

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RESPREEZA 1 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

RESPREEZA 4 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

RESPREEZA 5 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

RESPREEZA 1 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

Un flacon contient environ 1 000 mg d'alpha-1 antitrypsine humaine* d'après sa capacité à neutraliser l'élastase neutrophile humaine.

Après reconstitution avec 20 ml de solvant, la solution contient environ 50 mg/ml d'alpha-1 antitrypsine humaine.

La teneur en protéines totales est d'environ 1 100 mg par flacon.

RESPREEZA 4 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

Un flacon contient environ 4 000 mg d'alpha-1 antitrypsine humaine* d'après sa capacité à neutraliser l'élastase neutrophile humaine.

Après reconstitution avec 76 ml de solvant, la solution contient environ 50 mg/ml d'alpha-1 antitrypsine humaine.

La teneur en protéines est d'environ 4 400 mg par flacon.

RESPREEZA 5 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

Un flacon contient environ 5 000 mg d'alpha-1 antitrypsine humaine* d'après sa capacité à neutraliser l'élastase neutrophile humaine.

Après reconstitution avec 95 ml de solvant, la solution contient environ 50 mg/ml d'alpha-1 antitrypsine humaine.

La teneur en protéines totales est d'environ 5 500 mg par flacon.

*Produit à partir de plasma de donneurs humains.

Excipients à effet notoire

Respreeza contient environ 1,9 mg de sodium par ml de solution reconstituée (81 mmol/l).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion.

La poudre est de couleur blanche à blanc cassé. Le solvant est une solution transparente et incolore.

La solution reconstituée présente une osmolalité voisine de 279 mOsmol/kg et un pH de 7,0.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Respreeza est indiqué pour le traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes afin de ralentir la progression de l'emphysème (par ex., phénotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), PiSZ).

Les patients doivent recevoir un traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal et montrer des signes de maladie pulmonaire évolutive (ex : diminution du volume expiratoire maximal

par seconde [VEMS] attendu, réduction de la capacité de marche ou augmentation du nombre d'exacerbations) évalués par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les premières perfusions doivent être administrées sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine. Les perfusions suivantes peuvent être administrées par la personne chargée des soins ou par le patient (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose recommandée de Respreeza est de 60 mg/kg de poids corporel (p.c.) administrée une fois par semaine.

Population gériatrique

La sécurité et l'efficacité de Respreeza chez les personnes âgées (65 ans ou plus) n'ont pas été établies dans des essais cliniques spécifiques.

Patients insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucune recherche particulière n'a été réalisée. Aucun schéma posologique alternatif ne peut être recommandé chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Respreeza dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Respreeza doit être administré uniquement par voie intraveineuse après reconstitution.

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables (voir instructions de reconstitution de la rubrique 6.6) et administrée au moyen d'un set d'administration intraveineuse (fourni avec les présentations 4 000 mg et 5 000 mg).

La solution reconstituée doit être perfusée par voie intraveineuse à un débit d'environ 0,08 ml/kg de p.c./min. Ce débit de perfusion pourra être adapté en fonction de la tolérance du patient. La perfusion de la dose recommandée de 60 mg/kg de p.c. prendra une quinzaine de minutes.

Chaque flacon de Respreeza est réservé à un usage unique.

Consulter les instructions figurant en fin de rubrique 6.6 pour obtenir des informations détaillées sur l'administration de la solution reconstituée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir également rubrique 4.4).
- Patients souffrant d'un déficit en IgA chez qui la présence d'anticorps anti-IgA a été démontrée, en raison du risque d'hypersensibilité sévères et de réactions anaphylactiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être respecté. L'état clinique du patient (y compris les signes vitaux) doit être étroitement surveillé tout au long des premières perfusions. Si des réactions potentiellement liées à l'administration de Respreeza apparaissent, la perfusion doit être ralentie ou arrêtée, en fonction de l'état clinique du patient. Si les symptômes s'estompent rapidement

après l'arrêt de la perfusion, celle-ci peut être reprise à un débit plus lent ne compromettant pas le confort du patient.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir, y compris chez les patients ayant toléré un traitement précédent par alpha-1 antitrypsine humaine.

Respreeza peut contenir des traces d'IgA. Les patients présentant un déficit sélectif ou sévère en IgA peuvent développer des anticorps anti-IgA et par conséquent présenter un plus grand risque de développer une hypersensibilité sévère et une réaction anaphylactique.

Les réactions de type allergique ou anaphylactique suspectées peuvent exiger l'arrêt immédiat de la perfusion, en fonction de leur nature et de leur sévérité. En cas de choc, un traitement médical d'urgence doit être administré.

Traitement à domicile/auto-administration

Les données sur l'utilisation de ce médicament à domicile/en auto-administration sont limitées. Les risques potentiels associés au traitement à domicile/en auto-administration sont liés à la manipulation et à l'administration du médicament ainsi qu'à la prise en charge d'éventuels effets indésirables, en particulier l'hypersensibilité. Les patients doivent être informés des signes des réactions d'hypersensibilité.

Le bien-fondé du traitement à domicile/en auto-administration pour le patient est laissé à l'appréciation du médecin traitant, qui doit s'assurer qu'une formation appropriée est fournie (ex. : concernant la reconstitution, l'utilisation du dispositif Mix2Vial[®], l'assemblage de la tubulure de perfusion intraveineuse, les techniques de perfusion, la tenue d'un livret de traitement, l'identification des effets indésirables et les mesures à prendre si un tel effet se manifeste) et que le traitement est réévalué à intervalles réguliers.

Agents infectieux transmissibles

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'infections par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures mises en place sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) et pour les virus non enveloppés de l'hépatite A (VHA) et du parvovirus B19.

Une vaccination appropriée (hépatite A et B) des patients recevant régulièrement ou de façon répétée des spécialités d'alpha-1 antitrypsine préparées à partir de plasma humain est recommandée.

Tabagisme

La fumée de tabac est un facteur de risque important d'apparition et de progression de l'emphysème. Il est donc fortement recommandé d'arrêter de fumer et d'éviter la fumée de tabac environnementale.

Contenu en sodium

Respreeza 1 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

Ce médicament contient environ 37 mg (1,6 mmol) de sodium par flacon de Respreeza 1 000 mg. Cela équivaut à 1,9 % de l'apport alimentaire quotidien maximum de sodium recommandé pour un adulte.

Respreeza 4 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

Ce médicament contient environ 149 mg (6,5 mmol) de sodium par flacon de Respreeza 4 000 mg. Cela équivaut à 7,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximum de sodium recommandé pour un adulte.

Respreeza 5 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

Ce médicament contient environ 186 mg (8,1 mmol) de sodium par flacon de Respreeza 5 000 mg. Cela équivaut à 9,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximum de sodium recommandé pour un adulte.

Ceci doit être pris en compte pour les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec Respreeza et sa sécurité d'utilisation chez les femmes enceintes n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés. L'alpha-1 antitrypsine étant une protéine humaine endogène, il est peu probable que Respreeza soit nocif pour le fœtus en cas d'administration aux doses recommandées. Respreeza doit toutefois être donné aux femmes enceintes avec prudence.

Allaitement

On ne sait pas si Respreeza ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion de l'alpha-1 antitrypsine dans le lait n'a pas été étudiée chez les animaux. Une décision doit être prise soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement, soit de poursuivre/d'interrompre le traitement avec Respreeza, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par l'alpha-1 antitrypsine pour la femme.

Fertilité

Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été menée avec Respreeza et son effet sur la fertilité humaine n'a pas été établi dans des essais cliniques contrôlés. L'alpha-1 antitrypsine étant une protéine humaine endogène, aucun effet indésirable sur la fertilité n'est attendu en cas d'administration aux doses recommandées.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des vertiges sont possibles après l'administration de Respreeza (voir rubrique 4.8). Par conséquent, Respreeza peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité ont été observées pendant le traitement. Dans les cas les plus graves, les réactions allergiques peuvent évoluer vers des réactions anaphylactiques sévères, même lorsque le patient n'a pas présenté d'hypersensibilité à des administrations antérieures (voir rubrique 4.4).

Pour les informations de sécurité concernant les agents transmissibles, voir la section 4.4.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables (EI) issus de six études cliniques portant sur 221 patients et de l'expérience post-commercialisation sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classe de systèmes d'organes et le niveau de termes préconisés (PT) de MedDRA. La fréquence par patient (fondée sur une

exposition de six mois pendant les essais cliniques) a été évaluée en appliquant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). La fréquence des EI depuis la mise sur le marché uniquement est considérée comme « indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ».

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Fréquence des Effets Indésirables (EI) au cours des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation avec Respreeza

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence des EI			
	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Ganglions lymphatiques douloureux
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité (y compris tachycardie, hypotension, confusion, syncope, réduction de la consommation d'oxygène et œdème pharyngé)	Réactions anaphylactiques,	
Affections du système nerveux	Vertiges, céphalées	Paresthésie	Hypoesthésie	
Affections oculaires				Gonflement des yeux
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée			
Affections gastro-intestinales	Nausées			Gonflement des lèvres
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire, éruption cutanée (y compris exfoliante et généralisée)	Hyperhydrose, prurit	Gonflement du visage
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, réactions au site de perfusion (y compris hématome)	Douleur thoracique, frissons, pyrexie	

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données disponibles.

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de Respreeza chez les personnes âgées (plus de 65 ans) n'ont pas été établies dans les essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé pour détecter d'éventuels effets indésirables et les mesures d'intervention nécessaires doivent être disponibles.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique, alpha-1 antitrypsine, Code ATC : B02AB02

L'alpha-1 antitrypsine est un constituant normal du sang humain. Son poids moléculaire est de 51 kDa et il appartient à la famille des inhibiteurs de la sérine protéase.

Mécanisme d'action

L'alpha-1 antitrypsine est considérée comme le principal agent antiprotéase des voies respiratoires inférieures, où il inhibe l'élastase neutrophile (NE). Les personnes normales en bonne santé produisent suffisamment d'alpha-1 antitrypsine pour contrôler la NE libérée par les neutrophiles activés et sont donc capables d'empêcher une protéolyse inappropriée du tissu pulmonaire par la NE. Les facteurs qui augmentent l'accumulation et l'activation des neutrophiles dans les poumons, comme les infections respiratoires et le tabagisme, accroissent également les taux de NE. Les personnes présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine endogène sont par contre incapables d'assurer une défense antiprotéase correcte et présentent une protéolyse plus rapide des parois alvéolaires débutant avant l'apparition clinique d'une maladie pulmonaire obstructive chronique au cours de la trentaine ou de la quarantaine.

Effets pharmacodynamiques

L'administration de Respreeza augmente les taux d'alpha-1 antitrypsine dans le sérum et le film alvéolaire (FA) des poumons et les maintient à un niveau permettant de ralentir la progression de l'emphysème.

Efficacité et sécurité clinique

Études RAPID

La sécurité et l'efficacité de Respreeza ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo (RAPID) suivie d'une étude d'extension de 2 ans en ouvert (étude d'extension RAPID). Au total, 180 sujets présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine caractérisé par un taux d'alpha-1 antitrypsine sérique < 11 µM (c.-à-d. < 50 mg/dl, déterminé par néphélométrie) et des signes cliniques d'emphysème ont été randomisés pour recevoir une dose intraveineuse hebdomadaire de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza (93 sujets) ou d'un placebo (87 sujets) pendant une période atteignant 24 mois. Les sujets étaient âgés de 31 à 67 ans (âge médian : 54 ans) avec des taux moyens d'alpha-1 antitrypsine au début de l'étude d'environ 6,15 µM et une densité pulmonaire moyenne par tomodynamométrie (TDM), ajustée en fonction du volume, de 47 g/l et 50 g/l sous, respectivement, Respreeza et le placebo.

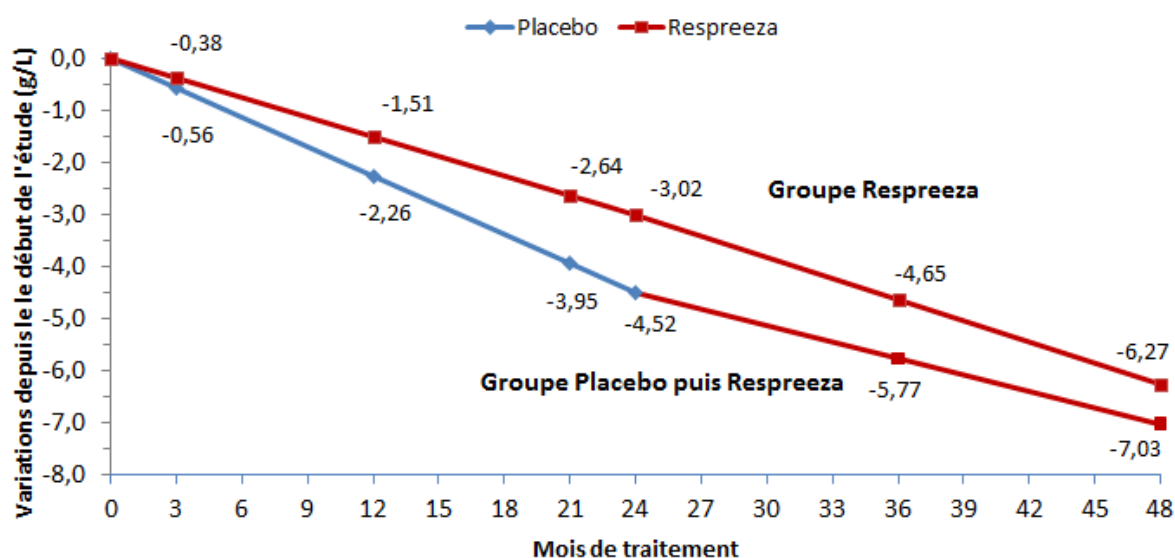
140 sujets (76 sujets traités par Respreeza et 64 sujets traités par un placebo dans l'étude RAPID) ont continué dans l'étude d'extension RAPID et ont été traités par une dose intraveineuse hebdomadaire de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza jusqu'à 24 mois.

Les études ont investigué l'effet de Respreeza sur la progression de l'emphysème évaluée d'après la diminution de la densité pulmonaire mesurée par TDM.

Les sujets traités par Respreeza ont montré une tendance à un déclin plus lent de la densité pulmonaire que ceux recevant un placebo (voir Figure 1). Le taux annuel de déclin de la densité pulmonaire, mesurée par TDM à la capacité pulmonaire totale (CPT) sur deux ans, était plus faible avec Respreeza (-1,45 g/l) qu'avec le placebo (-2,19 g/l), soit une réduction de 34 % (p = 0,017, unilatéral).

L'étude d'extension RAPID a montré que la réduction du taux de déclin de la densité pulmonaire a été maintenue chez les sujets traités en continu avec Respreeza pendant 4 ans (voir Figure 1).

Figure 1 : Variations de la densité pulmonaire (CPT) par rapport au début dans les études RAPID et d'extension RAPID



Des doses uniques de 120 mg/kg de p.c. ont été administrées à 137 sujets traités par Respreeza.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Respreeza dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) causée par un déficit en alpha-1 antitrypsine (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Quatre études cliniques comprenant 89 sujets (59 hommes et 30 femmes) ont été menées sur Respreeza pour évaluer son effet sur les taux sériques d'alpha-1 antitrypsine. L'âge des sujets allait de 29 à 68 ans (âge médian : 49 ans). À l'inclusion, les taux sériques d'alpha-1 antitrypsine étaient compris entre 3,2 et 10,1 µM (moyenne de 5,6 µM).

Une étude pharmacocinétique croisée randomisée en double aveugle contrôlée versus comparateur actif a été conduite chez 13 hommes et 5 femmes souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine âgés de 36 à 66 ans. Neuf sujets ont reçu une dose unique de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza suivie d'un comparateur et neuf sujets ont reçu un comparateur suivi d'une dose unique de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza, les doses étant séparées par une période de sevrage de 35 jours. Un total de 13 échantillons de sérum a été prélevé à divers temps de mesure postérieurs à la perfusion jusqu'au jour 21. Le Tableau 1 expose les résultats moyens des paramètres pharmacocinétiques de Respreeza.

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques pour l'alpha-1 antitrypsine après administration d'une dose unique de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza

Paramètre pharmacocinétique	Moyenne (écart type)*
Aire sous la courbe (ASC _{0-∞})	144 (± 27) µM x jour

Concentration maximale (C_{max})	44,1 (\pm 10,8) μ M
Demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$)	5,1 (\pm 2,4) jours
Clairance totale	603 (\pm 129) ml/jour
Volume de distribution à l'état stationnaire	3,8 (\pm 1,3) l

* n = 18 sujets.

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée à partir des données issues de 90 sujets traités par Respreeza dans l'essai RAPID. La demi-vie moyenne estimée dans la population était de 6,8 jours. Le modèle prédisait une concentration moyenne à l'état stationnaire de 21,8 μ M après administration d'une dose de 60 mg/kg de p.c./semaine. L'analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet significatif de l'âge, du sexe, du poids ou des concentrations sériques d'alpha-1 antitrypsine antigénique au début de l'étude sur la clairance de Respreeza.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie

Dans une étude clinique contrôlée en double aveugle visant à évaluer la sécurité et l'efficacité biochimique de Respreeza, 44 sujets ont été randomisés pour recevoir une dose intraveineuse de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza une fois par semaine pendant 24 semaines. Les taux sériques résiduels moyens d'alpha-1 antitrypsine à l'état stationnaire (semaines 7-11) sont restés au-dessus de 11 μ M. Le taux sérique résiduel moyen (écart type) d'alpha-1 antitrypsine à l'état stationnaire chez les sujets traités par Respreeza était de 17,7 μ M (2,5).

Un lavage broncho-alvéolaire a été réalisé dans un sous-groupe de sujets inclus dans cette étude (10 sujets traités par Respreeza). Les mesures des taux d'alpha-1 antitrypsine dans le film alvéolaire (FA) ont montré une augmentation constante après le traitement : taux d'alpha-1 antitrypsine et taux de complexes alpha-1 antitrypsine – NE dans le FA en augmentation par rapport au taux de référence (par ex. avant administration de Respreeza). Dans tous les échantillons, le taux d'élastase libre était trop faible pour être mesuré.

Une fois l'étude RAPID terminée, une analyse des taux médians d'alpha-1 antitrypsine obtenus et du déclin de la densité pulmonaire a été effectuée. Cette analyse a révélé une relation linéaire inverse entre les taux sériques résiduels d'alpha-1 antitrypsine et le déclin annuel de la densité pulmonaire mesurée par TDM, avec ajustement en fonction du volume, chez des sujets recevant une dose intraveineuse de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza.

5.3 Données de sécurité préclinique

La sécurité de Respreeza a été évaluée dans plusieurs études précliniques. Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité et de toxicité à court terme n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Aucune étude de toxicologie en administration répétée de plus de cinq jours, de toxicité sur la fonction de reproduction et de cancérogenèse n'a été réalisée. De telles études ne sont pas jugées pertinentes en raison de la production d'anticorps contre la protéine humaine hétérologue chez les animaux. L'alpha-1 antitrypsine étant une protéine et un constituant physiologique du sang humain, il est peu probable qu'il exerce des effets cancérogènes, génotoxiques ou tératogènes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Chlorure de sodium
Phosphate monosodique monohydraté
Mannitol

Solvant :

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

RESPREEZA 1 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion
3 ans.

RESPREEZA 4 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion
2 ans

RESPREEZA 5 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion
2 ans

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a toutefois été démontrée pour une période de 3 h à température ambiante (jusqu'à 25 °C). Ne pas congeler la solution reconstituée.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'administration

Respreeza 1 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion
Respreeza 1 000 mg de poudre dans un flacon en verre (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle ou chlorobutyle) et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible en plastique. 20 ml d'eau pour préparations injectables dans un flacon en verre (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle) et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible en plastique.

Respreeza 4 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion
Respreeza 4 000 mg de poudre dans un flacon en verre (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle ou chlorobutyle) et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible en plastique. 76 ml d'eau pour préparations injectables dans un flacon en verre (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle) et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible en plastique.

Respreeza 5 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion
Respreeza 5 000 mg de poudre dans un flacon en verre (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle ou chlorobutyle) et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible en plastique. 95 ml d'eau pour préparations injectables dans un flacon en verre (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle) et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible en plastique.

Présentations

Chaque boîte contient :

Respreeza 1 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion
Un flacon de poudre à usage unique
Un flacon de solvant de 20 ml d'eau pour préparations injectables
Un dispositif de transfert 20/20 (dispositif Mix2Vial) pour reconstitution.

Respreeza 4 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion
Un flacon de poudre à usage unique
Un flacon de solvant de 76 ml d'eau pour préparations injectables

Un dispositif de transfert 20/20 (dispositif Mix2Vial) pour reconstitution.
 Dispositif d'administration (boîte intérieure) :
 Un dispositif de perfusion intraveineuse
 Une aiguille à ailettes
 Trois tampons alcoolisés

Respreeza 5 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion


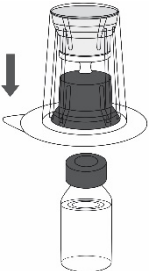
Un flacon de poudre à usage unique
 Un flacon de solvant de 95 ml d'eau pour préparations injectables
 Un dispositif de transfert 20/20 (dispositif Mix2Vial) pour reconstitution.
 Dispositif d'administration (boîte intérieure) :
 Un dispositif de perfusion intraveineuse
 Une aiguille à ailettes
 Trois tampons alcoolisés
 Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

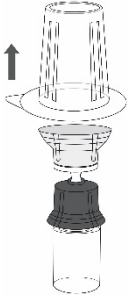
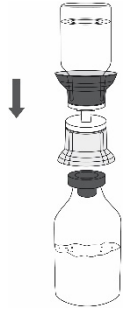

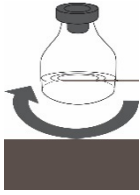
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions générales

- La reconstitution doit être effectuée conformément aux instructions fournies ci-dessous.
- Le produit doit être reconstitué, administré et manipulé avec prudence en utilisant une technique aseptique pour préserver la stérilité du produit.
- Ne pas utiliser les accessoires stériles fournis pour la reconstitution et l'administration si leur emballage est ouvert ou s'ils sont endommagés.
- La poudre doit être reconstituée avec le solvant (eau pour préparations injectables)
- La reconstitution totale de la poudre doit être obtenue dans les 5 minutes (présentation de 1 000 mg) ou 10 minutes (présentations de 4 000 mg et de 5 000 mg).
- Inspecter la solution reconstituée pour déceler la présence de particules ou une décoloration avant l'administration.
- La solution reconstituée doit être claire, incolore à légèrement jaunâtre et exempte de particules visibles.

Suivez les étapes ci-dessous pour la préparation et la reconstitution de Respreeza :

1. S'assurer que le flacon de Respreeza et le flacon d'eau pour préparations injectables sont à température ambiante (jusqu'à 25° C).	
2. Retirer la capsule amovible en plastique du flacon d'eau pour préparations injectables.	
3. Nettoyer le bouchon en caoutchouc du flacon d'eau pour préparations injectables avec un antiseptique, tel qu'un tampon alcoolisé, et laisser sécher.	
4. Ouvrir l'emballage du Mix2Vial® en retirant l'opercule (Figure 1). Ne pas retirer le dispositif Mix2Vial de l'emballage.	 <p style="text-align: center;">Figure 1</p>
5. Placer le flacon d'eau pour préparations injectables sur une surface plane et propre et maintenir le flacon fermement. Prendre le dispositif Mix2Vial à travers son emballage et percer verticalement le flacon d'eau pour préparations injectables avec l'extrémité bleue du dispositif Mix2Vial (Figure 2).	

<p>6. Retirer avec précaution l'emballage du dispositif Mix2Vial en tenant les bords et en tirant verticalement vers le haut. S'assurer de retirer uniquement l'emballage et non le dispositif Mix2Vial (Figure 3).</p>	<p>Figure 2</p>  <p>Figure 3</p>
<p>7. Retirer la capsule amovible en plastique du flacon de Respreeza.</p>	
<p>8. Nettoyer le bouchon en caoutchouc du flacon de Respreeza avec un antiseptique, tel qu'un tampon alcoolisé, et laisser sécher.</p>	
<p>9. Placer le flacon de Respreeza sur une surface plane et rigide. Retourner le flacon d'eau pour préparations injectables avec le dispositif Mix2Vial attaché et percer verticalement le flacon de Respreeza avec l'extrémité transparente du dispositif Mix2Vial (Figure 4). L'eau pour préparations injectables s'écoule automatiquement dans le flacon de Respreeza.</p> <p>REMARQUE: S'assurer que toute l'eau a été transférée dans le flacon de Respreeza.</p>	 <p>Figure 4</p>
<p>10. Procéder comme suit pour retirer l'ensemble du dispositif Mix2Vial du flacon de Respreeza :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saisir fermement le flacon de Respreeza d'une main, comme illustré à la figure 5. • Avec l'autre main, saisir fermement le flacon d'eau pour préparations injectables et la partie bleue du dispositif Mix2Vial. • Incliner l'ensemble du dispositif Mix2Vial sur le côté jusqu'à ce qu'il se déconnecte du flacon de Respreeza (Figure 5). <p>Jeter le flacon d'eau pour préparations injectables avec l'ensemble du dispositif Mix2Vial.</p>	 <p>Figure 5</p>
<p>11. Remuer doucement le flacon de Respreeza jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute (Figure 6). NE PAS AGITER. Veiller à ne pas toucher le bouchon en caoutchouc du flacon.</p>	 <p>Figure 6</p>

12. Inspecter visuellement la solution reconstituée. La solution doit être transparente, incolore à légèrement jaunâtre et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser de solutions décolorées, troubles ou contenant des particules.

13. Si plus d'un flacon de Respreeza est nécessaire pour obtenir la dose requise, répéter les instructions 1 à 12 ci-dessus en utilisant une autre boîte contenant un dispositif Mix2Vial inutilisé.

Utiliser un dispositif Mix2Vial séparé et non utilisé, et un flacon d'eau pour préparations injectables pour chaque flacon de Respreeza.

14. Utiliser une technique aseptique pour transférer les solutions reconstituées dans le récipient d'administration (ex. poche de perfusion intraveineuse vide ou flacon en verre; (non fourni) par l'intermédiaire d'une tubulure de perfusion intraveineuse disponible dans le commerce (non fournie)).

Administration

La solution reconstituée doit être administrée en utilisant un dispositif de perfusion intraveineuse.

1. Assurez-vous que le capuchon de la prise d'air et la pince à roulette du dispositif de perfusion intraveineuse sont fermés. Percez VERTICALEMENT le flacon de Respreeza à l'aide de la pointe du dispositif de perfusion intraveineuse tout en exerçant doucement une torsion de la pointe du dispositif de perfusion intraveineuse ou fixez le flacon de Respreeza à un récipient de perfusion.
2. Surélevez le flacon/récipient de perfusion de Respreeza ou suspendez-le à un support de perfusion.
3. Amorcez la chambre compte-gouttes en la comprimant jusqu'à ce qu'elle soit à moitié remplie de Respreeza.
4. Ouvrez le capuchon de la prise d'air du dispositif de perfusion intraveineuse
5. Ouvrez lentement la pince à roulette du dispositif de perfusion intraveineuse et laissez la solution de Respreeza s'écouler jusqu'à ce qu'elle atteigne l'extrémité de la tubulure sans former de bulles d'air.
6. Fermez la pince à roulette
7. Désinfectez le site d'injection avec un antiseptique tel qu'un tampon alcoolisé avant d'insérer soigneusement l'aiguille dans la veine. Assurez-vous qu'il ne reste plus d'air dans l'aiguille à ailettes.
8. Raccordez l'extrémité du dispositif de perfusion intraveineuse à l'aiguille à ailettes et ouvrez à nouveau la pince à roulette.
9. Perfusez la solution reconstituée dans la veine. La solution doit être perfusée à un débit d'environ 0,08 ml par kg de poids corporel par minute, à adapter selon votre réponse et votre confort. La perfusion de la dose recommandée de 60 mg par kg de poids corporel prendra environ 15 minutes.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1006/001

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 août 2015
Date du dernier renouvellement : 23 avril 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/2020

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.