

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Respreeza 1.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Respreeza 4.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Respreeza 5.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Respreeza 1.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon bevat ongeveer 1.000 mg humaan alfa₁-proteïnaseremmer*, zoals vastgesteld aan de hand van zijn vermogen voor het neutraliseren van humane neutrofiele elastase

Na reconstitutie met 20 ml oplosmiddel bevat de oplossing ongeveer 50 mg/ml humaan alfa₁-proteïnaseremmer .

Het gehalte totaal eiwit bedraagt ongeveer 1.100 mg per injectieflacon.

Respreeza 4.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon bevat ongeveer 4.000 mg humaan alfa₁-proteïnaseremmer*, zoals vastgesteld aan de hand van zijn vermogen voor het neutraliseren van humane neutrofiele elastase

Na reconstitutie met 76 ml oplosmiddel bevat de oplossing ongeveer 50 mg/ml humaan alfa₁-proteïnaseremmer .

Het gehalte totaal eiwit bedraagt ongeveer 4.400 mg per injectieflacon.

Respreeza 5.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon bevat ongeveer 5.000 mg humaan alfa₁-proteïnaseremmer*, zoals vastgesteld aan de hand van zijn vermogen voor het neutraliseren van humane neutrofiele elastase

Na reconstitutie met 95 ml oplosmiddel bevat de oplossing ongeveer 50 mg/ml humaan alfa₁-proteïnaseremmer .

Het gehalte totaal eiwit bedraagt ongeveer 5.500 mg per injectieflacon.

*Vervaardigd van het plasma van menselijke donoren.

Hulpstoffen met bekend effect

Respreeza bevat ongeveer 1,9 mg natrium per ml gereconstitueerde oplossing (81 mmol/l).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Het poeder is wit tot gebroken wit. Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

De gereconstitueerde oplossing heeft een osmolaliteit van bij benadering 279 mOsmol/kg en een pH van 7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Respreeza is geïndiceerd voor gebruik bij een onderhoudsbehandeling, voor het vertragen van de progressie van emfyseem bij volwassenen met gedocumenteerde ernstige alfa₁-proteïnaseremmerdeficiëntie (bv. genotypes PiZZ, PiZ(nul), Pi(nul,nul), PiSZ). Patiënten moeten een optimale farmacologische en niet-farmacologische behandeling krijgen, en moeten bewijs van een

progressieve longziekte vertonen (bv. lager geforceerd expiratoir volume per seconde (FEV₁) voorspeld, verminderd loopvermogen of toegenomen aantal exacerbaties), zoals geëvalueerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van alfa₁-proteïnaseremmerdeficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De eerste infusies moeten worden toegediend onder het toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van alfa₁-proteïnaseremmerdeficiëntie. Volgende infusies kunnen worden toegediend door een zorgverlener of door de patiënt (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosis van Respreeza is 60 mg/kg lichaamsgewicht (LG), eenmaal per week toegediend.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Respreeza bij oudere patiënten (in de leeftijd van 65 jaar of ouder) zijn niet vastgesteld in specifiek klinisch onderzoek.

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd. Er kan geen alternatief dosisschema worden aanbevolen voor deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Respreeza bij kinderen (in de leeftijd tot 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Respreeza mag uitsluitend intraveneus met een infusie na reconstitutie worden toegediend. Het poeder moet worden gereconstitueerd met water voor injectie (zie instructies over reconstitutie in rubriek 6.6) en toegediend met een intraveneuze toedieningsset (meegeleverd met de 4000 mg en 5000 mg verpakking).

De gereconstitueerde oplossing moet intraveneus worden geïnfundeerd bij een infusiesnelheid van ongeveer 0,08 ml/kg LG / min. Deze infusiesnelheid kan worden aangepast, afhankelijk van hoe goed de patiënt ze verdraagt. Het duurt ongeveer 15 minuten om de aanbevolen dosis van 60 mg/kg LG te infunderen.

Eén injectieflacon van Respreeza is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Voor gedetailleerde informatie over de toediening van de gereconstitueerde oplossing, zie de instructies aan het eind van rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie ook rubriek 4.4).
- Patiënten met IgA-deficiëntie van wie bekend is dat ze antilichamen hebben tegen IgA, vanwege het risico van ernstige overgevoeligheid en anafylactische reacties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

De aanbevolen infusiesnelheid die in rubriek 4.2 wordt gegeven, moet worden aangehouden. Tijdens de eerste infusies moet de klinische toestand van de patiënt, met inbegrip van de vitale functies, nauwlettend worden opgevolgd tijdens de gehele infusieperiode. Als een reactie optreedt die mogelijk

verband houdt met de toediening van Respreeza, moet de snelheid van het infuus worden verlaagd of moet de toediening worden stopgezet, al naargelang wat vereist is volgens de klinische toestand van de patiënt. Als symptomen onmiddellijk na stopzetting afnemen, kan de infusie worden hervat bij een lagere snelheid die comfortabel is voor de patiënt.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden, ook bij patiënten die een eerdere behandeling met humaan alfa₁-proteïnaseremmer goed verdroegen.

Respreeza kan sporenhoeveelheden van IgA bevatten. Patiënten met een selectieve of ernstige IgA-deficiëntie kunnen antistoffen tegen IgA ontwikkelen en lopen dan ook een hoger risico op ontwikkeling van potentieel ernstige overgevoeligheids- en anafylactische reacties.

Door vermoedelijke allergische of anafylactische reacties kan het noodzakelijk zijn dat de infusie onmiddellijk moet worden stopgezet, afhankelijk van de aard en ernst van de reactie. In geval van shock, moet een spoedeisende medische behandeling worden toegediend.

Behandeling thuis / zelftoediening

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel als behandeling thuis / voor zelftoediening.

Mogelijke risico's die gepaard gaan met behandeling thuis / zelftoediening houden verband met de hantering en toediening van het geneesmiddel alsook met de behandeling van bijwerkingen, met name overgevoeligheid. Patiënten moeten ingelicht worden over tekenen van overgevoeligheidsreacties.

De beslissing of een patiënt in aanmerking komt voor behandeling thuis / zelftoediening wordt door de behandelend arts genomen die ervoor moet zorgen dat de aangewezen training wordt gegeven (bv. over reconstitutie, gebruik van de Mix2Vial[®] set, constructie van intraveneuze lijnen, infusietechnieken, het bijhouden van een behandelingsdagboek, herkennen van bijwerkingen en maatregelen die moeten worden genomen ingeval dergelijke bijwerkingen optreden) en dat het gebruik regelmatig wordt gecontroleerd.

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen om infecties te voorkomen als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen, bereid van humaan bloed of plasma, bestaan onder andere uit de keuze van donoren, het screenen van afzonderlijke donaties en plasmapools voor specifieke markers voor een infectie, en inlassen van effectieve productiestappen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Ondanks deze maatregelen kan de mogelijke overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid van humaan bloed of plasma toegediend worden. Dit is ook van toepassing op onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.

De maatregelen die worden genomen, worden als effectief beschouwd voor omhulde virussen, zoals het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV), en voor het niet-omhulde hepatitis A-virus (HAV) en parvovirus B19-virus.

Een passende vaccinatie (hepatitis A en B) moet worden overwogen voor patiënten die regelmatig/herhaaldelijk proteïnaseremmers krijgen die afkomstig zijn van humaan plasma.

Roken

Tabaksrook is een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling en progressie van emfyseem. Daarom wordt ten stelligste aanbevolen om te stoppen met roken en om omgevingen te vermijden waar er wordt gerookt.

Natriumgehalte

Respreeza 1.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 37 mg (1,6 mmol) natrium per 1.000 mg Respreeza flacon. Dit komt overeen met 1,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2g voor een volwassene.

Respreeza 4.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 149 mg (6,5 mmol) natrium per 4.000 mg Respreeza flacon. Dit komt overeen met 7,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2g voor een volwassene.

Respreeza 5.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 186 mg (8,1 mmol) natrium per 5.000 mg Respreeza flacon. Dit komt overeen met 9,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2g voor een volwassene.

Voorzichtigheid is hierdoor geboden voor patiënten met en gecontroleerd natriumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen dieronderzoek naar de reproductie uitgevoerd met Respreeza; de veiligheid ervan voor gebruik tijdens zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld in gecontroleerd, klinisch onderzoek. Aangezien alfa₁-proteïnaseremmer een endogeen humaan eiwit is, wordt het onwaarschijnlijk geacht dat Respreeza schadelijk zal zijn voor de foetus wanneer het bij de aanbevolen doses wordt gegeven. Respreeza moet echter met voorzichtigheid worden gegeven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Respreeza/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. De uitscheiding van humaan alfa₁-proteïnaseremmer in de melk is niet onderzocht bij dieren. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden voortgezet/gestaakt of dat behandeling met Respreeza moet worden voortgezet/gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met humaan alfa₁-proteïnaseremmer voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met Respreeza; het effect ervan op de vruchtbaarheid van de mens is niet vastgesteld in gecontroleerd, klinisch onderzoek. Aangezien humaan alfa₁-proteïnaseremmer een endogeen humaan eiwit is, worden geen negatieve effecten verwacht op de vruchtbaarheid wanneer het bij de aanbevolen doses wordt gegeven.

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

Duizeligheid kan voorkomen na toediening van Respreeza (zie rubriek 4.8). Daarom kan Respreeza geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheids- of allergische reacties zijn waargenomen tijdens de behandeling. In de ergste gevallen kunnen allergische reacties verergeren tot ernstige anafylactische reacties, ook wanneer de patiënt geen overgevoeligheid vertoonde bij eerdere toedieningen (zie rubriek 4.4).

Voor veiligheid met betrekking tot infectieuze agentia, zie rubriek 4.4.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn verzameld van zes klinische onderzoeken bij 221 patiënten en uit postmarketingervaring worden gegeven in de tabel hieronder volgens de systeem/orgaanklasse van

MedDRA (niveau van SOC en van voorkeursterm (Preferred Term of PT)). Frequentie per patiënt (gebaseerd op zes maanden blootstelling tijdens klinische onderzoeken) is geëvalueerd overeenkomstig de volgende afspraak: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). De frequentie van bijwerkingen uitsluitend tijdens postmarketingervaring wordt beschouwd als “niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)”.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en postmarketingervaring met Respreeza

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Frequentie van bijwerkingen			
	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Lymfeknooppijn
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheidsreacties (waaronder tachycardie, hypotensie, verwarring, syncope, verlaagd zuurstofverbruik en farynxoedeem)	Anafylactische reacties	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn	Paresthesie	Hypesthesie	
Oogaandoeningen				Oogzwelling
Bloedvataandoeningen		Overmatig blozen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu			
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea			Lipzwelling
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria, rash (waaronder exfoliatieve uitslag en gegeneraliseerde rash)	Hyperhidrose, pruritus	Aangezicht-zwelling
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, reacties op infuusplaats (waaronder hematoom op infuusplaats)	Pijn op de borst, koude rillingen, pyrexie	

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Respreeza bij oudere patiënten (65 jaar of ouder) zijn niet vastgesteld in klinische studies.

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

Gevolgen van overdosering zijn niet bekend.

In het geval van overdosering moet de patiënt nauwlettend worden opgevolgd voor het optreden van bijwerkingen en moeten ondersteunende maatregelen beschikbaar zijn, indien die nodig zouden zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorragica, proteïnaseremmer, ATC-code: B02AB02

Humaan alfa₁-proteïnaseremmer is een normaal bestanddeel van humaan bloed. Humaan alfa₁-proteïnaseremmer heeft een molecuulgewicht van 51 kDa en behoort tot de familie van serineproteaseremmers.

Werkingsmechanisme

Men gaat ervan uit dat humaan alfa₁-proteïnaseremmer de primaire antiprotease is in de onderste luchtwegen, waar het neutrofiële elastase (NE) remt. Normale gezonde personen produceren voldoende alfa₁-proteïnaseremmer om NE onder controle te houden dat wordt geproduceerd door geactiveerde neutrofielen en kunnen bijgevolg een inadequate proteolyse van longweefsel door NE voorkomen. Omstandigheden waarbij de ophoping van neutrofielen en activering in de longen toenemen, zoals luchtweginfecties en roken, zullen op hun beurt het gehalte van NE doen toenemen. Personen met een tekort aan endogeen alfa₁-proteïnaseremmer kunnen daarentegen geen toereikende antiproteaseafweer handhaven en ondervinden sneller proteolyse van de wand van alveolen die begint vóór de ontwikkeling van klinisch bewezen chronisch obstructief longlijden in de derde of vierde decade.

Farmacodynamische effecten

De toediening van Respreeza verhoogt en handhaaft serumgehalten en epitheelbedekkende vloeistofgehalten (*epithelial lining fluid* - ELF) in de longen van alfa₁-proteïnaseremmer, wat leidt tot een vertraging van de progressie van emfyseem.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

RAPID-onderzoeken

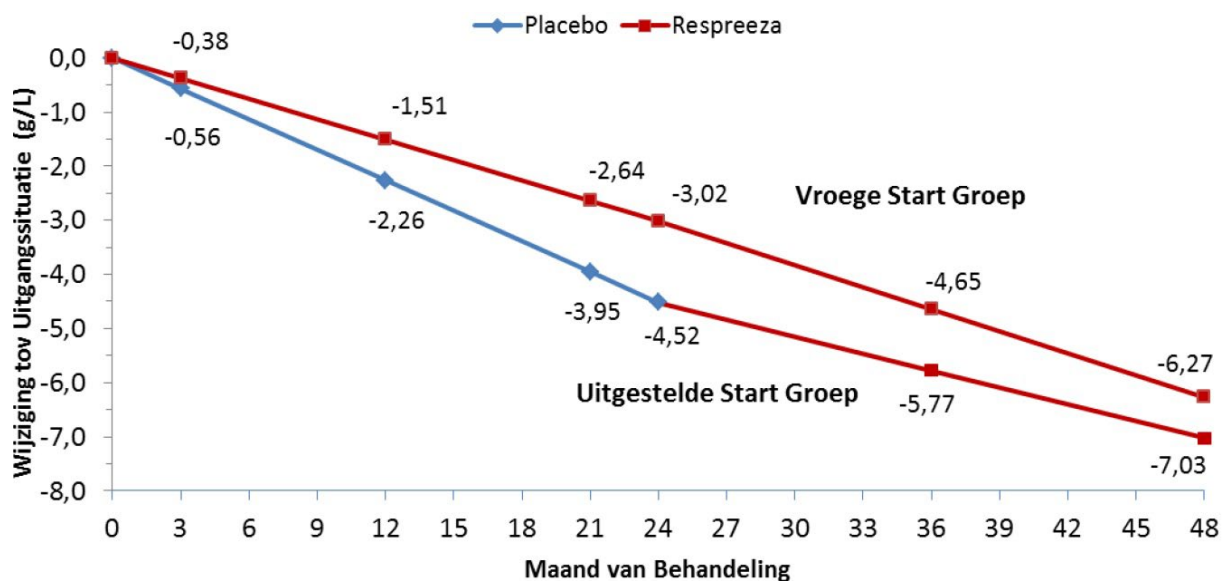
De veiligheid en werkzaamheid van Respreeza werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek (RAPID), gevolgd door een open-label extensiestudie van 2 jaar (RAPID-extensiestudie). In totaal werden 180 proefpersonen met alfa₁-proteïnaseremmerdeficiëntie gekenmerkt door een alfa₁-proteïnaseremmer in serum < 11 µM (d.w.z. < 50 mg/dl zoals bepaald door nefelometrie) en klinisch bewijs van emfyseem gerandomiseerd naar wekelijkse behandeling met een intraveneuze dosis van 60 mg/kg LG Respreeza (93 proefpersonen) of placebo (87 proefpersonen) gedurende maximaal 24 maanden. De proefpersonen varieerden in leeftijd van 31 tot 67 jaar (mediane leeftijd 54 jaar) met gemiddelde uitgangswaarden voor alfa₁-proteïnaseremmer van ongeveer 6,15 µM en een gemiddelde voor het volume aangepaste longdensiteit met CT van 47 g/l / 50 g/l voor respectievelijk proefpersonen behandeld met Respreeza en proefpersonen behandeld met placebo.

Honderdveertig patiënten (76 patiënten die met Respreeza waren behandeld en 64 patiënten die een placebo hadden gekregen in de RAPID-studie) gingen verder in de RAPID-extensiestudie en werden behandeld met Respreeza 60 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus eenmaal per week voor een periode tot 24 maanden.

De onderzoeken bestudeerden het effect van Respreeza op de progressie van emfyseem, beoordeeld aan de hand van de afname van de longdensiteit, gemeten met computertomografie (CT). Met Respreeza behandelde proefpersonen vertoonden een consequent patroon van tragere afname van longdensiteit dan wie placebo kreeg (zie afbeelding 1). De jaarlijkse snelheid van afname van de longdensiteit, zoals gemeten met een CT-scan bij een totale longcapaciteit (TLC) over een periode van 2 jaar lag lager met Respreeza (-1,45 g/l) dan bij placebo (-2,19 g/l), wat een afname van 34% weergeeft ($p = 0,017$; eenzijdig).

In de RAPID-extensiestudie werd aangetoond dat de gereduceerde graad van afname van longdensiteit gehandhaafd bleef bij patiënten die continu werden behandeld met Respreeza gedurende 4 jaar (zie afbeelding 1).

Afbeelding 1: Veranderingen in longdensiteit (TLC) t.o.v. de uitgangssituatie in de RAPID en RAPID-extensiestudies



Enkelvoudige doses van 120 mg/kg LG werden toegediend bij 137 proefpersonen die met Respreeza werden behandeld.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Respreeza in alle subgroepen van pediatrie patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) als gevolg van een alfa₁-proteïnaseremmerdeficiëntie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werden vier klinische onderzoeken uitgevoerd met Respreeza bij 89 proefpersonen (59 mannen en 30 vrouwen) om te evalueren welk effect Respreeza heeft op de serumgehalten van alfa₁-proteïnaseremmer. De leeftijd van de proefpersonen varieerde van 29 tot 68 jaar (mediane leeftijd 49 jaar). Bij de screening lagen de alfa₁-proteïnaseremmergehalten in serum tussen 3,2 en 10,1 μM (gemiddelde van 5,6 μM).

Een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, farmacokinetisch cross-overonderzoek werd uitgevoerd bij 13 mannen en 5 vrouwen met alfa₁-proteïnaseremmerdeficiëntie, in leeftijd variërend van 36 tot 66 jaar. Negen proefpersonen kregen één dosis Respreeza van 60 mg/kg LG, gevolgd door een vergelijkingsproduct, terwijl 9 proefpersonen een vergelijkingsproduct kregen, gevolgd door één dosis Respreeza van 60 mg/kg LG, met een 'wash out'-periode van 35 dagen tussen de twee doses. In

totaal werden er na het infuus 13 serummonsters afgenomen op diverse tijdpunten tot dag 21. Tabel 1 geeft de gemiddelde resultaten voor de farmacokinetische parameters van Respreeza.

Tabel 1: Farmacokinetische parameters voor alfa₁-proteïnaseremmer na één dosis Respreeza van 60 mg/kg LG

Farmacokinetische parameter	Gemiddelde (standaardafwijking)*
<i>Area under the curve</i> (AUC _{0-∞})	144 (± 27) μM x dag
Maximale concentratie (C _{max})	44,1 (± 10,8) μM
Terminale halfwaardetijd (t _{1/2β})	5,1 (± 2,4) dagen
Totale klaring	603 (± 129) ml/dag
Distributievolume bij <i>steady-state</i>	3,8 (± 1,3) l

* n=18 proefpersonen.

Een farmacokinetische analyse van de populatie werd uitgevoerd met gebruikmaking van gegevens van 90 met Respreeza behandelde proefpersonen van het RAPID-onderzoek. De schatting van de gemiddelde halfwaardetijd bij de populatie bedraagt 6,8 dagen. De voor het model voorspelde gemiddelde *steady-state*-concentratie bedroeg 21,8 μM na een dosis van 60 mg/kg LG/week. Uit de farmacokinetische analyse van de populatie bleek niet dat leeftijd, geslacht, gewicht of uitgangskonzentraties van antigeen alfa₁-proteïnaseremmer in serum significante effecten hadden op de klaring van Respreeza.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

In een dubbelblind, gecontroleerd, klinisch onderzoek waarmee de veiligheid en biochemische werkzaamheid van Respreeza werden geëvalueerd, werden 44 proefpersonen gerandomiseerd naar een intraveneuze dosis Respreeza van 60 mg/kg LG eenmaal per week gedurende 24 weken. De gemiddelde dalwaarden bij *steady-state* voor alfa₁-proteïnaseremmer in serum (week 7-11) werden gehandhaafd boven 11 μM. Het gemiddelde (standaardafwijking) van de dalwaarde bij *steady-state* voor alfa₁-proteïnaseremmer in serum voor met Respreeza behandelde proefpersonen bedroeg 17,7 μM (2,5).

In een subgroep van proefpersonen die in dit onderzoek waren opgenomen (10 met Respreeza behandelde proefpersonen) werd een bronchoalveolaire spoeling uitgevoerd. Uit metingen van epitheelbedekkende vloeistof (ELF) van alfa₁-proteïnaseremmergehalten bleek een consequente toename na behandeling. ELF-gehalten van antigeen alfa₁-proteïnaseremmer en alfa₁-proteïnaseremmer: NE-complexen stegen t.o.v. de uitgangswaarden. Vrij elastase was in alle monsters zodanig laag dat het niet kon worden gemeten.

Na de voltooiing van het RAPID-onderzoek werd een analyse uitgevoerd van de bereikte mediane alfa₁-proteïnaseremmergehalten en afname van longdensiteit. Uit deze analyse bleek een omgekeerd evenredig verband tussen dalwaarden van alfa₁-proteïnaseremmer in serum en de jaarlijkse afname in longdensiteit, zoals gemeten met voor volume aangepaste CT-scans voor proefpersonen die een intraveneuze dosis Respreeza van 60 mg/kg LG kregen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheid van Respreeza werd geëvalueerd in diverse preklinische onderzoeken. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit op korte termijn. Onderzoek langer dan 5 dagen op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, op het gebied van reproductietoxiciteit en carcinogeen potentieel is niet uitgevoerd. Dergelijk onderzoek wordt niet als betekenisvol beschouwd vanwege de productie van antilichamen tegen het heterologe humane eiwit bij dieren. Aangezien humaan alfa₁-proteïnaseremmer een eiwit is en een fysiologisch bestanddeel is van humaan bloed, wordt niet verwacht dat het carcinogene, genotoxische of teratogene effecten vertoont.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Mannitol

Oplosmiddel:

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Respreeza 1.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

3 jaar

Respreeza 4.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

3 jaar

Respreeza 5.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

3 jaar

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik is echter aangetoond gedurende 3 uur bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigheden voor toediening

Respreeza 1.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Respreeza 1.000 mg poeder in een glazen injectieflacon (type I), gesloten met een rubberen (butyl) stop en een aluminium verzegeling met een plastic *flip-off*-dop.

20 ml water voor injectie in een glazen injectieflacon (type I), gesloten met een rubberen (butyl) stop en een aluminium verzegeling met een plastic *flip-off*-dop.

Respreeza 4.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Respreeza 4.000 mg poeder in een glazen injectieflacon (type I), gesloten met een rubberen (butyl) stop en een aluminium verzegeling met een plastic *flip-off*-dop.

76 ml water voor injectie in een glazen injectieflacon (type I), gesloten met een rubberen (butyl) stop en een aluminium verzegeling met een plastic *flip-off*-dop.

Respreeza 5.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Respreeza 5.000 mg poeder in een glazen injectieflacon (type I), gesloten met een rubberen (butyl) stop en een aluminium verzegeling met een plastic *flip-off*-dop.

95 ml water voor injectie in een glazen injectieflacon (type I), gesloten met een rubberen (butyl) stop en een aluminium verzegeling met een plastic *flip-off*-dop.

Verpakkingsvormen

Elke verpakking bevat

Respreeza 1.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik.
Eén injectieflacon met 20 ml water voor injectie
Eén transfersysteem 20/20 (Mix2Vial set) voor reconstitutie.

Respreeza 4.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik.
Eén injectieflacon met 76 ml water voor injectie
Eén transfersysteem 20/20 (Mix2Vial set) voor reconstitutie.
Toedieningsset (binnenste doos):
Eén IV infusie set
Eén vlindernaald set
Drie alcoholdoekjes

Respreeza 5.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Eén injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik.
Eén injectieflacon met 95 ml water voor injectie
Eén transfersysteem 20/20 (Mix2Vial set) voor reconstitutie.
Toedieningsset (binnenste doos):
Eén IV infusie set
Eén vlindernaald set
Drie alcoholdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

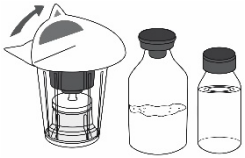
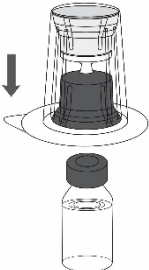
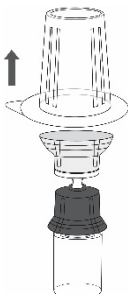
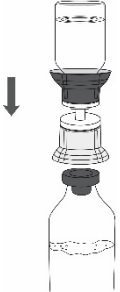
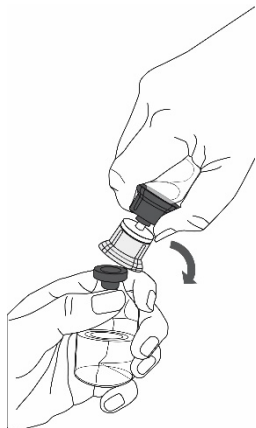
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies


Algemene instructies

- De reconstitutie dient te gebeuren volgens de hieronder beschreven instructies.
- Het product moet met voorzichtigheid worden gereconstitueerd, toegediend en gehanteerd met inachtneming van een aseptische techniek om de steriliteit van het product te handhaven.
- Gebruik de bijgeleverde steriele benodigdheden voor reconstitutie en toediening niet indien de verpakkingen geopend of beschadigd zijn.
- Het poeder moet worden gereconstitueerd met oplosmiddel (water voor injectie).
- De gehele reconstitutie van het poeder moet binnen 5 minuten (1.000 mg verpakkingsvorm) of 10 minuten (4.000 mg en 5.000 mg verpakkingsvorm) worden uitgevoerd.
- Controleer de gereconstitueerde oplossing op deeltjes en verkleuring vóór toediening.
- De gereconstitueerde oplossing moet helder, kleurloos of licht geel zijn, en mag geen zichtbare deeltjes bevatten.

Volg de onderstaande instructies voor de voorbereiding en reconstitutie van Respreeza:

1. Zorg ervoor dat de injectieflacon met Respreeza en de injectieflacon met water voor injectie op kamertemperatuur zijn (tot 25°C).
2. Verwijder de plastic <i>flip-off</i> -dop van de injectieflacon met water voor injectie.
3. Reinig de rubberen stop van de injectieflacon met water voor injectie met een antiseptisch doekje, vb. een alcoholdoekje, en laat deze drogen.

<p>4. Open de Mix2Vial set door de folie los te maken (Figuur 1). Haal de Mix2Vial set niet uit de blisterverpakking.</p>	 <p>Figuur 1</p>
<p>5. Plaats de flacon met water voor injectie op een vlakke, schone ondergrond en houd de flacon goed vast. Pak de Mix2vial set en de blisterverpakking en druk het uiteinde van de blauwe adapter van de Mix2Vial set recht naar beneden door de rubberen stop van de flacon met water voor injectie (Figuur 2).</p>	 <p>Figuur 2</p>
<p>6. Verwijder zorgvuldig de blisterverpakking van de Mix2Vial set door de rand vast te houden en recht omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking en niet de Mix2Vial set verwijdert (Figuur 3).</p>	 <p>Figuur 3</p>
<p>7. Verwijder de plastic <i>flip-off-dop</i> van de injectieflacon met Respreeza.</p> <p>8. Reinig de rubberen stop van de injectieflacon met Respreeza met een antiseptisch doekje, vb. een alcoholdoekje en laat deze drogen</p>	
<p>9. Plaats de injectieflacon met Respreeza op een vlakke en stevige ondergrond. Draai de flacon met water voor injectie die verbonden is met de Mix2Vial set om en druk het uiteinde van de transparante adapter van de Mix2Vial set recht naar beneden door de rubberen stop van de flacon met Respreeza (Figuur 4). Het water voor injectie zal vanzelf overvloeien in de flacon met Respreeza.</p> <p>OPMERKING: zorg ervoor dat al het water is overgevoerd naar de flacon met Respreeza.</p>	 <p>Figuur 4</p>
<p>10. Volg de volgende stappen om de volledige Mix2Vial set te verwijderen van de flacon met Respreeza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neem met één hand de flacon met Respreeza stevig vast zoals weergegeven in Figuur 5. • Neem met de andere hand stevig de flacon met water voor injectie vast en het blauwe deel van de Mix2Vial set. • Buig de volledige Mix2Vial set zijwaarts tot deze loskomt van de flacon met Respreeza (Figuur 5). <p>Verwijder de flacon met water voor injectie samen met de volledige Mix2Vial set.</p>	 <p>Figuur 5</p>

<p>11. Zwenk de flacon met Respreeza voorzichtig heen en weer totdat het poeder geheel is opgelost (Figuur 6). NIET SCHUDDEN. Let erop dat u de rubberen stop niet aanraakt.</p>	 <p>Figuur 6</p>
<p>12. Inspecteer visueel de gereconstitueerde oplossing. De oplossing moet helder, kleurloos tot licht geel zijn, en mag geen zichtbare deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossing die verkleurd is, er troebel uitziet of deeltjes bevat.</p>	
<p>13. Indien er meer dan 1 flacon met Respreeza nodig is om de vereiste dosis te bereiken, herhaal dan instructie 1 tot en met 12 zoals hierboven beschreven en maak daarbij gebruik van nog een verpakking met een ongebruikte Mix2Vial set.</p>	
<p>Gebruik voor elke flacon met Respreeza een afzonderlijke, niet-gebruikte Mix2Vial set en een afzonderlijke flacon met water voor injectie.</p>	
<p>14. De gereconstitueerde oplossingen kunnen achtereenvolgens direct uit de injectieflacon worden toegediend, of de gereconstitueerde oplossingen kunnen ook voorafgaand aan toediening worden overgebracht in een toedieningscontainer (bv. een lege intraveneuze zak of glazen fles [niet meegeleverd]; via een in de handel verkrijgbare intraveneuze transferset met lijnen [niet meegeleverd]). Gebruik een aseptische techniek om de gereconstitueerde oplossing over te brengen in een toedieningscontainer.</p>	

Toediening

De gereconstitueerde oplossing moet worden toegediend met een IV infusie set

<p>1. Zorg ervoor dat de beluchter en de rolklem van de IV infusieset gesloten zijn. Doorprik de Respreeza flacon VERTICAAL met de IV infusie set spike terwijl je de spike voorzichtig draait of bevestigt aan een infusie container.</p>
<p>2. Hang de Respreeza flacon/infusie container op of hang die aan een infuusstandaard.</p>
<p>3. Vul de druppelkamer door er in te knijpen totdat de kamer ongeveer tot de helft is gevuld met Respreeza oplossing.</p>
<p>4. Open de beluchter van de IV infusie set.</p>
<p>5. Open langzaam de rolklem van de IV infusie set en laat de Respreeza oplossing stromen totdat deze het uiteinde van de lijn bereikt zonder luchtballen.</p>
<p>6. Sluit de rolklem.</p>
<p>7. Desinfecteer de injectieplaats met een antiseptisch doekje, vb. een alcoholdoekje, alvorens de naald voorzichtig in te brengen in de ader. Zorg er voor dat er geen luchtballen meer aanwezig zijn in de vlindernaald set.</p>
<p>8. Sluit het uiteinde van de IV infusie set aan op de vlindernaald set en open de rolklem.</p>
<p>9. Infundeer de gereconstitueerde oplossing in de ader. De oplossing moet worden geïnfundeerd met een infusiesnelheid van ongeveer 0,08 ml per kg lichaamsgewicht per min., zoals bepaald aan de hand van uw reactie en wat voor u prettig aanvoelt. Het duurt ongeveer 15 minuten om de aanbevolen dosis van 60 mg per kg lichaamsgewicht met een infuus toe te dienen.</p>

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

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

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Duitsland

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

EU/1/15/1006/001
EU/1/15/1006/002
EU/1/15/1006/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 augustus 2015
Datum van laatste verlenging: 23 april 2020

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) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN 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. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

CSL Behring LLC
Route 50 North 1201 N. Kinzie
Bradley, IL 60915
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Duitsland

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 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende 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 werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (PAES): Een gerandomiseerd PAES op lange termijn is overeengekomen voor onderzoek naar het verband met de dosis om te zien of de hogere API-waarden die in het bloed worden bereikt invloed zouden kunnen hebben op de afname van longdensiteit en of dit een hogere dosis van 120 mg/kg zou ondersteunen. De vergunninghouder dient een gerandomiseerd onderzoek naar de werkzaamheid op lange termijn uit te voeren en de resultaten in te dienen volgens een overeengekomen protocol.	Indiening van het eindrapport van het klinische onderzoek tegen 31 maart 2034

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Respreeza 1.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Humaan alfa₁-proteïnaseremmer

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Humaan alfa₁-proteïnaseremmer 1.000 mg
Na reconstitutie met 20 ml oplosmiddel bevat de oplossing ongeveer 50 mg/ml humaan alfa₁-proteïnaseremmer.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, mannitol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik
1 injectieflacon met 20 ml water voor injectie
1 transfersysteem 20/20 (Mix2Vial set) voor reconstitutie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1006/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Respreeza 1.000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INJECTIEFLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Respreeza 1.000 mg poeder voor oplossing voor infusie
Humaan alfa₁-proteïnaseremmer

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Humaan alfa₁-proteïnaseremmer 1.000 mg

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, mannitol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie

1.000 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1006/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oplosmiddel voor Respreeza

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Water voor injectie

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1006/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Respreeza 4.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Humaan alfa₁-proteïnaseremmer

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Humaan alfa₁-proteïnaseremmer 4.000 mg
Na reconstitutie met 76 ml oplosmiddel bevat de oplossing ongeveer 50 mg/ml humaan alfa₁-proteïnaseremmer.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, mannitol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik
1 injectieflacon met 76 ml water voor injectie
1 transfersysteem 20/20 (Mix2Vial set) voor reconstitutie
Toedieningsset (binnenste doos):
1 IV infusie set
1 vlindernaald set
3 alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1006/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Respreeza 4.000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Respreeza 4.000 mg poeder voor oplossing voor infusie
Humaan alfa₁-proteïnaseremmer

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Humaan alfa₁-proteïnaseremmer 4.000 mg

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, mannitol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie

4.000 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

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

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1006/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oplosmiddel voor Respreeza

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Water voor injectie

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

76 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1006/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Respreeza 5.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Humaan alfa₁-proteïnaseremmer

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Humaan alfa₁-proteïnaseremmer 5.000 mg
Na reconstitutie met 95 ml oplosmiddel bevat de oplossing ongeveer 50 mg/ml humaan alfa₁-proteïnaseremmer.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, mannitol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik
1 injectieflacon met 95 ml water voor injectie
1 transfersysteem 20/20 (Mix2Vial set) voor reconstitutie
Toedieningsset (binnenste doos):
1 IV infusie set
1 vlindernaald set
3 alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1006/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Respreeza 5.000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INJECTIEFLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Respreeza 5.000 mg poeder voor oplossing voor infusie
Humaan alfa₁-proteïnaseremmer

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Humaan alfa₁-proteïnaseremmer 5.000 mg

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, mannitol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie

5.000 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

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

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1006/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oplosmiddel voor Respreeza

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Water voor injectie

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

95 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1006/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Respreeza 1.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Respreeza 4.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
Respreeza 5.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Humaan alfa₁-proteïnaseremmer

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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 of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- 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 beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Inhoud van deze bijsluiter:

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

1. Wat is Respreeza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Respreeza?

Dit geneesmiddel bevat de werkzame stof humaan alfa₁-proteïnaseremmer, een normaal bestanddeel van het bloed dat in de longen wordt aangetroffen. Daar is de belangrijkste functie ervan het longweefsel beschermen door de werking van een bepaald enzym, neutrofiele elastase genoemd, te remmen. Neutrofiele elastase kan schade veroorzaken als de werking ervan niet wordt gecontroleerd (bijvoorbeeld in geval van alfa₁-proteïnaseremmerdeficiëntie).

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij volwassenen van wie bekend is dat ze een ernstig tekort aan alfa₁-proteïnaseremmer hebben (een erfelijke aandoening die ook wel alfa₁-antitrypsinedeficiëntie wordt genoemd) en die de longaandoening emfyseem hebben gekregen.

Emfyseem ontwikkelt zich als het tekort aan alfa₁-proteïnaseremmer resulteert in een toestand waarbij neutrofiele elastase niet goed onder controle wordt gehouden. Daardoor raken de fijne luchtzakjes in de longen, de longblaasjes, beschadigd (zuurstof wordt via de longblaasjes in het lichaam opgenomen). Door die beschadiging werken de longen niet goed meer.

Dit geneesmiddel regelmatig gebruiken verhoogt het gehalte van alfa₁-proteïnaseremmer in bloed en longen en vertraagt zo de verergering van emfyseem.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel NIET gebruiken?

- U bent allergisch voor humaan alfa₁-proteïnaseremmer of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U blijkt een tekort aan bepaalde bloedeiwitten te hebben, namelijk immunoglobuline type A (IgA), en u heeft antilichamen ertegen ontwikkeld.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- ➔ Neem contact op met uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg voordat u dit middel gebruikt.

Informatie over allergische reacties: wanneer moet het infuus mogelijk worden vertraagd of stopgezet?

Het is mogelijk dat u allergisch bent voor humaan alfa₁-proteïnaseremmer, ook als u eerder humaan alfa₁-proteïnaseremmers heeft gekregen en ze goed verdroeg. In sommige gevallen kunnen ernstige allergische reacties optreden. Uw arts zal u inlichten over tekenen van allergische reacties (bijvoorbeeld rillingen, blozen, snellere hartslag, scherpe daling van de bloeddruk, licht gevoel in het hoofd, uitslag, netelroos, jeuk, problemen bij het ademen of slikken, alsook zwelling van uw handen, gezicht of mond (zie ook rubriek 4).

- ➔ Vertel het uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg **onmiddellijk** als u dergelijke reacties opmerkt tijdens de infusie van dit geneesmiddel. Afhankelijk van de aard en ernst van de reactie is het mogelijk dat uw arts beslist dat de infusie trager moet verlopen of moet worden stopgezet en dat met de passende behandeling moet worden gestart.
- ➔ In geval van zelftoediening / behandeling thuis, stop de infusie **onmiddellijk** en neem contact op met uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Informatie over veiligheid met betrekking tot infecties

Respreeza is gemaakt van bloedplasma (dit is het vloeibare deel van het bloed waaruit de bloedcellen zijn verwijderd) van mensen.

Bloed kan drager zijn van infecties. Wanneer geneesmiddelen gemaakt worden van bloed of plasma van mensen, worden bepaalde maatregelen genomen om te voorkomen dat infecties in het geneesmiddel aanwezig zijn en op patiënten worden doorgegeven. Deze bestaan uit:

- zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om ervoor te zorgen dat diegenen, die het risico lopen dat ze drager zijn van een infectie, worden uitgesloten;
- het testen van monsters gedoneerd bloed en plasma om te proberen te vermijden dat materiaal met tekenen van een virus/infectie wordt gebruikt;
- het toepassen van stappen bij de verwerking van het bloed of plasma waarmee virussen inactief kunnen worden gemaakt of kunnen worden verwijderd.

De maatregelen die worden genomen, worden als effectief beschouwd voor virussen, zoals het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis A-virus, hepatitis B-virus, hepatitis C-virus en parvovirus B19-virus.

Ondanks deze maatregelen kan de mogelijke overdracht van een infectie toch niet volledig worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen, bereid uit bloed of plasma van mensen, toegediend worden. Dit geldt ook voor onbekende of pas ontdekte virussen of voor andere types van infectie.

Het is mogelijk dat uw arts u aanraadt een vaccinatie te overwegen tegen hepatitis A en B als u regelmatig/herhaaldelijk proteïnaseremmers krijgt die afkomstig zijn van plasma van mensen.

- ➔ Het wordt ten stelligste aanbevolen dat, telkens wanneer u een dosis Respreeza krijgt, de naam en het partijnummer van het product worden genoteerd zodat de gebruikte batches van het product kunnen worden bijgehouden.

Roken

Aangezien tabaksrook een belangrijke risicofactor is voor de ontwikkeling en verergering van emfyseem wordt u ten stelligste aangeraden om te stoppen met roken en om passief roken te vermijden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel is niet bestemd voor gebruik bij kinderen of jongeren in de leeftijd tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- ➔ Neemt u naast Respreeza nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

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 of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Omdat alfa₁-proteïnaseremmer een normaal bestanddeel van humaan bloed is, wordt niet verwacht dat de aanbevolen dosis van dit geneesmiddel de ontwikkelende foetus schade toebrengt. Maar er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid van het gebruik van Respreeza tijdens de zwangerschap. Als u zwanger bent, mag u dit geneesmiddel daarom alleen maar toegediend krijgen met de nodige voorzichtigheid.

Het is niet bekend of Respreeza in de moedermelk terecht komt. Als u borstvoeding geeft, zal uw arts de risico's en voordelen van gebruik van dit geneesmiddel met u bespreken.

Er zijn geen gegevens over het effect op de vruchtbaarheid, maar aangezien alfa₁-proteïnaseremmer een normaal bestanddeel is van het bloed van mensen, worden geen nadelige effecten verwacht op de vruchtbaarheid als u Respreeza bij de aanbevolen dosis gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Duizeligheid kan optreden na de toediening van dit geneesmiddel. Als u zich duizelig voelt, mag u niet rijden of machines bedienen tot de duizeligheid voorbij is (zie rubriek 4).

Respreeza bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 37 mg natrium per 1.000 mg Respreeza flacon, 149 mg natrium per 4.000 mg Respreeza flacon en 186 mg natrium per 5.000 mg Respreeza flacon, respectievelijk overeenkomstig met 1,9%, 7,4% en 9,3% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal hiermee rekening houden als u een gecontroleerd natriumdiet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Na reconstitutie wordt Respreeza met een infusie in een ader toegediend. Een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van een tekort aan alfa₁-proteïnaseremmer zal toezicht houden bij de eerste infusies.

Behandeling thuis / zelftoediening

Na de eerste infusies kan ook u of uw zorgverlener Respreeza toedienen, maar alleen nadat u of uw zorgverlener de gepaste training heeft gekregen. Als uw arts beslist dat u in aanmerking komt voor een dergelijke behandeling thuis / zelftoediening, zal hij/zij u instructies geven over hoe u:

- dit geneesmiddel bereidt en geeft (zie de instructies met illustraties aan het eind van deze bijsluiter bij “Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en voor patiënten die in aanmerking komen voor behandeling thuis / zelftoediening”);
- het product steriel houdt (aseptische technieken voor infusie);
- een behandelingsdagboek bijhoudt;
- bijwerkingen herkent, waaronder tekenen van allergische reacties, en maatregelen die moeten worden genomen indien dergelijke reacties optreden (zie ook rubriek 2 en rubriek 4).

Uw arts of uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal de infusietechniek van u / uw zorgverlener regelmatig beoordelen om ervoor zorgen dat dit correct blijft verlopen.

Dosis

De hoeveelheid Respreeza die u krijgt, is gebaseerd op uw lichaamsgewicht. De aanbevolen dosis bedraagt 60 mg per kg lichaamsgewicht en moet eenmaal per week worden toegediend. De infusieoplossing wordt gewoonlijk gedurende ongeveer 15 minuten toegediend (ongeveer 0,08 ml oplossing per kg lichaamsgewicht per min.). Uw arts bepaalt de gepaste infuussnelheid en houdt daarvoor rekening met hoeveel u weegt en hoe goed u het infuus verdraagt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Gevolgen van een overdosering zijn niet bekend.

- ➔ Vertel het uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg als u denkt dat u te veel van dit middel heeft gebruikt. Hij/zij zal de nodige maatregelen nemen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- ➔ Ga onmiddellijk door met uw volgende dosis en blijf daarmee doorgaan met regelmatige tussenperiodes, zoals uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg heeft geadviseerd.
- ➔ Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

- ➔ Stop het gebruik van dit geneesmiddel niet zonder uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te hebben geraadpleegd. Als behandeling met Respreeza wordt stopgezet, is het mogelijk dat uw aandoening verergert.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Dergelijke bijwerkingen kunnen optreden, ook als u eerder humaan alfa₁-proteïnaseremmers heeft gekregen en ze goed verdroeg.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

Soms zijn allergische reacties waargenomen (ze treffen maximaal 1 op de 100 mensen). In zeer zeldzame gevallen (bij maximaal 1 op de 10.000 mensen) kunnen ze evolueren tot ernstige allergische reacties, ook wanneer u bij eerdere infusies geen tekenen van allergie vertoonde.

- ➔ Vertel het uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg **onmiddellijk** als u een teken van allergische reacties opmerkt (bijvoorbeeld rillingen, blozen, snellere hartslag, scherpe daling van de bloeddruk, licht gevoel in het hoofd, uitslag, netelroos, jeuk, problemen bij het ademen of slikken, alsook zwelling van uw handen, gezicht of mond) tijdens de toediening van Respreeza. Afhankelijk van de aard en ernst van de reactie is het mogelijk dat uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg beslist dat de toediening trager moet verlopen of helemaal moet worden stopgezet en dat een passende behandeling voor de reactie moet worden gegeven.
In geval van zelftoediening / behandeling thuis, stop de infusie **onmiddellijk** en neem contact op met uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De andere bijwerkingen kunnen bestaan uit:

Vaak (bij maximaal 1 op de 10 mensen)
Duizeligheid, hoofdpijn, kortademigheid (dyspneu), misselijkheid.

Soms (bij maximaal 1 op de 100 mensen)
Gewijzigd aanrakingsgevoel (tastzin), zoals branderig, tintelend of verdoofd gevoel in uw handen, armen, benen of voeten (paresthesie), blozen, netelroos (urticaria), schilferige uitslag en uitslag over het hele lichaam, fysieke zwakte (asthenie), reacties op de plaats van het infuus (zoals branderig en stekend gevoel, pijn, zwelling of roodheid op de plaats van het infuus (hematoom)).

Zeer zelden (bij maximaal 1 op de 10.000 mensen)
Verminderde tastzin, zoals branderig, tintelend of verdoofd gevoel in uw handen, armen, benen of voeten (hypo-esthesie), overmatig zweten (hyperhidrose), jeuk, pijn op de borst, rillingen, koorts (pyrexie).

Frequentie niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Pijn in de lymfeklieren (ovaalvormige weefselmassa's die over het lichaam verdeeld zijn en in sommige gevallen voelbaar zijn, bijvoorbeeld in de oksel, lies of hals), gezwollen gezicht, gezwollen ogen en lippen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw <arts> <,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige>. 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 bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de omhoog en de etiketten van de injectieflacons na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

Na reconstitutie moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Als dit niet mogelijk is, kunnen oplossingen maximaal 3 uur worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De **werkzame stof** in dit middel is menselijk alfa₁-proteïnaseremmer. Eén injectieflacon bevat ongeveer 1.000 mg, 4.000 mg of 5.000 mg menselijk alfa₁-proteïnaseremmer.

De **andere stoffen** in dit middel zijn natriumchloride, natriumdihydrostoffsosfaatmonohydraat en mannitol (zie rubriek 2).

Oplosmiddel: water voor injectie.

Hoe ziet Respreeza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een wit tot gebroken wit poeder.

Nadat het met water voor injectie is gereconstitueerd, moet de oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel zijn, en mag het geen zichtbare deeltjes bevatten.

Verpakkingsvormen

Eén verpakking bevat:

Respreeza 1.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

- 1 injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik
- 1 injectieflacon met 20 ml water voor injectie
- 1 transfersysteem 20/20 (Mix2Vial set) voor reconstitutie

Respreeza 4.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

- 1 injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik
- 1 injectieflacon met 76 ml water voor injectie
- 1 transfersysteem 20/20 (Mix2Vial set) voor reconstitutie

Toedieningsset (binnenste doos):

- 1 IV infusie set
- 1 vlindernaald set
- 3 alcoholdoekjes

Respreeza 5.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

- 1 injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik
- 1 injectieflacon met 95 ml water voor injectie
- 1 transfersysteem 20/20 (Mix2Vial set) voor reconstitutie

Toedieningsset (binnenste doos):

- 1 IV infusie set
- 1 vlindernaald set
- 3 alcoholdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Duitsland

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

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Lietuva

CentralPharma Communications UAB

Tel: +370 5 243 0444

България

МагнаФарм България ЕАД

Тел: +359 2 810 3949

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: +420 702 137 233

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel.: +36 1 213 4290

Danmark

CSL Behring AB

Tlf: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Nederland

CSL Behring NV
Tel: +31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Polska

CSL Behring Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum Healthcare S.R.L.
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

EMMES BIOPHARMA GLOBAL s.r.o.-
podružnica v Sloveniji
Tel: + 386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/YYYY


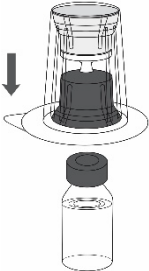
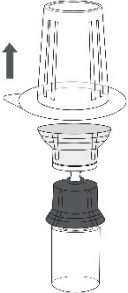
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en voor patiënten die in aanmerking komen voor behandeling thuis / zelftoediening

Algemene instructies

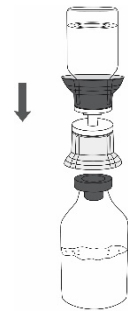
- De reconstitutie dient te gebeuren volgens de hieronder beschreven instructies.
- Het product moet met voorzichtigheid worden gereconstitueerd, toegediend en gehanteerd met inachtneming van een aseptische techniek om de steriliteit van het product te handhaven.
- Gebruik de bijgeleverde steriele toebehoren voor reconstitutie en toediening niet indien de verpakkingen geopend of beschadigd zijn.
- Het poeder moet worden gereconstitueerd met oplosmiddel (water voor injectie).
- De gehele reconstitutie van het poeder moet binnen 5 minuten (1.000 mg verpakkingvorm) of 10 minuten (4.000 mg en 5.000 mg verpakkingvorm) worden uitgevoerd.
- Controleer de gereconstitueerde oplossing op deeltjes en verkleuring vóór toediening.
- De gereconstitueerde oplossing moet helder, kleurloos of licht geel zijn, en mag geen zichtbare deeltjes bevatten.

Volg de onderstaande instructies voor de voorbereiding en reconstitutie van Respreeza:

1. Zorg ervoor dat de injectieflacon met Respreeza en de injectieflacon met water voor injectie op kamertemperatuur zijn (tot 25°C).	
2. Verwijder de plastic <i>flip-off</i> -dop van de injectieflacon met water voor injectie.	
3. Reinig de rubberen stop van de injectieflacon met water voor injectie met een antiseptisch doekje, vb. een alcoholdoekje, en laat deze drogen.	
4. Open de Mix2Vial [®] set door de folie los te maken (Figuur 1). Haal de Mix2Vial set niet uit de blisterverpakking.	 <p>Figuur 1</p>
5. Plaats de flacon met water voor injectie op een vlakke, schone ondergrond en houd de flacon goed vast. Pak de Mix2Vial set en de blisterverpakking en druk het uiteinde van de blauwe adapter van de Mix2Vial set recht naar beneden door de rubberen stop van de flacon met water voor injectie (Figuur 2).	 <p>Figuur 2</p>
6. Verwijder zorgvuldig de blisterverpakking van de Mix2Vial set door de rand vast te houden en recht omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking en niet de Mix2Vial set verwijdert (Figuur 3).	 <p>Figuur 3</p>
7. Verwijder de plastic <i>flip-off</i> -dop van de injectieflacon met Respreeza .	
8. Reinig de rubberen stop van de injectieflacon met Respreeza met een antiseptisch doekje, vb. een alcoholdoekje, en laat deze drogen	

9. Plaats de injectieflacon met **Respreeza** op een vlakke en stevige ondergrond. Draai de flacon met water voor injectie die verbonden is met de Mix2Vial set om en druk het uiteinde van de **transparante** adapter van de Mix2Vial set recht naar beneden door de rubberen stop van de flacon met **Respreeza** (Figuur 4). Het water voor injectie zal vanzelf overvloeien in de flacon met **Respreeza**.

OPMERKING: zorg ervoor dat al het water is overgevoerd naar de flacon met Respreeza.

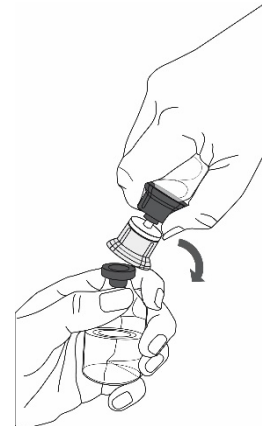


Figuur 4

10. Volg de volgende stappen om de volledige Mix2Vial set te verwijderen van de flacon met Respreeza:

- Neem met één hand de flacon met Respreeza stevig vast zoals weergegeven in Figuur 5.
- Neem met de andere hand stevig de flacon met water voor injectie vast en het blauwe deel van de Mix2Vial set.
- Buig **de volledige Mix2Vial set** zijwaarts tot deze loskomt van de flacon met Respreeza (Figuur 5).

Verwijder de flacon met water voor injectie samen met de volledige Mix2Vial set.



Figuur 5

11. Zwenk de flacon met Respreeza voorzichtig heen en weer totdat het poeder geheel is opgelost (Figuur 6). NIET SCHUDDEN. Let erop dat u de rubberen stop niet aanraakt.



Figuur 6

12. Inspecteer visueel de gereconstitueerde oplossing. De oplossing moet helder, kleurloos tot licht geel zijn, en mag geen zichtbare deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossing die verkleurd is, er troebel uitziet of deeltjes bevat.

13. Indien er meer dan 1 flacon met Respreeza nodig is om de vereiste dosis te bereiken, herhaal dan instructie 1 tot en met 12 zoals hierboven beschreven en maak daarbij gebruik van nog een verpakking met een ongebruikte Mix2Vial set.

Gebruik voor elke flacon met Respreeza een afzonderlijke, niet-gebruikte Mix2Vial set en een afzonderlijke flacon met water voor injectie.

14. De gereconstitueerde oplossingen kunnen achtereenvolgens direct uit de injectieflacon worden toegediend, of de gereconstitueerde oplossingen kunnen ook voorafgaand aan toediening worden overgebracht in een toedieningscontainer (bv. een lege intraveneuze zak of glazen fles [niet meegeleverd]; via een in de handel verkrijgbare intraveneuze transferset met lijnen [niet meegeleverd]). Gebruik een aseptische techniek om de gereconstitueerde oplossing over te brengen in een toedieningscontainer.

Toediening

De gereconstitueerde oplossing moet worden toegediend met een IV infusie set(meegeleverd met de 4000 mg en 5000 mg verpakking).

1. Zorg ervoor dat de beluchter en de rolklem van de IV infusie set gesloten zijn. Doorprik de Respreeza flacon VERTICAAL met de IV infusie set spike terwijl je de spike voorzichtig draait of bevestig aan een infusie container.
2. Hang de Respreeza flacon/infusie container op of hang die aan een infuusstandaard.
3. Vul de druppelkamer door er in te knijpen totdat de kamer ongeveer tot de helft is gevuld met Respreeza oplossing.
4. Open de beluchter van de IV infusie set.
5. Open langzaam de rolklem van de IV infusie set en laat de Respreeza oplossing stromen totdat deze het uiteinde van de lijn bereikt zonder luchtbellens.
6. Sluit de rolklem.
7. Desinfecteer de injectieplaats met een antiseptisch doekje, vb. een alcoholdoekje, alvorens de naald voorzichtig in te brengen in de ader. Zorg er voor dat er geen luchtbellens meer aanwezig zijn in de vlindernaald set.
8. Sluit het uiteinde van de IV infusie set aan op de vlindernaald set en open de rolklem.
9. Infundeer de gereconstitueerde oplossing in de ader. De oplossing moet worden geïnfundeerd met een infusiesnelheid van ongeveer 0,08 ml per kg lichaamsgewicht per min., zoals bepaald aan de hand van uw reactie en wat voor u prettig aanvoelt. Het duurt ongeveer 15 minuten om de aanbevolen dosis van 60 mg per kg lichaamsgewicht met een infuus toe te dienen.

Eén injectieflacon van Respreeza is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd volgens de instructies van uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.