

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GIAPREZA 2,5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato contiene acetato di angiotensina II equivalente a 2,5 mg di angiotensina II.

Un flaconcino da 1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 2,5 mg di angiotensina II.

Un flaconcino da 2 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 5 mg di angiotensina II.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione limpida e incolore.

pH: da 5,0 a 6,0

Osmolarità: da 130 a 170 mOsm/kg

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

GIAPREZA è indicato per il trattamento dell'ipotensione refrattaria negli adulti con shock settico o altro shock distributivo che rimangono ipotensivi malgrado un'adeguata restituzione del volume e l'applicazione di catecolamine e altre terapie vasopressorie disponibili (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

GIAPREZA deve essere prescritto da un medico esperto nel trattamento dello shock ed è destinato all'uso in ambito acuto e ospedaliero.

#### Posologia

Il dosaggio iniziale raccomandato di GIAPREZA è pari a 20 nanogrammi (ng)/kg al minuto mediante infusione endovenosa continua.

GIAPREZA deve essere diluito in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) prima dell'uso. Uno o due millilitri di GIAPREZA devono essere diluiti in una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) per ottenere una concentrazione finale di 5.000 ng/ml o 10.000 ng/ml (vedere tabella 1).

**Tabella 1: Preparazione della soluzione diluita**

Limitazioni e di liquidi?	Dosaggio del flaconcino	Quantità da aspirare (ml)	Dimensione della sacca per infusione (ml)	Concentrazione finale (ng/ml)
No	2,5 mg/ml	1	500	5.000
Sì	2,5 mg/ml	1	250	10.000
	5 mg/2 ml	2	500	10.000

Quando si inizia il trattamento con GIAPREZA, è importante monitorare attentamente la risposta della pressione sanguigna e aggiustare la dose di conseguenza.

Una volta instaurata l'infusione, la dose può essere titolata ogni 5 minuti con incrementi fino a 15 ng/kg al minuto, secondo necessità, in funzione delle condizioni del paziente e della pressione arteriosa media di riferimento. Circa un paziente su quattro ha manifestato ipertensione transitoria con la dose iniziale di 20 ng/kg al minuto di angiotensina II nelle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 4.8), con conseguente necessità di riduzione della dose. Per i pazienti in condizioni critiche, la pressione arteriosa media di riferimento è pari di norma a 65 – 75 mmHg. Non superare 80 ng/kg al minuto durante le prime 3 ore di trattamento. Le dosi di mantenimento non devono essere superiori a 40 ng/kg al minuto. Possono essere utilizzate dosi basse fino a un minimo di 1,25 ng/kg al minuto.

È importante somministrare GIAPREZA alla dose compatibile più bassa per raggiungere o mantenere una pressione arteriosa e una perfusione tissutale adeguate (vedere paragrafo 4.4). La durata mediana del trattamento nelle sperimentazioni cliniche è stata di 48 ore (intervallo: da 3,5 a 168 ore).

Al fine di ridurre al minimo il rischio di eventi avversi derivati da vasocostrizione prolungata, il trattamento con GIAPREZA deve essere interrotto una volta che lo shock sottostante sia sufficientemente migliorato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Titolare verso il basso con decrementi graduali fino a 15 ng/kg al minuto, secondo necessità, in base alla pressione sanguigna, per evitare ipotensione causata da una brusca interruzione (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Esistono dati limitati sull'efficacia e sulla sicurezza di GIAPREZA nei pazienti di età > 75 anni. Non è necessario alcun aggiustamento specifico della dose nei pazienti di età superiore a 75 anni. Per quanto riguarda altre fasce di età, è importante monitorare attentamente la risposta della pressione sanguigna e aggiustare la dose di conseguenza.

#### *Compromissione renale o epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento specifico della dose nei pazienti con insufficienza renale o compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Per quanto riguarda altre popolazioni di pazienti, è importante monitorare attentamente la risposta della pressione sanguigna e aggiustare la dose di conseguenza.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di GIAPREZA nei pazienti pediatrici (di età inferiore a 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

GIAPREZA deve essere somministrato esclusivamente mediante infusione endovenosa continua sotto attento monitoraggio dell'emodinamica e della perfusione degli organi terminali.

Per uso endovenoso solo dopo diluizione. Si raccomanda di somministrare GIAPREZA tramite una linea venosa centrale.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'esperienza clinica con GIAPREZA è limitata allo shock settico o altro tipo di shock distributivo. L'uso di GIAPREZA non è raccomandato in altri tipi di shock (ad esempio shock cardiogeno, ecc.), poiché i pazienti con shock non distributivi sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 5.1).

#### Eventi tromboembolici

Con l'uso di angiotensina II sono stati segnalati eventi tromboembolici nelle sperimentazioni cliniche. La differenza maggiore rispetto al placebo riguardava il tromboembolismo venoso (6,1 % vs 0 %) (vedere paragrafo 4.8). Una concomitante profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) deve essere utilizzata durante il trattamento con GIAPREZA salvo che non sia controindicata. Qualora la profilassi farmacologica sia controindicata, può essere presa in considerazione una profilassi non farmacologica del TEV.

#### Ischemia periferica

Con l'uso di angiotensina II è stata segnalata ischemia periferica (vedere paragrafo 4.8). È importante somministrare GIAPREZA alla dose compatibile più bassa per raggiungere o mantenere una pressione arteriosa media e una perfusione tissutale adeguate.

#### Interruzione della terapia

GIAPREZA deve essere ridotto in modo graduale, poiché i pazienti possono manifestare ipotensione o peggioramento della diagnosi sottostante di shock a seguito di un'interruzione improvvisa o una sospensione prematura.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 2,5 mg/ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non sono stati effettuati studi del metabolismo *in vitro* con GIAPREZA.

La somministrazione concomitante di GIAPREZA e altri vasopressori può avere un effetto additivo sulla pressione arteriosa media (PAM). L'aggiunta di GIAPREZA può rendere necessaria una riduzione delle dosi di altri vasopressori.

I pazienti che hanno ricevuto poco tempo prima inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) possono essere più sensibili all'azione di GIAPREZA e presentare una risposta più marcata. I pazienti che hanno ricevuto poco tempo prima bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (ARB) possono essere meno sensibili all'azione di GIAPREZA e presentare una risposta ridotta.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

I dati disponibili sull'uso di angiotensina II nelle donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva. Se possibile, l'uso durante la gravidanza deve essere evitato e il potenziale beneficio per la paziente deve essere valutato rispetto ai possibili rischi per il feto.

### Allattamento

Non si sa se l'angiotensina II o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con GIAPREZA.

### Fertilità

Non sono disponibili dati in merito ai potenziali effetti sulla fertilità negli esseri umani.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state individuate nello studio clinico pivotale (N = 163 trattati con GIAPREZA). Le reazioni avverse più frequenti segnalate più spesso nel braccio GIAPREZA sono eventi tromboembolici (12,9 % vs 5,1 %) e ipertensione transitoria.

### Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 elenca le reazioni avverse registrate negli studi clinici nella popolazione totale esaminata per la sicurezza trattata con GIAPREZA in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA			
Patologie cardiache			
Patologie vascolari			

<sup>a</sup> Termine di gruppo che include eventi trombotici arteriosi e venosi

<sup>b</sup> Definita come un aumento della pressione arteriosa media  $> 100$  mmHg

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Ipertensione transitoria*

Un totale di 37 pazienti (23 %) ha manifestato ipertensione transitoria con la dose iniziale di 20 ng/kg/min di angiotensina II. L'ipertensione transitoria può essere tempestivamente attenuata mediante titolazione verso il basso della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### *Eventi tromboembolici*

Nello studio di fase 3 (ATHOS-3) (21 [12,9 %] vs 8 [5,1 %]) il numero di pazienti che hanno manifestato eventi tromboembolici venosi e arteriosi nel braccio GIAPREZA è stato superiore a quello del braccio placebo. La differenza maggiore è stata osservata per il tromboembolismo venoso (rispettivamente 10 [6,1 %]

vs 0 [0 %]). In 7 di questi casi si trattava di trombosi venosa profonda.

Due (1,2 %) pazienti nel braccio GIAPREZA hanno avuto un evento tromboembolico letale, a fronte di nessun paziente nel braccio placebo. Una concomitante profilassi del tromboembolismo venoso deve essere utilizzata a meno che non sia controindicata durante il trattamento con GIAPREZA (vedere paragrafo 4.4).

### *Ischemia periferica*

Il numero di pazienti che hanno manifestato ischemia periferica nel braccio GIAPREZA è stato superiore a quello del braccio placebo (7 [4,3 %] vs 4 [2,5 %]). Di questi, 5 casi (3,1 %) nel braccio GIAPREZA e 3 casi (1,9 %) nel braccio placebo sono stati considerati gravi. Di conseguenza, un paziente in ciascun braccio ha sospeso il trattamento. L'ischemia periferica può essere una conseguenza del meccanismo d'azione di GIAPREZA. È importante somministrare GIAPREZA alla dose compatibile più bassa per raggiungere o mantenere una pressione arteriosa media e una perfusione tissutale adeguate. Al fine di ridurre al minimo gli eventi avversi derivati da vasocostrizione prolungata, il trattamento deve essere interrotto non appena lo shock sottostante sia sufficientemente migliorato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio può causare ipertensione grave. La titolazione verso il basso della terapia, l'osservazione attenta e l'avvio di appropriate misure di supporto costituiscono il trattamento indicato per il sovradosaggio di angiotensina II. Gli effetti ipertensivi dovrebbero essere brevi in quanto l'emivita dell'angiotensina II è inferiore a un minuto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: terapia cardiaca, altri stimolanti cardiaci, codice ATC: C01CX09

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'angiotensina II aumenta la pressione sanguigna mediante la vasocostrizione; l'aumento del rilascio di aldosterone attraverso l'azione diretta dell'angiotensina II sulla parete del vaso è mediato dal legame al recettore di tipo 1 dell'angiotensina II accoppiato alle proteine G sulle cellule muscolari lisce vascolari, che stimola la fosforilazione  $Ca^{2+}$ /calmodulina-dipendente della miosina e provoca la contrazione della muscolatura liscia.

GIAPREZA è titolato secondo l'efficacia per ogni singolo paziente. Nella sperimentazione ATHOS-3, il tempo mediano per aumentare la pressione sanguigna è stato di circa 5 minuti. L'effetto sulla pressione sanguigna si protrae almeno per le prime tre ore di infusione endovenosa continua. A causa della breve emivita di GIAPREZA (meno di un minuto), una brusca interruzione dell'angiotensina può causare ipotensione con effetto rebound (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, una volta che lo shock sottostante sia sufficientemente migliorato, si consiglia una lenta titolazione verso il basso, con decrementi graduali pari a fino 15 ng/kg al minuto, secondo necessità, in base alla pressione sanguigna (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Efficacia e sicurezza clinica

Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock (ATHOS-3) è stato uno studio multicentrico internazionale randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase 3 sulla sicurezza e l'efficacia, in

cui 321 adulti con shock settico o altro shock distributivo rimasti ipotensivi nonostante la terapia con liquidi e vasopressori sono stati randomizzati 1:1 a GIAPREZA o placebo. Le dosi di GIAPREZA o placebo sono state titolate a una pressione arteriosa media (PAM) di riferimento  $\geq 75$  mmHg durante le prime 3 ore di trattamento, mentre sono state mantenute costanti le dosi di altri vasopressori. Dall'ora 3 all'ora 48, GIAPREZA o placebo sono stati titolati per mantenere la PAM tra 65 e 70 mmHg, riducendo al contempo le dosi di altri vasopressori.

Per essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano presentare caratteristiche cliniche di shock ad alta portata definite come indice cardiaco  $> 2,3$  l/min/m<sup>2</sup> o somma della saturazione venosa centrale di ossigeno  $> 70$  % con pressione venosa centrale (PVC)  $> 8$  mmHg. I pazienti dovevano altresì presentare ipotensione refrattaria alle catecolamine (CRH) definita come richiedente una dose totale della somma di vasopressori  $> 0,2$  mcg/kg/min per 6-48 ore, per mantenere una pressione arteriosa media (PAM) tra 55 e 70 mmHg e ricevente almeno 25 ml/kg di cristalloide o equivalente di colloide nel corso delle 24 ore precedenti e presentare un adeguato apporto di volume secondo il parere dello sperimentatore del trattamento.

Dei 321 pazienti trattati nello studio di fase 3, 195 erano maschi (60,7 %), 257 (80 %) erano bianchi, 33 (10 %) erano neri e 31 (10 %) rientravano nella voce Altro. L'età media era di 64 anni (intervallo: 22-89 anni). I pazienti che necessitavano di dosi elevate di steroidi, quelli con anamnesi di asma o broncospasmo non ventilati meccanicamente e quelli con sindrome di Raynaud sono stati esclusi. Sono stati altresì esclusi i pazienti con sanguinamento attivo, ischemia mesenterica, insufficienza epatica e punteggio MELD  $\geq 30$ , punteggio CV SOFA  $\leq 3$  e i pazienti con ustioni estese. Il 91 % dei soggetti presentava shock settico; i soggetti rimanenti mostravano altre forme di shock distributivo come, ad esempio, lo shock neurogeno. I pazienti con shock cardiogeno sono stati esclusi (vedere paragrafo 4.4).

Al momento della somministrazione del medicinale oggetto di studio, il 97 % dei soggetti stava assumendo norepinefrina, il 67 % vasopressina, il 15 % fenilefrina, il 13 % epinefrina e il 2 % dopamina. L'83 % dei soggetti aveva ricevuto due o più vasopressori e il 47 % tre o più vasopressori prima della somministrazione del medicinale oggetto di studio. I pazienti non ricevevano necessariamente le dosi massime degli altri vasopressori al momento della randomizzazione. Dei 321 pazienti, 227 (71 %) stavano ricevendo una dose di equivalente della norepinefrina (NED) al basale  $< 0,5$  mcg/kg/min, 73 (23 %) stavano ricevendo una NED al basale compresa tra  $\geq 0,5$  e  $< 1$  mcg/kg/min e 21 (6 %) stavano ricevendo dosi elevate di vasopressori (NED  $\geq 1,0$  mcg/kg/min). L'effetto di GIAPREZA in aggiunta alle dosi massime di altri vasopressori non è noto.

L'endpoint primario era la percentuale di soggetti che raggiungevano una PAM  $\geq 75$  mmHg o un aumento  $\geq 10$  mmHg della PAM senza un aumento della terapia con vasopressore al basale dopo 3 ore.

L'endpoint primario è stato raggiunto dal 70 % dei pazienti randomizzati a GIAPREZA rispetto al 23 % dei soggetti trattati con placebo;  $p < 0,0001$  (un effetto del trattamento del 47 %). L'effetto del trattamento era coerente nei sottogruppi di pazienti ad alto rischio con PAM al basale bassa o punteggio APACHE II elevato, che costituivano variabili di stratificazione (tabella 3).

**Tabella 3: Endpoint primari di efficacia: Risposta PAM all'ora 3 (popolazione mITT e sottogruppi)**

Sottogruppo	Tasso di risposta con placebo	Tasso di risposta con GIAPREZA
Tutti i pazienti	37/158 pazienti 23 %	114/163 pazienti 70 %
PAM al basale $< 65$ mmHg	10/50 pazienti 20 %	28/52 pazienti 54 %
APACHE II al basale $> 30$	17/65 pazienti 26 %	38/58 pazienti 66 %

mITT = popolazione intent-to-treat modificata

Nel gruppo trattato con GIAPREZA, il tempo mediano per raggiungere l'endpoint PAM di riferimento è stato di 5 minuti. L'effetto sulla PAM si è protratto almeno per le prime tre ore di trattamento. La dose mediana di GIAPREZA era pari a 10 ng/kg/min dopo 30 minuti. Dei 114 responder all'ora 3, solo 2 (1,8 %) hanno

ricevuto più di 80 ng/kg/min.

La mortalità fino al giorno 28 è stata del 46 % con GIAPREZA e del 54 % con il placebo (Hazard Ratio 0,78, intervallo di confidenza al 95 % 0,57-1,07).

L'effetto di GIAPREZA sulla morbilità e sulla mortalità non è stato determinato in studi appropriati.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con GIAPREZA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipotensione nei bambini che rimangono ipotensivi nonostante la terapia con liquidi e vasopressori.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

GIAPREZA è titolato secondo l'efficacia per ogni singolo paziente. I livelli plasmatici di angiotensina II sono stati valutati al basale e all'ora 3 dell'infusione nello studio cardine di fase 3.

#### Distribuzione

Non sono stati condotti studi specifici per indagare la distribuzione di GIAPREZA.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

Non sono stati condotti studi specifici per indagare il metabolismo e l'escrezione di GIAPREZA. L'emivita plasmatica dell'angiotensina II somministrata per via endovenosa è inferiore a un minuto. Viene metabolizzata mediante distacco del terminale finale (a livello ammino-terminale e carbossi-terminale) in una varietà di tessuti tra cui eritrociti, plasma e molti degli organi principali (ossia intestino, rene, fegato e polmone).

#### Compromissione renale

Non sono state condotte sperimentazioni per studiare la farmacocinetica dell'angiotensina II in pazienti con compromissione renale, poiché i reni non sono fra gli organi principali per il metabolismo o l'escrezione dell'angiotensina II.

#### Compromissione epatica

Non sono state condotte sperimentazioni per studiare la farmacocinetica dell'angiotensina II in pazienti con compromissione epatica poiché il fegato non è fra gli organi principali per il metabolismo o l'escrezione dell'angiotensina II.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In uno studio farmacologico di sicurezza cardiovascolare in cani normotesi, GIAPREZA ha determinato un aumento della frequenza cardiaca, della resistenza vascolare sistemica, della pressione sistolica ventricolare sinistra e della pressione diastolica ventricolare sinistra e il prolungamento dell'intervallo PR.

In una somministrazione endovenosa continua di angiotensina II di 48 ore in agnelli neonati, velocità nominali di 4, 12 e 40 ng/kg/min sono state ben tollerate. Non sono stati osservati effetti avversi correlati al trattamento.



## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo

Acqua per iniezioni

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

GIAPREZA può essere co-somministrato con norepinefrina, epinefrina, vasopressina, terlipressina, dopamina e/o fenilefrina.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino integro

3 anni

#### Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente e tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso non sia usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C o a 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Flaconcino da 1 ml

Soluzione da 1 ml in un flaconcino in vetro di tipo I con ghiera in alluminio, tappo (elastomerico) e capsula di chiusura in plastica. Confezione da 1 o 10 flaconcini per scatola.

#### Flaconcino da 2 ml

Soluzione da 2 ml in un flaconcino in vetro di tipo I con ghiera in alluminio, tappo (elastomerico) e capsula di chiusura in plastica. Confezione da 1 flaconcino per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo monodose.

#### Istruzioni per la preparazione del medicinale prima della somministrazione

1. Ispezionare ciascun flaconcino per verificare la presenza di particelle prima della diluizione.
2. Diluire 1 o 2 ml di GIAPREZA in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) per ottenere una concentrazione finale di 5.000 ng/ml o 10.000 ng/ml.
3. La soluzione diluita deve essere limpida e incolore.
4. Smaltire il flaconcino ed eventuali frazioni non utilizzate del medicinale dopo l'uso.

La soluzione diluita può essere conservata a temperatura ambiente o in frigorifero. Smaltire la soluzione

preparata dopo 24 ore a temperatura ambiente o in frigorifero.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 agosto 2019

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Paesi Bassi

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Al fine di studiare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di Giapreza nel trattamento dell'ipotensione refrattaria negli adulti con shock settico o altro shock distributivo, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti adulti con shock vasodilatatorio e associato a grave danno renale acuto che rende necessaria la terapia di sostituzione renale, al fine di fornire: (1) dati relativi all'effetto del prodotto su eventi di morbilità e perfusione d'organo con un'adeguata rappresentanza di pazienti europei; (2) rassicurazione che non vi siano effetti dannosi sulla mortalità al giorno 28; (3) ulteriori dati di sicurezza su eventi ischemici e tromboembolici associati all'uso del prodotto e per registrare l'impressione globale clinica della risposta al trattamento.</p>	<p>Presentazione dei risultati dello studio: 30 giugno 2024</p>

Agenzia Italiana del Farmaco