

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GIAPREZA 2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de concentrado contiene acetato de angiotensina II equivalente a 2,5 mg de angiotensina II.

Un vial de 1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 2,5 mg de angiotensina II.

Un vial de 2 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 5 mg de angiotensina II.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución límpida e incolora.

pH: de 5,0 a 6,0.

Osmolaridad: de 130 a 170 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

GIAPREZA está indicado para el tratamiento de la hipotensión resistente al tratamiento en adultos con choque séptico o u otro tipo de choque distributivo que siguen presentando hipotensión a pesar de una reposición adecuada del volumen y de la aplicación de catecolaminas y otros tratamientos vasopresores disponibles (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

GIAPREZA debe ser recetado por un médico con experiencia en el tratamiento del choque cardiocirculatorio y su uso está indicado en un contexto urgente y hospitalario.

Posología

La dosis inicial recomendada de GIAPREZA es de 20 nanogramos (ng)/kg por minuto mediante perfusión intravenosa continua.

GIAPREZA se debe diluir en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) antes de su uso. Se deben diluir uno o dos mililitros de GIAPREZA en solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio para obtener una concentración final de 5.000 ng/ml o 10.000 ng/ml (ver tabla 1).

Tabla 1: Preparación de la solución diluida

¿Restricción de líquidos?	Concentración del vial	Cantidad extraída (ml)	Tamaño de la bolsa de perfusión (ml)	Concentración final (ng/ml)
No	2,5 mg/ml	1	500	5.000
Sí	2,5 mg/ml	1	250	10.000
	5 mg/2 ml	2	500	10.000

Al iniciar el tratamiento con GIAPREZA, es importante vigilar estrechamente la respuesta de la presión arterial y ajustar la dosis en consecuencia.

Una vez establecida una perfusión, la dosis se puede ajustar con una frecuencia de hasta cada 5 minutos en incrementos de hasta 15 ng/kg por minuto, según sea necesario, dependiendo del estado del paciente y de la presión arterial media objetivo. Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes experimentó hipertensión transitoria con la dosis inicial de angiotensina II de 20 ng/kg por minuto en ensayos clínicos (ver sección 4.8), por lo que fue necesario reducir la dosis. En los pacientes críticos, la presión arterial media objetivo habitual es de 65-75 mm Hg. No se deben superar los 80 ng/kg por minuto durante las tres primeras horas de tratamiento. Las dosis de mantenimiento no deben superar los 40 ng/kg por minuto. Se pueden utilizar dosis de hasta solo 1,25 ng/kg por minuto.

Es importante administrar GIAPREZA en la dosis compatible más baja para alcanzar o mantener una presión arterial y una perfusión tisular adecuadas (ver sección 4.4). La mediana de la duración del tratamiento en los ensayos clínicos fue de 48 horas (intervalo: entre 3,5 y 168 horas).

Con objeto de reducir al mínimo el riesgo de reacciones adversas derivadas de una vasoconstricción prolongada, se deberá retirar el tratamiento con GIAPREZA una vez que mejore suficientemente el choque cardiocirculatorio subyacente (ver las secciones 4.4 y 4.8). La dosis se debe reducir de forma gradual en hasta 15 ng/kg por minuto, según sea necesario, en función de la presión arterial, para evitar la hipotensión debida a la retirada brusca (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos de eficacia y seguridad de GIAPREZA en pacientes mayores de 75 años son limitados. No es necesario un ajuste especial de la dosis en pacientes mayores de 75 años. Al igual que en otros grupos de edad, es importante vigilar estrechamente la respuesta de la presión arterial y ajustar la dosis en consecuencia.

Insuficiencia renal o hepática

No es necesario un ajuste especial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). Al igual que en otras poblaciones de pacientes, es importante vigilar estrechamente la respuesta de la presión arterial y ajustar la dosis en consecuencia.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de GIAPREZA en niños de menos de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

GIAPREZA solo se debe administrar mediante perfusión intravenosa continua bajo estrecha vigilancia de los parámetros hemodinámicos y orgánicos.

Para uso por vía intravenosa solo después de la dilución. Se recomienda administrar GIAPREZA a través de una vía venosa central.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La experiencia clínica con GIAPREZA se limita al choque séptico o a otros tipos de choque distributivo. No se recomienda el uso de GIAPREZA en otros tipos de choque cardiocirculatorio (p. ej., choque cardiogénico, etc.), ya que se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con choques no distributivos (ver sección 5.1).

Episodios tromboembólicos

Se han notificado episodios tromboembólicos con el uso de angiotensina II en ensayos clínicos. El desequilibrio importante en comparación con un placebo se observó en la tromboembolia venosa (6,1 % frente al 0 %) (ver sección 4.8). Se debe utilizar profilaxis concomitante de la tromboembolia venosa (TEV) a menos que esté contraindicada durante el tratamiento con GIAPREZA. Se puede considerar la profilaxis no farmacológica de la TEV cuando la profilaxis farmacológica esté contraindicada.

Isquemia periférica

Se ha notificado isquemia periférica con el uso de angiotensina II (ver sección 4.8). Es importante administrar GIAPREZA en la dosis compatible más baja para alcanzar o mantener una presión arterial media y una perfusión tisular adecuadas.

Retirada del tratamiento

GIAPREZA se debe reducir gradualmente, ya que los pacientes pueden experimentar hipotensión o empeoramiento del diagnóstico subyacente de choque cardiocirculatorio al retirarse de forma brusca o prematura.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 2,5 mg/ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No se han realizado estudios de metabolismo *in vitro* con GIAPREZA.

La administración concomitante de GIAPREZA y otros vasopresores puede tener un efecto aditivo sobre la presión arterial media (PAM). La adición de GIAPREZA puede requerir una reducción de las dosis de otros vasopresores.

Los pacientes que han recibido recientemente inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden ser más sensibles a la acción de GIAPREZA y presentar una respuesta aumentada. Los pacientes que han recibido recientemente antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA) pueden ser menos sensibles a las acciones de GIAPREZA y presentar una respuesta disminuida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de angiotensina II en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. Se debe evitar su uso durante el embarazo si es posible y sopesarse el posible beneficio para la paciente frente a cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si la angiotensina II o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con GIAPREZA.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los posibles efectos sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en el estudio clínico fundamental (N = 63 tratados con GIAPREZA). Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con mayor frecuencia en el grupo de GIAPREZA son los episodios tromboembólicos (12,9 % frente al 5,1 %) y la hipertensión transitoria.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas registradas en estudios clínicos en la población total de la seguridad tratada con GIAPREZA según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 2: Frecuencia de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos cardiacos		Taquicardia
Trastornos vasculares	Episodios tromboembólicos ^a Hipertensión transitoria ^b	Isquemia periférica

^a Término agrupado que incluye los episodios trombóticos arteriales y venosos.

^b Definida como un aumento de la presión arterial media > 100 mm Hg.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipertensión transitoria

Un total de 37 pacientes (23 %) experimentaron hipertensión transitoria con la dosis inicial de angiotensina II de 20 ng/kg por minuto. La hipertensión transitoria se puede mitigar rápidamente reduciendo la dosis (ver sección 4.2).

Episodios tromboembólicos

Más pacientes experimentaron episodios tromboembólicos venosos y arteriales en el grupo de GIAPREZA que en el grupo del placebo en el estudio de fase 3 (ATHOS-3) (21 [12,9 %] frente a 8 [5,1 %]). El desequilibrio mayor correspondió a la tromboembolia venosa (10 [6,1 %] frente a 0 [0 %], respectivamente). De estos casos, 7 correspondían a trombosis venosa profunda. Dos (1,2 %) pacientes del grupo de GIAPREZA sufrieron un episodio tromboembólico mortal en comparación con ningún paciente del grupo del placebo. Se debe utilizar profilaxis concomitante de la tromboembolia venosa a menos que esté contraindicada durante el tratamiento con GIAPREZA (ver sección 4.4).

Isquemia periférica

Más pacientes experimentaron isquemia periférica en el grupo de GIAPREZA que en el grupo del placebo (7 [4,3 %] frente a 4 [2,5 %]). De ellos, 5 casos (3,1 %) del grupo de GIAPREZA y 3 (1,9 %) del grupo del placebo se consideraron graves. Un paciente de cada grupo suspendió el tratamiento por este motivo. La isquemia periférica puede ser consecuencia del mecanismo de acción de GIAPREZA. Es importante administrar GIAPREZA en la dosis compatible más baja para alcanzar o mantener una presión arterial media y una perfusión tisular adecuadas. Con objeto de reducir al mínimo las reacciones adversas derivadas de una vasoconstricción prolongada, se deberá retirar el tratamiento una vez que mejore suficientemente el choque cardiocirculatorio subyacente (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede causar hipertensión intensa. La reducción de la dosis del tratamiento, la observación cuidadosa y el inicio de medidas de apoyo apropiadas son el tratamiento indicado para la sobredosis de angiotensina II. Se espera que los efectos hipertensivos sean breves debido a que la semivida de la angiotensina II es inferior a un minuto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardiaca, otros estimulantes cardiacos, código ATC: C01CX09

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

La angiotensina II aumenta la presión arterial mediante vasoconstricción; el aumento de la liberación de aldosterona por acción directa de la angiotensina II en la pared vascular está mediado por la unión al receptor de la angiotensina II acoplado a la proteína G de tipo 1 de las células musculares lisas vasculares, que estimula la fosforilación de la miosina dependiente del Ca^{2+} /calmodulina y causa la contracción del músculo liso.

La dosis de GIAPREZA se ajusta hasta lograr el efecto en cada paciente. En el ensayo ATHOS-3, la mediana del tiempo hasta el aumento de la presión arterial fue de unos 5 minutos. El efecto sobre la presión arterial se mantiene durante al menos las tres primeras horas de perfusión intravenosa continua. Debido a la corta semivida de GIAPREZA (menos de un minuto), una retirada brusca de la angiotensina puede producir hipotensión de rebote (ver sección 4.4). Por consiguiente, una vez que el choque cardiocirculatorio subyacente haya mejorado suficientemente, se recomienda reducir la dosis de forma gradual en hasta 15 ng/kg por minuto, según sea necesario, en función de la presión arterial (ver

las secciones 4.2 y 4.4).

Eficacia clínica y seguridad

El estudio *Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock* (ATHOS-3) fue un estudio de fase 3 aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento doble, internacional y multicéntrico para evaluar la seguridad y la eficacia en el que se aleatorizó en una razón de 1:1 para recibir GIAPREZA o placebo a 321 adultos con choque séptico o con otro tipo de choque distributivo que seguían presentando hipotensión a pesar del tratamiento con líquidos y vasopresores. Las dosis de GIAPREZA o de placebo se ajustaron hasta una presión arterial media (PAM) objetivo ≥ 75 mm Hg durante las tres primeras horas de tratamiento, mientras que se mantuvieron las dosis de otros vasopresores. Entre las horas 3 y 48 se ajustó la dosis de GIAPREZA o de placebo para mantener la PAM entre 65 y 70 mm Hg al tiempo que se redujeron las dosis de otros vasopresores.

Para su inclusión en el estudio, los pacientes tenían que presentar características clínicas de choque cardiocirculatorio de alto gasto definidas como un índice cardíaco $> 2,3$ l/(min·m²) o la suma de una saturación venosa central de oxígeno > 70 % con una presión venosa central (PVC) > 8 mm Hg. Los pacientes tenían que presentar también hipotensión resistente a las catecolaminas (HRC), definida como la necesidad de una suma de dosis total de vasopresores $> 0,2$ µg/kg por minuto durante entre 6 y 48 horas para mantener una presión arterial media (PAM) de 55-70 mm Hg y recibir al menos 25 ml/kg de equivalente de cristaloides o coloides durante el periodo de 24 horas previo y recibir una reposición de volumen adecuada en opinión del investigador responsable del tratamiento.

De los 321 pacientes tratados en el estudio de fase 3, 195 eran hombres (60,7 %), 257 (80 %) eran de raza blanca, 33 (10 %) eran de raza negra y 31 (10 %) eran de otras razas. La mediana de edad era de 64 años (intervalo: 22-89 años). Se excluyó a los pacientes que necesitaron dosis altas de esteroides, a aquellos con antecedentes de asma o broncoespasmo que no estaban sometidos a ventilación mecánica y a aquellos con síndrome de Raynaud. También se excluyó a los pacientes con hemorragia activa, isquemia mesentérica, insuficiencia hepática y una puntuación MELD ≥ 30 , y una puntuación CV-SOFA ≤ 3 , así como a los pacientes con quemaduras extensas. El 91 % de los sujetos presentaba choque séptico; el resto presentaba otras formas de choque distributivo, como choque neurogénico. Se excluyó a los pacientes con choque cardiogénico (ver sección 4.4).

En el momento de la administración del fármaco del estudio, el 97 % de los sujetos estaba recibiendo norepinefrina, el 67 %, vasopresina, el 15 %, fenilefrina, el 13 %, epinefrina y el 2 %, dopamina. El 83 % de los sujetos había recibido dos o más vasopresores y el 47 % había recibido tres o más vasopresores antes de la administración del fármaco del estudio. Los pacientes no estaban recibiendo necesariamente dosis máximas de otros vasopresores en el momento de la aleatorización. De los 321 pacientes, 227 (71 %) estaban recibiendo una dosis equivalente de norepinefrina (NED) basal $< 0,5$ µg/kg por minuto, 73 pacientes (23 %) estaban recibiendo una NED basal entre $\geq 0,5$ y < 1 µg/kg por minuto y 21 (6 %) estaban recibiendo dosis altas de vasopresores (NED $\geq 1,0$ µg/kg por minuto). Se desconoce el efecto de GIAPREZA cuando se añade a dosis máximas de otros vasopresores.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de sujetos que lograron una PAM ≥ 75 mm Hg o un aumento ≥ 10 mm Hg de la PAM sin un aumento del tratamiento vasopresor basal a las 3 horas.

El criterio principal de valoración se alcanzó en el 70 % de los pacientes aleatorizados para recibir GIAPREZA en comparación con el 23 % de los sujetos aleatorizados para recibir el placebo, $p < 0,0001$ (un efecto del tratamiento del 47 %). El efecto del tratamiento fue uniforme en los subgrupos de alto riesgo de pacientes con una PAM basal baja o una puntuación APACHE II alta, que fueron variables de estratificación (tabla 3).

Tabla 3: Criterios principales de valoración de la eficacia: respuesta de la PAM a las 3 horas (población ITm y subgrupos)

Subgrupo	Tasa de respuesta con el placebo	Tasa de respuesta con GIAPREZA
Todos los pacientes	37/158 pacientes 23 %	114/163 pacientes 70 %
PAM basal < 65 mm Hg	10/50 pacientes 20 %	28/52 pacientes 54 %
Puntuación APACHE II basal > 30	17/65 pacientes 26 %	38/58 pacientes 66 %

ITm = población por intención de tratar modificada

En el grupo tratado con GIAPREZA, la mediana del tiempo hasta alcanzar el criterio de valoración de la PAM objetivo fue de 5 minutos. El efecto sobre la PAM se mantuvo durante al menos las tres primeras horas de tratamiento. La mediana de la dosis de GIAPREZA fue de 10 ng/kg por minuto a los 30 minutos. De los 114 pacientes con respuesta a las 3 horas, solo 2 (1,8 %) recibieron más de 80 ng/kg por minuto.

La mortalidad hasta el día 28 fue del 46 % con GIAPREZA y del 54 % con el placebo (razón de riesgos instantáneos, 0,78; intervalo de confianza del 95 %, 0,57-1,07).

El efecto de GIAPREZA sobre la morbimortalidad no se ha determinado en estudios adecuados.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios con GIAPREZA en uno o más subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento de la hipotensión en niños que siguen presentando hipotensión a pesar del tratamiento con líquidos y vasopresores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La dosis de GIAPREZA se ajusta hasta lograr el efecto en cada paciente. Las concentraciones plasmáticas de angiotensina II se evaluaron en el momento basal y a las 3 horas de perfusión en el estudio fundamental de fase 3.

Distribución

No se han realizado estudios específicos para investigar la distribución de GIAPREZA.

Biotransformación y eliminación

No se han realizado estudios específicos para investigar el metabolismo y la excreción de GIAPREZA. La semivida plasmática de la angiotensina II administrada por vía intravenosa es inferior a un minuto. Se metaboliza por escisión del extremo terminal (en los extremos amino y carboxilo) en diversos tejidos, tales como eritrocitos, plasma y muchos de los órganos principales (es decir, intestino, riñón, hígado y pulmón).

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de la angiotensina II en pacientes con insuficiencia renal, ya que los riñones no son un órgano importante para el metabolismo o la excreción de la angiotensina II.

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de la angiotensina II en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el hígado no es un órgano importante para el metabolismo o la excreción de la angiotensina II.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de farmacología de seguridad cardiovascular en perros normotensos, GIAPREZA produjo un aumento de la frecuencia cardíaca, de la resistencia vascular sistémica y de las presiones sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y una prolongación del intervalo PR.

En una administración intravenosa continua durante 48 horas de angiotensina II en corderos neonatales, las dosis nominales de 4, 12 y 40 ng/kg por minuto fueron bien toleradas. No se observaron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Agua para preparaciones inyectables

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

GIAPREZA se puede administrar de forma concomitante con norepinefrina, epinefrina, vasopresina, terlipresina, dopamina o fenilefrina.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Solución diluida

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física durante 24 horas a temperatura ambiente y entre 2 °C y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C o a 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 1 ml

Solución de 1 ml en un vial de vidrio de tipo I con cápsula de aluminio, tapón (elastomérico) y cápsula de cierre de plástico. Tamaño de envase de 1 o 10 viales por caja.

Vial de 2 ml

Solución de 2 ml en un vial de vidrio de tipo I con cápsula de aluminio, tapón (elastomérico) y cápsula de cierre de plástico. Tamaño de envase de 1 vial por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Solo para una dosis única.

Instrucciones para la preparación del medicamento antes de la administración

1. Inspeccionar cada vial en busca de partículas sólidas visibles antes de la dilución.
2. Diluir 1 o 2 ml de GIAPREZA en una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio para obtener una concentración final de 5.000 ng/ml o 10.000 ng/ml.
3. La solución diluida debe ser límpida e incolora.
4. Desechar el vial y cualquier porción no utilizada del medicamento después de su uso.

La solución diluida se puede conservar a temperatura ambiente o refrigerada. Desechar la solución preparada después de 24 horas a temperatura ambiente o refrigerada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23/agosto/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

PAION Netherlands B.V.

Vogt 21

6422 RK Heerlen

Países Bajos

PAION Deutschland GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Obligación de llevar a cabo medidas posautorización

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Para investigar con mayor detalle la eficacia y la seguridad de Giapreza en el tratamiento de la hipotensión resistente al tratamiento en adultos con choque séptico o con otro tipo de choque distributivo, el TAC deberá realizar y presentar los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble y controlado con placebo en pacientes adultos con choque vasodilatador y lesión renal aguda grave asociada que requieran tratamiento de sustitución renal para obtener: (1) datos sobre el efecto del producto sobre los episodios de morbilidad y sobre la perfusión orgánica con una representación adecuada de los pacientes europeos, (2) garantías de que no existe un efecto perjudicial sobre la mortalidad a los 28 días, (3) datos de seguridad adicionales sobre los episodios isquémicos y tromboembólicos asociados al uso del producto y para registrar la impresión clínica global de la respuesta al tratamiento.	Presentación de los resultados del estudio: 30 de junio de 2024

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GIAPREZA 2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión
angiotensina II

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 2,5 mg de angiotensina II (como acetato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial

2,5 mg/1 ml

5,0 mg/2 ml

10 viales

2,5 mg/1 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dosis única

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa solo tras dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Tras la dilución, utilizar inmediatamente.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Desechar las porciones no utilizadas.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

GIAPREZA 2,5 mg/ml concentrado estéril
angiotensina II

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía IV solo tras dilución

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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

6. OTROS

PAION Deutschland GmbH

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

GIAPREZA 2,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión angiotensina II

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es GIAPREZA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre GIAPREZA
3. Cómo usar GIAPREZA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GIAPREZA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es GIAPREZA y para qué se utiliza

GIAPREZA contiene el principio activo angiotensina II, un compuesto producido normalmente por el organismo. Hace que los vasos sanguíneos se contraigan y se estrechen, lo que aumenta la presión arterial.

GIAPREZA se utiliza en situaciones de urgencia para aumentar la presión arterial hasta valores normales en pacientes adultos con una presión arterial gravemente baja que no responden al tratamiento con líquidos u otros medicamentos que elevan la presión arterial.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre GIAPREZA

No debe recibir GIAPREZA:

- si es alérgico a la angiotensina II o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Informe a su médico o enfermero antes que se le administre este medicamento si este es su caso.

Advertencias y precauciones

GIAPREZA solo se ha probado en personas con choque séptico y distributivo. No se ha probado en otros tipos de choque cardiocirculatorio.

Informe a su médico o enfermero antes de la utilización de GIAPREZA si usted u otra persona de su familia tiene antecedentes de coágulos de sangre, ya que este medicamento se ha asociado a la formación de coágulos de sangre. Como parte de su tratamiento, es posible que le administren medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre.

Cuando reciba por primera vez GIAPREZA, se espera que aumente su presión arterial. Se le vigilará estrechamente para asegurarse de que su presión arterial se encuentra en el nivel adecuado.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta un cambio de color (enrojecimiento o

palidez), dolor o entumecimiento de cualquiera de las extremidades o si alguna de las extremidades está fría al tacto, ya que estos podrían ser signos de que un coágulo de sangre ha obstruido el flujo sanguíneo en una parte del cuerpo.

Pacientes de edad avanzada

GIAPREZA se ha probado en un pequeño número de pacientes mayores de 75 años. No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 75 años. Su médico vigilará su presión arterial y ajustará su dosis según sea necesario.

Insuficiencia hepática o renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con un deterioro de la función del hígado o de los riñones. Su médico vigilará su presión arterial y ajustará su dosis según sea necesario.

Niños y adolescentes

GIAPREZA no se debe utilizar en niños o adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en estos grupos de edad.

Otros medicamentos y GIAPREZA

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de GIAPREZA, tales como:

- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (medicamentos utilizados para reducir la presión arterial, con principios activos cuyo nombre suele finalizar en -pril). Los IECA pueden aumentar el efecto de GIAPREZA.
- Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (medicamentos utilizados para reducir la presión arterial, con principios activos cuyos nombres suelen finalizar en -sartán) pueden reducir el efecto de GIAPREZA.

Es posible que su médico ya le esté administrando otros medicamentos para aumentar la presión arterial. La adición de GIAPREZA a estos medicamentos puede hacer necesario reducir la dosis de los otros medicamentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Informe a su médico antes de que se le administre este medicamento si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Se dispone de información limitada sobre los efectos de GIAPREZA durante el embarazo. Se debe evitar en lo posible el uso de este medicamento durante el embarazo. Solo se le administrará este medicamento si el posible beneficio es mayor que los posibles riesgos.

No se sabe si GIAPREZA se excreta en la leche materna. Informe a su médico antes de que se le administre este medicamento si está en periodo de lactancia.

Se desconoce si GIAPREZA puede afectar a la fertilidad.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 2,5 mg/1 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar GIAPREZA

GIAPREZA le será administrado en un hospital por un médico o enfermero. Primero se diluye y después se administra mediante goteo (perfusión) en una vena, suministrando una dosis específica cada minuto.

La dosis depende del peso corporal. La dosis inicial recomendada de GIAPREZA es de 20 nanogramos (ng) por kilogramo de peso corporal por minuto. Después de la dosis inicial, su médico ajustará la dosis cada 5 minutos hasta alcanzar la presión arterial objetivo. Su médico seguirá evaluando su respuesta y ajustará la dosis en consecuencia hasta un máximo de 80 ng por kilogramo por minuto durante las tres primeras horas de tratamiento. La dosis máxima después de las tres primeras horas será de 40 ng por kilogramo por minuto.

GIAPREZA se le administrará con la dosis más baja que le ayude a alcanzar o mantener su presión arterial. Para reducir al mínimo el riesgo de efectos adversos de este medicamento, se le retirará GIAPREZA en cuanto mejore su estado.

Si recibe más GIAPREZA del que debe

GIAPREZA le será administrado por un médico o enfermero, por lo que es improbable que reciba una dosis incorrecta. No obstante, si tiene efectos adversos o cree que ha recibido demasiado GIAPREZA, informe inmediatamente a su médico o enfermero. Si recibe demasiado GIAPREZA, puede experimentar una presión arterial alta. En tal caso, el personal del hospital vigilará sus constantes vitales y le proporcionará tratamiento de apoyo.

Interrupción del tratamiento con GIAPREZA

Su médico disminuirá gradualmente a lo largo del tiempo la cantidad de GIAPREZA administrada una vez que su presión arterial haya aumentado hasta niveles adecuados. Si se interrumpe repentinamente o demasiado pronto la administración de GIAPREZA, es posible que experimente una disminución de la presión arterial o que su estado empeore.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta:

- Dolor, enrojecimiento o palidez, hinchazón o frialdad al tacto de la piel o de las extremidades, ya que pueden ser síntomas de un coágulo de sangre en una vena. Estos coágulos se pueden desplazar por los vasos sanguíneos hasta los pulmones y causar dolor torácico y dificultad para respirar. Si nota alguno de estos síntomas, consulte a un médico inmediatamente. Estos tipos de síntomas aparecen en más de 1 de cada 10 pacientes. Aunque no todos estos síntomas causan complicaciones potencialmente mortales, debe informar a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos son:

Los efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- presión arterial demasiado alta.

Los efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas) son:

- latido cardíaco rápido,
- mala circulación en las manos, los pies u otras zonas del cuerpo que puede ser grave y dañar los tejidos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de GIAPREZA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial después de “EXP” y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

La solución diluida se debe utilizar inmediatamente. Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física durante 24 horas a temperatura ambiente y entre 2 °C y 8 °C.

No utilice este medicamento si observa cualquier signo de daño visible o cambio de color.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de GIAPREZA

- El principio activo es acetato de angiotensina II. Cada mililitro contiene acetato de angiotensina II equivalente a 2,5 mg de angiotensina II.
 - Un vial de 1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 2,5 mg de angiotensina II.
 - Un vial de 2 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 5 mg de angiotensina II.
- Los demás componentes son manitol y agua para preparaciones inyectables ajustada con hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (ver sección 2 en “Sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

GIAPREZA se presenta en forma de concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). La solución es una solución límpida e incolora sin partículas sólidas visibles.

GIAPREZA se suministra en una caja de cartón con 1 vial de 1 ml, 10 viales de 1 ml o con 1 vial de 2 ml para un solo uso. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

Responsable de la fabricación

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Países Bajos

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien Viartis bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	Luxembourg/Luxemburg PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	Magyarország PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	Malta PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Nederland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Eesti PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Norge PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
Ελλάδα Viartis Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	Österreich PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
España Viartis Pharmaceuticals, S.L.U. Tel: + 34 900 102 712	Polska Mylan Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
France Viartis Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	Portugal PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Hrvatska PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	România BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
Ireland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Slovenija PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Ísland PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	Slovenská republika PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Italia Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	Suomi/Finland PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
Κύπρος PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	Sverige PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Latvija PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	United Kingdom (Northern Ireland) PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios

Posología y forma de administración

GIAPREZA debe ser recetado por un médico con experiencia en el tratamiento del choque cardiocirculatorio y su uso está indicado en un contexto urgente y hospitalario.

GIAPREZA solo se debe administrar mediante perfusión intravenosa continua bajo estrecha vigilancia de los parámetros hemodinámicos y orgánicos.

Instrucciones para la dilución

1. Inspeccionar cada vial en busca de partículas sólidas visibles antes de la dilución.
2. Diluir 1 o 2 ml de GIAPREZA en una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio para obtener una concentración final de 5.000 ng/ml o 10.000 ng/ml.
3. La solución diluida debe ser límpida e incolora.
4. Desechar el vial y cualquier porción no utilizada del medicamento después de su uso.

La solución diluida se puede conservar a temperatura ambiente o refrigerada. Desechar la solución preparada después de 24 horas a temperatura ambiente o refrigerada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Administración

Al iniciar el tratamiento con GIAPREZA, es importante vigilar estrechamente la respuesta de la presión arterial y ajustar la dosis en consecuencia.

Una vez establecida una perfusión, la dosis se puede ajustar con una frecuencia de hasta cada 5 minutos en incrementos de hasta 15 ng/kg por minuto, según sea necesario, dependiendo del estado del paciente y de la presión arterial media objetivo. Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes experimentó hipertensión transitoria con la dosis inicial de angiotensina II de 20 ng/kg por minuto en ensayos clínicos (ver sección 4.8), por lo que fue necesario reducir la dosis. En los pacientes críticos, la presión arterial media objetivo habitual es de 65-75 mm Hg. No se deben superar los 80 ng/kg por minuto durante las tres primeras horas de tratamiento. Las dosis de mantenimiento no deben superar los 40 ng/kg por minuto. Se pueden utilizar dosis de hasta solo 1,25 ng/kg por minuto.

Es importante administrar GIAPREZA en la dosis compatible más baja para alcanzar o mantener una presión arterial y una perfusión tisular adecuadas (ver sección 4.4). La mediana de la duración del tratamiento en los ensayos clínicos fue de 48 horas (intervalo: entre 3,5 y 168 horas).

Con objeto de reducir al mínimo el riesgo de reacciones adversas derivadas de una vasoconstricción prolongada, se deberá retirar el tratamiento con GIAPREZA una vez que mejore suficientemente el choque cardiocirculatorio subyacente (ver las secciones 4.4 y 4.8). La dosis se debe reducir de forma gradual en hasta 15 ng/kg por minuto, según sea necesario, en función de la presión arterial, para evitar la hipotensión debida a la retirada brusca (ver sección 4.4).

Condiciones de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Diluir antes de usar. Administrar como solución diluida.