicht schnell genug zur Verfügung, um eine rechtzeitige Entscheidungsfindung am Krankenbett zu ermöglichen.

Anhand der Daten der ATHOS-3-Studie wurde ein **Index als Frühmarker für die Bestimmung des Angiotensin II-Therapieerfolgs** entwickelt. Der AIMRITE (= Angiotensin II initial MAP response index of treatment effect = Index der initialen MAD-Antwort auf Angiotensin II zur Bewertung des Behandlungseffekts) war mit der 28-Tage-Mortalität assoziiert.

$$\text{AIMRITE} = \frac{\text{MAD}_{\text{Stunde 1 post ATII (in mmHg)}} - \text{MAD}_{\text{Baseline pre-ATII (in mmHg)}}}{\text{Giapreza}^{\circ}\text{-Dosis zu Stunde 1 (nach jeglicher Titration; in ng/kg/min)}}$$

Responders: AIMRITE $\geq 0,9$ mmHg/ng/kg/min

Non-Responders (ATII-Therapieresistent): AIMRITE $< 0,89$ mmHg/ng/kg/min

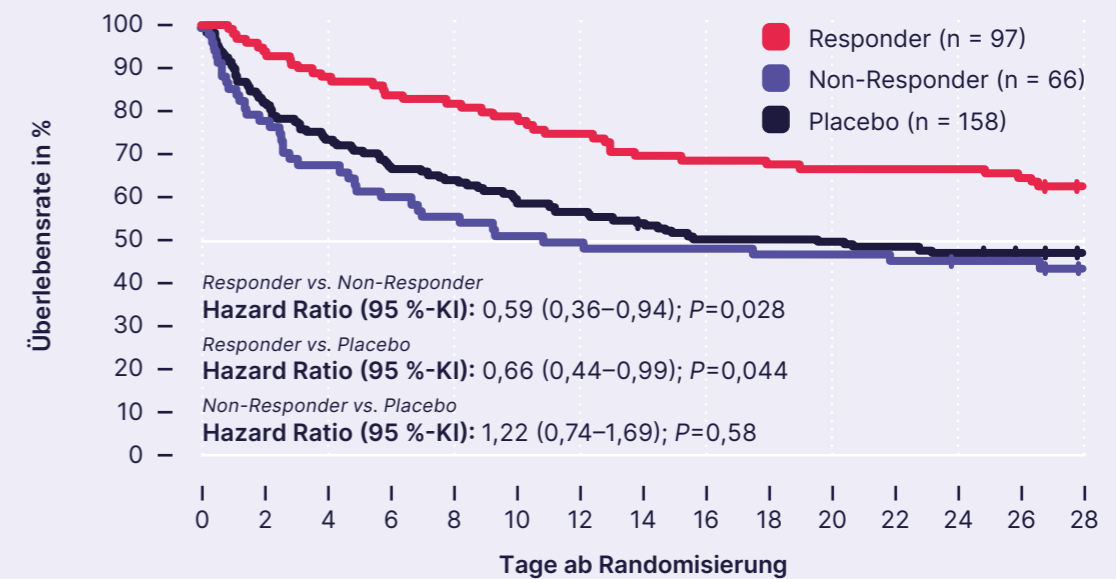


Abbildung 8: 28-Tage-Mortalität von Schock-Patienten mit einem AIMRITE $\geq 0,9$ (n = 97; Responder, rot), oder einem AIMRITE $< 0,9$ (n = 66; Non-Responder, lila; und n = 158; Placebo, schwarz).

Die Autoren schlussfolgern:¹ Patienten, die auf Angiotensin II ansprachen, hatten eine höhere Überlebensrate im Vergleich zu sowohl Angiotensin-II-resistenten Patienten als auch zu jenen, die mit Placebo plus Standardvasopressoren behandelt wurden. Dieser Index kann als prognostischer Indikator und frühes Erkennungsmerkmal für Patienten dienen, die am ehesten von einer Behandlung mit Angiotensin II profitieren.

Beispielpatienten¹

	Responder	Non-Responder
	Patient 1	Patient 2
Baseline-MAP (Stunde 0 [pre-ATII])	60 mmHg	65 mmHg
Angiotensin II Dosis	20 ng/kg/min	20 ng/kg/min
MAD (Stunde 1 [post-ATII])	80 mmHg	74 mmHg
AIMRITE	$\frac{80-60 \text{ mmHg}}{20 \text{ ng/kg/min}} = 1,00$	$\frac{74-65 \text{ mmHg}}{20 \text{ ng/kg/min}} = 0,45$

Tabelle 4: AIMRITE-Berechnung für Beispielpatienten.¹

08 NEBENWIRKUNGEN²

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

Tabelle 5: Häufigkeit der Nebenwirkungen.

8.1 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.

Thromboembolische Ereignisse

In der Phase-III-Studie (ATHOS-3) erlitten mehr Patienten in der GIAPREZA®-Gruppe venöse und arterielle Ereignisse als unter Placebo (21 [12,9 %] vs. 8 [5,1 %]). Es sollte gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien angewendet werden, es sei denn, eine solche ist während der Behandlung mit GIAPREZA® kontraindiziert.

Periphere Ischämie

In der GIAPREZA®-Gruppe erlitten im Vergleich mit der Placebo-Gruppe mehr Patienten eine periphere Ischämie (7 [4,3 %] vs. 4 [2,5 %]). Periphere Ischämie kann eine Folge des Wirkmechanismus von GIAPREZA® sein. Es ist wichtig, GIAPREZA® in der niedrigsten verträglichen Dosis zu geben, um einen angemessenen MAD und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrechtzuerhalten. Um Nebenwirkungen aufgrund einer verlängerten Gefäßverengung zu minimieren, sollte die Behandlung abgesetzt werden, sobald sich der zugrunde liegende Schock hinreichend gebessert hat.

^aSammelbegriff für arterielle und venöse thrombotische Ereignisse

^bDefiniert als Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks

09 REFERENZEN

- 1 Leisman et al. An index of the initial blood pressure response to angiotensin II treatment and its association with clinical outcomes in vasodilatory shock. Crit Care. 2025;29(1):81. DOI: 10.1186/s13054-025-05311-z.
- 2 GIAPREZA® Fachinformation, Stand 09/2024.
- 3 Legrand et al. The renin-angiotensin-aldosterone-system in sepsis and its clinical modulation with exogenous angiotensin II: Critical Care. 2024;28:389. DOI: 10.1186/s13054-024-05123-7.
- 4 Khanna A et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. N Engl J Med. 2017;377(5):419-430. DOI: 10.1056/NEJMoa1704154.
- 5 Apoverlag Warenverzeichnis, Stand 06/2025.
- 6 Baker und Levien, Angiotensin II. Hosp Pharm. 2018;53(4):230-233. DOI: 10.1177/0018578718778224.
- 7 Lumlertgul et al. Roles of angiotensin II as vasopressor in vasodilatory shock. Future Cardiol. 2020;16(6):569-583. DOI: 10.2217/fca-2020-0019.
- 8 Abuelo. Normotensive ischemic acute renal failure. N Engl J Med. 2007;357(8):797-805. DOI: 10.1056/NEJMra064398.
- 9 Wan et al. Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis. Crit Care. 2009;13(6):R190. DOI: 10.1186/cc8185.
- 10 Picod et al. Impaired angiotensin II signaling in septic shock. Ann Intensive Care. 2024;14(1):89. DOI: 10.1186/s13613-024-01325-y.
- 11 Tumlin et al. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. Crit Care Med. 2018;46(6):949-957. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003092.
- 12 Chaba A et al. Angiotensin II for catecholamine-resistant vasodilatory shock in patients with acute kidney injury: a post hoc analysis of the ATHOS-3 trial. Shock. 2025;63(1):88-93. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002481
- 13 Leisman et al. Angiotensin II treatment is associated with improved oxygenation in ARDS patients with refractory vasodilatory shock. Ann Intensive Care. 2023;13(1):128. DOI: 10.1186/s13613-023-01227-5.
- 14 Wieruszewski et al. Trajectory of PaO2/FiO2 Ratio in Shock After Angiotensin II. J Intensive Care Med. 2023;38(10):939-948. DOI: 10.1177/08850666231174870.
- 15 Leisman et al. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers differentially alter the response to angiotensin II treatment in vasodilatory shock. Crit Care. 2024;28(1):130. DOI: 10.1186/s13054-024-04910-6.
- 16 Bellomo et al. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 202(9):1253-1261. DOI: 10.1164/rccm.201911-2172OC.
- 17 Wieruszewski et al. Initiating angiotensin II at lower vasopressor doses in vasodilatory shock: an exploratory post-hoc analysis of the ATHOS-3 clinical trial. Crit Care. 2023;27(1):175. DOI: 10.1186/s13054-023-04446-1.

10 FACHKURZINFORMATION

▼ 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 Fachinformation Abschnitt 4.8.

Bezeichnung des Arzneimittels: Giapreza 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder ml des Konzentrats enthält Angiotensin-II-Acetate 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 Fachinformation Abschnitt 6.1. **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 Fachinformation Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Herztherapie, sonstige Herzstimulanzien, ATC-Code: C01CX09 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) **Inhaber der Zulassung:** PAION Pharma GmbH, Heussstraße 25, 52078 Aachen Deutschland Tel.: +49 241 44 53 0, E-Mail: info@paionpharma.com. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** September 2024

BEI REFRAKTÄRER HYPOTONIE:²

GIAPREZA[®] (ANGIOTENSIN II)



Schnelles Ansprechen
(5 Minuten)²



Renalen Blutfluss
normalisieren, glomeruläre
Filtrationsrate erhöhen³



Vasopressorbedarf
reduzieren²

DE-RH-0021 November 2025