

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

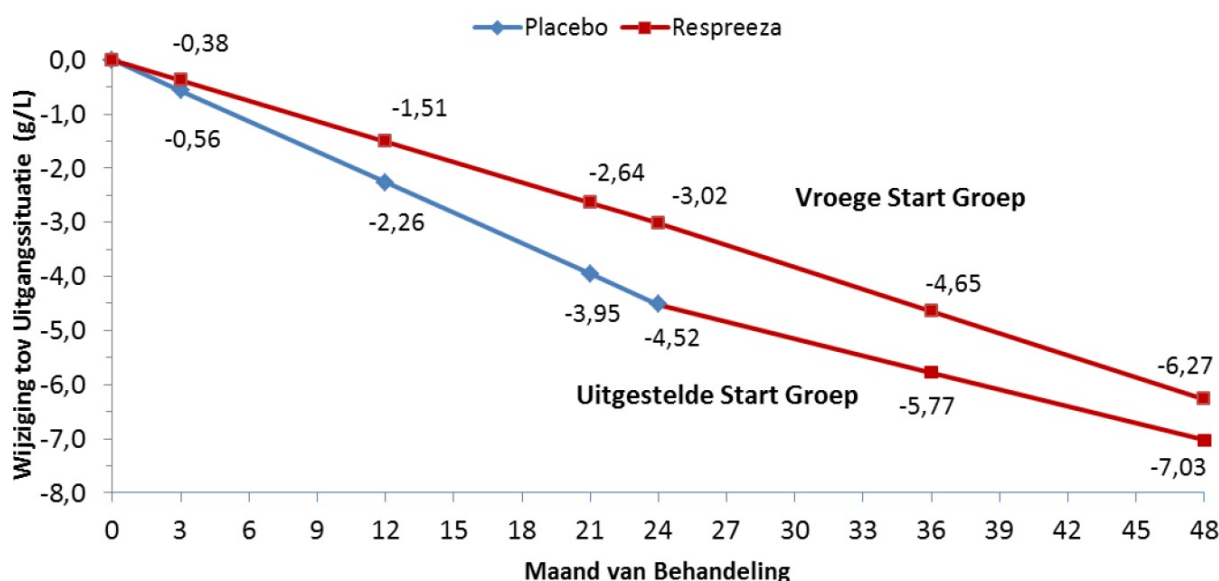
De veiligheid en werkzaamheid van Respreeza werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek (RAPID), gevolgd door een open-label extensiestudie van 2 jaar (RAPID-extensiestudie). In totaal werden 180 proefpersonen met alfa₁-proteïnaseremmerdeficiëntie 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.

Honderdvierentwintig 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 pediatrische patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) als gevolg van een alfa₁-proteïnaseremmerdeficiëntie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch 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-proteïnaseremmergehaltenes bleek een consequente toename na behandeling. ELF-gehaltenes 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-proteïnaseremmergehaltenes 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

2 jaar

Respreeza 5.000 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2 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 (broombutyl of chloorbutyl) 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 (chloorbutyl) 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 (broombutyl of chloorbutyl) 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 (chloorbutyl) 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 (broombutyl of chloorbutyl) 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 (chloorbutyl) 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.


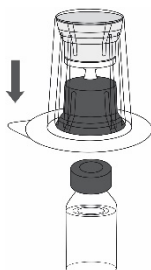
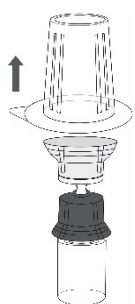
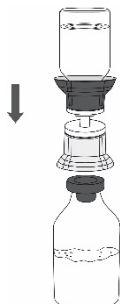
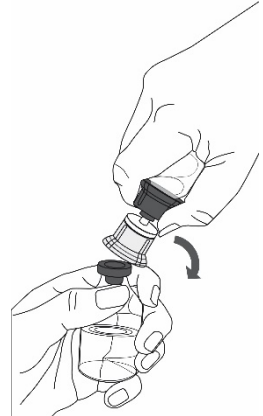
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies


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 overgevloeid 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. Gebruik een aseptische techniek om de gereconstitueerde oplossingen over te brengen van de injectieflacon naar de toedieningscontainer (bv. lege intraveneuze zak of glazen fles [niet meegeleverd]; via een in de handel verkrijgbare intraveneuze transferset met lijnen [niet meegeleverd]).</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 luchtbelletjes.</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 luchtbelletjes 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

05/2020

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