

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Giapreza 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml concentraat bevat angiotensine II-acetaat overeenkomend met 2,5 mg angiotensine II.

Een flacon van 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2,5 mg angiotensine II.

Een flacon van 2 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 5 mg angiotensine II.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere kleurloze oplossing.

pH: 5,0 tot 6,0

Osmolaliteit: 130 tot 170 mOsm/kg

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Giapreza is geïndiceerd voor de behandeling van refractaire hypotensie bij volwassenen met septische of andere distributieve shock die hypotensief blijven ondanks voldoende volumeherstel en toepassing van catecholaminen en andere beschikbare vasopressoren (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Giapreza moet worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met de behandeling van shocks, en is bedoeld voor gebruik in acute situaties in een ziekenhuisomgeving.

#### Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis van Giapreza is 20 nanogram (ng)/kg per minuut via continue intraveneuze infusie.

Bij het starten is het van belang nauwlettend toezicht te houden op de bloeddrukrespons en de dosis dienovereenkomstig aan te passen. Tijdens de behandeling met Giapreza dient gelijktijdig profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) te worden toegepast, tenzij gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4).

Zodra een infuus tot stand is gebracht, kan de dosis niet vaker dan één keer per 5 minuten geleidelijk worden aangepast in stappen van maximaal 15 ng/kg per minuut, waar nodig, afhankelijk van de toestand van de patiënt en de beoogde gemiddelde arteriële druk. In klinisch onderzoek ervoer ongeveer een op de vier patiënten transiënte hypertensie bij de aanvangsdosis van 20 ng/kg angiotensine II per minuut (zie rubriek 4.8), waardoor het stapsgewijs verlagen van de dosis nodig was. Voor ernstig zieke patiënten is de beoogde gemiddelde arteriële druk doorgaans 65-75 mmHg. De dosis mag tijdens de eerste 3 uur van de behandeling de 80 ng/kg per minuut niet overschrijden. De onderhoudsdosis mag niet hoger zijn dan 40 ng/kg per minuut. De

minimumdosis is 1,25 ng/kg per minuut.

Het is belangrijk Giapreza toe te dienen in de laagste compatibele dosis om een adequate arteriële bloeddruk en weefselperfusie te bereiken of te handhaven (zie rubriek 4.4). De mediane duur van de behandeling in klinisch onderzoek was 48 uur (bereik: 3,5 tot 168 uur).

Om de kans op bijwerkingen als gevolg van langdurige vasoconstrictie tot een minimum te beperken, moet de behandeling met Giapreza worden stopgezet zodra de onderliggende shock voldoende is verbeterd. Verlaag de dosis geleidelijk in stappen van maximaal 15 ng/kg per minuut, waar nodig, op basis van de bloeddruk, om hypotensie ten gevolge van abrupte stopzetting te vermijden (zie rubriek 4.4).

#### Bijzondere populaties

##### *Ouderen*

Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van Giapreza bij patiënten ouder dan 75 jaar. Er is geen speciale dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 75 jaar. Wat andere leeftijdsgroepen betreft, is het van belang nauwlettend toezicht te houden op de bloeddrukrespons en de dosis dienovereenkomstig aan te passen.

##### *Nier- of leverinsufficiëntie*

Er is geen speciale dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie of een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Wat andere patiëntenpopulaties betreft, is het van belang nauwlettend toezicht te houden op de bloeddrukrespons en de dosis dienovereenkomstig aan te passen.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Giapreza bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Giapreza mag alleen worden toegediend via continue intraveneuze infusie, met nauwlettende controle van de hemodynamica en de perfusie van eindorganen.

Uitsluitend voor intraveneus gebruik na verdunning. Het wordt aanbevolen Giapreza toe te dienen via een centraal veneuze lijn.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De klinische ervaring met Giapreza beperkt zich tot septische of andere distributieve shock. Het gebruik van Giapreza wordt afgeraden bij andere typen shock (bijv. cardiogene shock etc.), aangezien patiënten met niet-distributieve shocks werden uitgesloten van het klinisch onderzoek (zie rubriek 5.1).

#### Trombo-embolische voorvallen

In klinisch onderzoek is melding gemaakt van trombo-embolische voorvallen bij gebruik van angiotensine II. De grootste onbalans ten opzichte van placebo werd gevonden voor veneuze trombo-embolie (6,1% tegenover 0%) (zie rubriek 4.8). Tijdens behandeling met Giapreza moet gelijktijdig profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE-profylaxe) worden toegepast, tenzij gecontra-indiceerd. Niet-farmacologische VTE-profylaxe kan worden overwogen als farmacologische profylaxe gecontra-indiceerd is.

#### Perifere ischemie

Er is melding gemaakt van perifere ischemie bij gebruik van angiotensine II (zie rubriek 4.8). Het is belangrijk Giapreza toe te dienen in de laagste compatibele dosis om een adequate gemiddelde arteriële druk en weefselperfusie te bereiken of te handhaven.

#### Stopzetting van de behandeling

Giapreza moet geleidelijk worden afgebouwd, aangezien bij abrupte stopzetting of voortijdige beëindiging patiënten hypotensie kunnen krijgen of de onderliggende diagnose van shock kan verslechteren (zie rubriek 4.2).

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 mg/ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er is geen metabolismeonderzoek *in vitro* uitgevoerd met Giapreza.

Patiënten die onlangs angiotensine-converterend enzyme remmers (ACE-remmers) hebben ontvangen, kunnen gevoeliger zijn voor de werking van Giapreza met een verhoogde respons. Patiënten die onlangs angiotensine II-receptorblokkers (ARB's) hebben ontvangen, kunnen minder gevoelig zijn voor de werking van Giapreza met een verminderde respons.

Gelijktijdige toediening van Giapreza en andere vasopressoren kan een additief effect hebben op de gemiddelde arteriële druk (MAP). De toevoeging van Giapreza kan een verlaging van de doses van andere vasopressoren, bv. adrenerge of dopaminerge middelen, noodzakelijk maken.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van angiotensine II bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit. Het gebruik tijdens de zwangerschap moet zo mogelijk worden vermeden en de potentiële voordelen voor de patiënt moeten worden afgewogen tegen een mogelijk risico voor de foetus.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of angiotensine II of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Giapreza.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van de behandeling op de vruchtbaarheid bij mensen.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen werden vastgesteld in het klinisch hoofdonderzoek (N=163 behandeld met Giapreza). De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden gemeld in de Giapreza-arm tegenover de placebo-arm, zijn respectievelijk trombo-embolische voorvallen (12,9% tegenover 5,1%) en

transiënte hypertensie (22,7% tegenover 1,9%).

#### Tabel met de lijst van bijwerkingen

In tabel 1 staan de bijwerkingen die in klinische studies zijn geïdentificeerd bij de totale veiligheidspopulatie die met Giapreza werd behandeld, per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en per frequentie. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 1: Lijst van bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Zeër vaak	Vaak
Hartaandoeningen		Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Trombo-embolische voorvallen <sup>a</sup> Transiënte hypertensie <sup>b</sup>	Perifere ischemie

<sup>a</sup> Groepsaanduiding die arteriële en veneuze trombotische voorvallen omvat.

<sup>b</sup> Gedefinieerd als een toename van de gemiddelde arteriële druk  $> 100$  mmHg.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Transiënte hypertensie*

In totaal 37 patiënten (23%) ervoeren transiënte hypertensie bij de aanvangsdosis 20 ng/kg/min angiotensine II. Transiënte hypertensie kan snel worden gematigd door het stapsgewijs verlagen van de dosis (zie rubriek 4.2).

##### *Trombo-embolische voorvallen*

In het fase 3-onderzoek (ATHOS-3) ervoeren meer patiënten veneuze en arteriële trombo-embolische voorvallen in de Giapreza-arm dan in de placeboarm (21 [12,9%] tegenover 8 [5,1%]). De grootste onbalans werd gevonden voor veneuze trombo-embolie (respectievelijk 10 [6,1%] tegenover 0 [0%]). Daarbij ging het in 7 gevallen om diepe veneuze trombose. Twee patiënten (1,2%) in de Giapreza-arm ervoeren een trombo-embolisch voorval met dodelijke afloop, tegenover geen patiënten in de placeboarm. Tijdens behandeling met Giapreza moet gelijktijdig veneuze trombo-embolieprofylaxe worden toegepast, tenzij gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4).

##### *Perifere ischemie*

In de Giapreza-arm ervoeren meer patiënten perifere ischemie dan in de placeboarm (7 [4,3%] tegenover 4 [2,5%]). Daarvan werden 5 gevallen (3,1%) in de Giapreza-arm en 3 gevallen (1,9%) in de placeboarm als ernstig beschouwd. In elke arm werd bij één patiënt de behandeling als gevolg daarvan beëindigd. Perifere ischemie kan een gevolg zijn van het werkingsmechanisme van Giapreza. Het is belangrijk Giapreza toe te dienen in de laagste compatibele dosis om een adequate gemiddelde arteriële druk en weefselperfusie te bereiken of te handhaven. Om bijwerkingen als gevolg van langdurige vasoconstrictie tot een minimum te beperken, moet de behandeling worden stopgezet zodra de onderliggende shock voldoende is verbeterd (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Een overdosis kan leiden tot ernstige hypertensie. Het stapsgewijs verlagen van de therapie, zorgvuldige observatie en initiatie van passende ondersteunende maatregelen is de geïndiceerde behandeling van een overdosis angiotensine II. De hypertensie-effecten zullen naar verwachting van korte duur zijn omdat de halveringstijd van angiotensine II minder dan één minuut is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: harttherapie, overige hartstimulerende middelen, ATC-code: C01CX09

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Angiotensine II verhoogt de bloeddruk door vasoconstrictie; verhoogde afgifte van aldosteron via directe werking van angiotensine II op de vaatwand wordt gemedieerd door binding aan de G- proteïnegekoppelde angiotensine II-receptor type 1 op vasculaire gladde spiercellen, die  $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline-afhankelijke fosforylering van myosine stimuleert en samentrekking van glad spierweefsel veroorzaakt.

Giapreza wordt voor elke individuele patiënt geleidelijk aangepast op basis van het effect. In het ATHOS-3-onderzoek bedroeg de mediane tijd die nodig was om de bloeddruk te verhogen, ongeveer 5 minuten. Het effect op de bloeddruk wordt gehandhaafd gedurende ten minste de eerste drie uur van continue intraveneuze infusie. Door de korte halveringstijd van angiotensine II (minder dan 1 minuut) kan abrupte stopzetting van angiotensine II leiden tot terugkeer van de hypotensie (zie rubriek 4.4). Het langzaam stapsgewijs verlagen van de dosis zodra de onderliggende shock voldoende is verbeterd, wordt daarom aanbevolen, in geleidelijke stappen van maximaal 15 ng/kg per minuut, waar nodig, op basis van de bloeddruk (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

*Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock* (ATHOS-3) was een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, fase 3-, dubbelblinde, internationale, multicentrische veiligheids- en werkzaamheidsstudie waarbij 321 volwassenen met septische of andere distributieve shock die ondanks behandeling met vocht en vasopressoren hypotensief bleven, 1:1 werden gerandomiseerd naar Giapreza of placebo. De doses Giapreza of placebo werden tijdens de eerste 3 uur van de behandeling geleidelijk aangepast naar een streefwaarde van  $\geq 75$  mmHg voor de gemiddelde arteriële druk (MAP), terwijl de doses van andere vasopressoren werden gehandhaafd. Van uur 3 tot uur 48 werd Giapreza of het placebo zo aangepast dat de MAP tussen 65 en 70 mmHg werd gehouden, terwijl de doses van andere vasopressoren werden verlaagd.

Om in de studie te worden opgenomen, moesten de patiënten klinische kenmerken hebben van ‘high-output’ shock, gedefinieerd als een cardiale index  $> 2,3$  l/min/m<sup>2</sup> of de som van centraal veneuze zuurstofsaturatie  $> 70\%$  met centraal veneuze druk (CVP)  $> 8$  mmHg. De patiënten moesten ook een catecholamine-refractaire hypotensie (CRH) hebben, gedefinieerd als hypotensie waarbij de patiënt een totale dosis vasopressoren van  $> 0,2$  mcg/kg/min. gedurende 6 tot 48 uur nodig had om een gemiddelde arteriële druk (MAP) tussen 55 tot 70 mmHg te handhaven en waarbij de patiënt in de voorafgaande periode van 24 uur ten minste 25 ml/kg kristalloïden of overeenkomende hoeveelheden colloïden had ontvangen, en de patiënten moesten naar het oordeel van de behandelende onderzoeker voldoende volumeresuscitatie hebben gehad.

Van de 321 patiënten die in de fase 3-studie werden behandeld, waren 195 patiënten (60,7%) van het mannelijk geslacht, 257 patiënten (80%) blank, 33 patiënten (10%) zwart en 31 patiënten (10%) overig. De mediane leeftijd was 64 jaar (bereik: 22-89 jaar). Patiënten die hoge doses steroïden nodig hadden, patiënten met een anamnese van astma of bronchospasme die niet mechanisch werden beademd, en patiënten met het syndroom van Raynaud werden uitgesloten. Patiënten met actieve bloedingen, mesenteriale ischemie, leverfalen en een MELD-score van  $\geq 30$ , een CV SOFA-score  $\leq 3$  en patiënten met uitgebreide brandwonden werden eveneens uitgesloten. Van de proefpersonen had 91% septische shock; de overige proefpersonen hadden andere vormen van distributieve shock, zoals neurogene shock. Patiënten met cardiogene shock werden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Ten tijde van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel ontving 97% van de proefpersonen norepinefrine, 67% vasopressine, 15% fenylefrine, 13% epinefrine en 2% dopamine. Van de proefpersonen had 83% twee of meer vasopressoren en 47% drie of meer vasopressoren gekregen vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Patiënten kregen op het moment van de randomisering niet altijd de maximale doses van andere vasopressoren. Van de 321 patiënten ontvingen er 227 (71%) een baseline norepinefrine-equivalente dosis (NED)  $< 0,5$  mcg/kg/min, 73 patiënten (23%) ontvingen een baseline NED  $\geq 0,5$  tot  $< 1$

mcg/kg/min en 21 patiënten (6%) ontvingen hoge doses vasopressoren ( $\text{NED} \geq 1,0 \text{ mcg/kg/min}$ ). Het effect van Giapreza bij toevoeging aan maximumdoses van andere vasopressoren is onbekend.

Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen dat een  $\text{MAP} \geq 75 \text{ mmHg}$  of een toename van de MAP met  $\geq 10 \text{ mmHg}$  bereikte zonder verhoging van de baseline vasopressortherapie na 3 uur.

Het primaire eindpunt werd bereikt door 70% van de patiënten die waren gerandomiseerd naar Giapreza, tegenover 23% van de naar placebo gerandomiseerde proefpersonen;  $p < 0,0001$  (een behandelingseffect van 47%). Het behandelingseffect was consistent in subgroepen van hoogrisicopatiënten met een lage baseline-MAP of een hoge APACHE II-score, wat stratificatiefactoren waren (tabel 2).

**Tabel 2: Primaire werkzaamheidseindpunten: MAP-respons na 3 uur (mITT-populatie en subgroepen)**

Subgroep	Placebo responspercentage	Giapreza responspercentage
Alle patiënten	37/158 patiënten 23%	114/163 patiënten 70%
Baseline-MAP < 65 mmHg	10/50 patiënten 20%	28/52 patiënten 54%
Baseline-APACHE II > 30	17/65 patiënten 26%	38/58 patiënten 66%

mITT = 'modified intent-to-treat' populatie

In de met Giapreza behandelde groep bedroeg de mediane tijd die nodig was om het doel-MAP- eindpunt te bereiken 5 minuten. Het effect op de MAP bleef gehandhaafd gedurende ten minste de eerste drie uur van de behandeling. De mediane dosis van Giapreza was  $10 \text{ ng/kg/min}$  na 30 minuten. Van de 114 patiënten die na 3 uur niet op de behandeling hadden gereageerd, ontvingen er slechts 2 (1,8%) meer dan  $80 \text{ ng/kg/min}$ .

De mortaliteit tot en met dag 28 was 46% voor Giapreza en 54% voor placebo (hazardratio 0,78; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,57-1,07).

Het effect van Giapreza op de morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld in passende studies.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Giapreza in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van hypotensie bij kinderen die hypotensief blijven ondanks behandeling met vocht en vasopressoren.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Giapreza wordt voor elke individuele patiënt geleidelijk aangepast op basis van het effect. De plasmaconcentraties van angiotensine II zijn in het fase 3-hoofdonderzoek beoordeeld bij aanvang en na 3 uur infusie.

#### Distributie

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd om de distributie van Giapreza te onderzoeken.

#### Biotransformatie en eliminatie

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd om het metabolisme en de excretie van Giapreza te onderzoeken. De plasmahalveringstijd van intraveneus toegediend angiotensine II is minder dan 1 minuut. Het wordt door afsplitsing van terminale domeinen (bij de aminoterminalen en carboxyterminalen domeinen) gemetaboliseerd in diverse weefsels zoals erythrocyten, plasma en veel van de belangrijkste organen (d.w.z. darmen, nieren, lever en longen).

### Nierfunctiestoornis

Er is geen onderzoek uitgevoerd om de farmacokinetiek van angiotensine II bij patiënten met een nierfunctiestoornis te onderzoeken, aangezien de nieren geen belangrijk orgaan zijn voor het metabolisme of de excretie van angiotensine II.

### Leverinsufficiëntie

Er is geen onderzoek uitgevoerd om de farmacokinetiek van angiotensine II bij patiënten met een leverfunctiestoornis te onderzoeken, aangezien de lever geen belangrijk orgaan is voor het metabolisme of de excretie van angiotensine II.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In een farmacologisch onderzoek van de cardiovasculaire veiligheid bij normotensieve honden heeft Giapreza geleid tot een verhoogde hartslag, verhoogde systemische vaatweerstand, verhoogde systolische en verhoogde diastolische druk in het linkerventrikel en verlenging van het PR-interval.

Bij een 48 uur durende continue intraveneuze toediening van angiotensine II aan neonatale lammeren werden de nominale doses van 4, 12 en 40 ng/kg/min goed verdragen. Er werden geen bijwerkingen waargenomen die verband hielden met de behandeling.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Water voor injecties  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

3 jaar

#### Verdunde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor de duur van 24 uur bij kamertemperatuur en bij 2 °C – 8 °C verdund in 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C of bij 25 °C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**



### Flacon van 1 ml

1 ml oplossing in een glazen flacon (type I-glas) met aluminium verzegeling, (elastomeer) stop en kunststof dop. Verpakkingsgrootte van 1 of 10 flacons per doos.

### Flacon van 2 ml

2 ml oplossing in een glazen flacon (type I-glas) met aluminium verzegeling, stop (elastomeer) en kunststof dop. Verpakkingsgrootte van 1 flacon per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

### Instructies voor de bereiding van het geneesmiddel vóór toediening

1. Inspecteer elke flacon vóór verdunning op zwevende deeltjes.
2. Verdun 1 of 2 ml Giapreza in een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie om een eindconcentratie van 5.000 ng/ml of 10.000 ng/ml te bereiken.
3. De verdunde oplossing moet helder en kleurloos zijn.
4. Voer de flacon en het eventuele ongebruikte deel van het geneesmiddel af na gebruik.

**Tabel 3: Preparatie van verdunde oplossing**

<b>Vloeistof beperkt?</b>	<b>Flaconsterkte</b>	<b>Afnamehoeveelheid (ml)</b>	<b>Inhoud infuuszak (ml)</b>	<b>Uiteindelijke concentratie (ng/ml)</b>
Nee	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

Een verdunde oplossing kan bij kamertemperatuur of gekoeld worden bewaard. Voer bereide oplossing af wanneer deze langer dan 24 uur bij kamertemperatuur of gekoeld is bewaard.

Giapreza mag gelijktijdig worden toegediend met norepinefrine, epinefrine, vasopressine, terlipresine, dopamine en/of fenylefrine.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2019

Datum van laatste verlenging: 16 mei 2024

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP- aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning ( <i>Post-authorisation efficacy study</i> , PAES): Om de werkzaamheid en veiligheid van Giapreza voor de behandeling van refractaire hypotensie bij volwassenen met septische of andere distributieve shock verder te onderzoeken, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicentrische studie bij volwassen patiënten met vasodilatoire shock en daarmee gepaard gaand ernstig acuut nierletsel dat nierfunctievervangende therapie noodzakelijk maakt, uitvoeren en de resultaten ervan indienen om: 1) gegevens te verstrekken over het effect van het product op morbiditeit en orgaanperfusie bij een voldoende vertegenwoordiging van Europese patiënten, 2) zekerheid te geven dat er geen schadelijke gevolgen zijn voor de mortaliteit tot en met dag 28, 3) aanvullende veiligheidsgegevens te verstrekken over ischemische en trombo-embolische voorvallen in verband met het gebruik van het product, en om de klinische algemene indruk van de respons op de behandeling vast te leggen.	Indiening van de onderzoeksresultaten: 30 juni 2024

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **BUITENVERPAKKING**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Giapreza 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
angiotensine II

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml bevat 2,5 mg angiotensine II (als acetaat).

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: mannitol, water voor injecties, natriumhydroxide, zoutzuur.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

1 flacon

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

10 flacons

2,5 mg/1 ml

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Enkelvoudige dosis

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik uitsluitend na verdunning

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

#### **8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na verdunning onmiddellijk gebruiken.



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**

Ongebruikt product moet worden afgevoerd.

**11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

**12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**13. Partijnummer**

Lot

**14. Algemene indeling voor de aflevering**

**15. Instructies voor gebruik**

**16. Informatie in braille**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. Uniek identificatiekenmerk - 2D matrixcode**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. Uniek identificatiekenmerk - voor mensen leesbare gegevens**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Giapreza 2,5 mg/ml steriel concentraat  
angiotensine II

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

IV gebruik uitsluitend na verdunning

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

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

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Giapreza 2,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie** angiotensine II

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Giapreza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Giapreza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Giapreza bevat de werkzame stof angiotensine II, een stof die normaal door het lichaam wordt geproduceerd. Deze stof maakt de bloedvaten strakker en nauwer, waardoor de bloeddruk stijgt.

Giapreza wordt in noodgevallen gebruikt om de bloeddruk tot normale niveaus te doen stijgen bij volwassen patiënten met ernstig lage bloeddruk die niet reageren op vloeistoffen of andere geneesmiddelen die de bloeddruk verhogen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als het bovenstaande op u van toepassing is, moet uw arts of verpleegkundige worden geïnformeerd voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Giapreza is alleen getest bij mensen met septische of distributieve shock. Het is niet getest bij andere typen shock.

Dit geneesmiddel wordt in verband gebracht met de vorming van bloedstolsels. Als onderdeel van uw behandeling zult u geneesmiddelen ontvangen om de vorming van bloedstolsels te voorkomen, tenzij uw arts dit onnodig acht.

Wanneer u voor het eerst Giapreza toegediend krijgt, zal uw bloeddruk naar verwachting stijgen. U zult nauwlettend in de gaten worden gehouden om ervoor te zorgen dat uw bloeddruk het juiste niveau bereikt.

Vertel onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u een verandering van kleur (roodheid of bleekheid), pijn, of gevoelloosheid in een van uw ledematen ervaart of als een van uw ledematen koud aanvoelt, aangezien dit erop kan wijzen dat een bloedstolsel de bloedbaan naar een deel van het lichaam heeft geblokkeerd.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Giapreza mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar, aangezien het middel bij deze groepen niet is onderzocht.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Giapreza nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Een aantal geneesmiddelen kan van invloed zijn op de werking van Giapreza, zoals:

- remmers van angiotensine-converterend enzym (ACE-remmers), zoals enalapril (geneesmiddelen die worden gebruikt om de bloeddruk te verlagen). ACE-remmers kunnen het effect van Giapreza versterken;
- angiotensine II-receptorblokkers, zoals candesartan (geneesmiddelen die worden gebruikt om de bloeddruk te verlagen) kunnen het effect van Giapreza verminderen.

Uw arts geeft u mogelijk al andere geneesmiddelen om uw bloeddruk te verhogen. Wanneer Giapreza aan deze geneesmiddelen wordt toegevoegd, kan het nodig zijn de doses van de andere geneesmiddelen te verlagen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Er is beperkte informatie beschikbaar over de gevolgen van Giapreza tijdens de zwangerschap. Indien mogelijk moet het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap worden vermeden. Uw arts geeft u dit geneesmiddel alleen als de mogelijke voordelen groter zijn dan de mogelijke risico's.

Het is niet bekend of Giapreza in de moedermelk terechtkomt. Geeft u borstvoeding? Vertel het uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Borstvoeding moet worden gestopt tijdens de behandeling.

### **Natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 mg/1 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij'.

## **3. Hoe wordt dit middel gebruikt?**

Giapreza wordt u in het ziekenhuis toegediend door een arts of verpleegkundige. Het wordt eerst verdund en vervolgens toegediend via langzame indruppeling (infuus) in een ader, waarbij elke minuut een bepaalde dosis wordt geleverd.

De dosis is afhankelijk van uw lichaamsgewicht. De aanbevolen aanvangsdosis van Giapreza is 20 nanogram (ng) per kilogram lichaamsgewicht per minuut. Na de eerste dosis past uw arts de dosis elke 5 minuten aan totdat uw bloeddruk de gewenste hoogte heeft bereikt. Uw arts blijft uw respons beoordelen en past de dosis aan tijdens de eerste 3 uren van de behandeling tot maximaal 80 ng per kilogram per minuut. De maximale dosis na de eerste 3 uren is 40 ng per kilogram per minuut.

Giapreza wordt u toegediend in de laagste dosis waarmee de gewenste bloeddruk kan worden bereikt of gehandhaafd. Om de kans op bijwerkingen van dit geneesmiddel tot een minimum te beperken, wordt Giapreza afgebouwd zodra uw toestand verbetert.

### **Ouderen**

Giapreza is getest bij een klein aantal patiënten ouder dan 75 jaar. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten ouder dan 75 jaar. Uw arts zal uw bloeddruk controleren en zo nodig de dosis aanpassen.

### **Functiestoornis van de lever of nieren**

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten met een stoornis van de leverfunctie of nierfunctie. Uw arts zal uw bloeddruk controleren en zo nodig de dosis aanpassen.

### **Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Giapreza wordt u gegeven door een arts of een verpleegkundige waardoor het onwaarschijnlijk is dat u de verkeerde dosis krijgt. Indien u echter bijwerkingen heeft of denkt dat u te veel Giapreza heeft gekregen, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige. Als u te veel Giapreza heeft gekregen, kunt u een hoge bloeddruk ervaren. Als dit het geval is, zal het ziekenhuispersoneel uw vitale functies controleren en krijgt u de nodige ondersteunende zorg.

### **Stopzetting van de behandeling met Giapreza**

Uw arts zal de hoeveelheid Giapreza die u in de loop van de tijd krijgt geleidelijk aan verlagen van zodra uw bloeddruk naar een passend niveau is gestegen. Als de toediening van Giapreza plotseling wordt gestopt of te vroeg wordt gestopt, kan uw bloeddruk dalen of kan uw toestand verslechteren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Neem direct contact op met uw arts als u last heeft van:**

- pijn, roodheid of bleke kleur, opzwellings of koud aanvoelen van de huid of ledematen, aangezien dit verschijnselen kunnen zijn van een bloedstolsel in een van de aderen. Deze stolsels kunnen via de bloedvaten in de longen terechtkomen en veroorzaken pijn op de borst en problemen met de ademhaling. Als u een van deze verschijnselen ervaart, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Deze typen verschijnselen komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen. Hoewel niet al deze verschijnselen levensbedreigende complicaties tot gevolg hebben, moet uw arts er onmiddellijk over worden geïnformeerd.

Andere bijwerkingen zijn:

**Ze**er vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) zijn:

- te hoge bloeddruk

**Va**ak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers) zijn:

- snelle hartslag
- slechte bloedsomloop naar de handen, de voeten of andere lichaamsdelen, die ernstig kan zijn en weefselschade kan veroorzaken.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe wordt dit middel bewaard?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de flacon na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

De verdunde oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt. De chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond voor de duur van maximaal 24 uur bij kamertemperatuur en bij 2 °C - 8 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van beschadiging of verkleuring zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

#### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is angiotensine II-acetaat. Elke ml bevat angiotensine II-acetaat overeenkomend met 2,5 mg angiotensine II.
  - Een flacon van 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2,5 mg angiotensine II.
  - Een flacon van 2 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 5 mg angiotensine II.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol en water voor injecties, pH aangepast met natriumhydroxide en/of zoutzuur (zie rubriek 2 onder “Natrium”).

#### **Hoe ziet Giapreza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Giapreza 2,5 mg/ml wordt aangeboden als een concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). De oplossing is een heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes.

Giapreza wordt geleverd in een doos met een 1 x 1 ml-flacon, 10 x 1 ml-flacon of 1 x 2 ml-flacon voor eenmalig gebruik. Niet alle sterktes/farmaceutische vormen worden in de handel gebracht.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

#### **Fabrikant**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viatrix Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	<b>Lietuva</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>България</b> PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Česká republika</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Magyarország</b> PAION Pharma GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
<b>Danmark</b> PAION Pharma GmbH	<b>Malta</b> PAION Pharma GmbH

Tlf: + 49 800 4453 4453	Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Deutschland</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Nederland</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Eesti</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Norge</b> PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
<b>Ελλάδα</b> Viatrix Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	<b>Österreich</b> PAION Pharma 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 Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Hrvatska</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>România</b> BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
<b>Ireland</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenija</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Ísland</b> PAION Pharma GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenská republika</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Italia</b> Viatrix Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	<b>Suomi/Finland</b> PAION Pharma GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Κύπρος</b> PAION Pharma GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	<b>Sverige</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Latvija</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:  
<http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

#### Dosering en wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik, alleen na verdunning. Toediening van Giapreza via een centrale intreveneuze lijn wordt aanbevolen.

Giapreza mag alleen worden toegediend via continue intraveneuze infusie, met nauwlettende controle van de hemodynamica en de perfusie van eindorganen.



### Instructies voor verdunning

1. Inspecteer elke flacon vóór verdunning op zwevende deeltjes.
2. Verduin 1 of 2 ml Giapreza in een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie om een eindconcentratie van 5.000 ng/ml of 10.000 ng/ml te bereiken.
3. De verdunde oplossing moet helder en kleurloos zijn.
4. Voer de flacon en het eventuele ongebruikte deel van het geneesmiddel af na gebruik.

**Tabel 1: Preparatie van verdunde oplossing**

Vloeistof beperkt?	Flaconsterkte	Afnamehoeveelheid (ml)	Inhoud infuuszak (ml)	Uiteindelijke concentratie (ng/ml)
Nee	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

### Toediening

Bij het starten van een behandeling met Giapreza is het van belang nauwlettend toezicht te houden op de bloeddrukrespons en de dosis dienovereenkomstig aan te passen.

Zodra een infuus tot stand is gebracht, kan de dosis niet vaker dan één keer per 5 minuten geleidelijk worden aangepast in stappen van maximaal 15 ng/kg per minuut, waar nodig, afhankelijk van de toestand van de patiënt en de beoogde gemiddelde arteriële druk. In klinisch onderzoek ervoer ongeveer een op de vier patiënten transiënte hypertensie bij de aanvangsdosis van 20 ng/kg angiotensine II per minuut, waardoor het stapsgewijs verlagen van de dosis nodig was. Voor ernstig zieke patiënten is de beoogde gemiddelde arteriële druk doorgaans 65-75 mmHg. De dosis mag tijdens de eerste 3 uur van de behandeling de 80 ng/kg per minuut niet overschrijden. De onderhoudsdosis mag niet hoger zijn dan 40 ng/kg per minuut. De minimumdosis is 1,25 ng/kg per minuut.

Het is belangrijk Giapreza toe te dienen in de laagste compatibele dosis om een adequate arteriële bloeddruk en weefselperfusie te bereiken of te handhaven. De mediane duur van de behandeling in klinisch onderzoek was 48 uur (bereik: 3,5 tot 168 uur).

Om de kans op bijwerkingen als gevolg van langdurige vasoconstrictie tot een minimum te beperken, moet de behandeling met Giapreza worden stopgezet zodra de onderliggende shock voldoende is verbeterd. Verlaag de dosis zo nodig geleidelijk in stappen van maximaal 15 ng/kg per minuut, waar nodig, op basis van de bloeddruk, om hypotensie ten gevolge van abrupte stopzetting te vermijden.

### Bewaarcondities

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Verdunnen voor gebruik. Toedienen als verdunde oplossing.

Een verdunde oplossing kan bij kamertemperatuur of gekoeld worden bewaard. Voer bereide oplossing af wanneer deze langer dan 24 uur bij kamertemperatuur of gekoeld is bewaard.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.