

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Respreeza 1.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Respreeza 4.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Respreeza 5.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Respreeza 1.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Eine Durchstechflasche enthält ca. 1.000 mg humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor*, bestimmt auf Basis seiner Fähigkeit zur Neutralisation von humaner Neutrophilen-Elastase.
Nach Rekonstitution mit 20 ml Lösungsmittel enthält die Lösung ca. 50 mg/ml humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor.
Der Gesamtproteingehalt beträgt ca. 1.100 mg pro Durchstechflasche.

Respreeza 4.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Eine Durchstechflasche enthält ca. 4.000 mg humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor*, bestimmt auf Basis seiner Fähigkeit zur Neutralisation von humaner Neutrophilen-Elastase.
Nach Rekonstitution mit 76 ml Lösungsmittel enthält die Lösung ca. 50 mg/ml humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor.
Der Gesamtproteingehalt beträgt ca. 4.400 mg pro Durchstechflasche.

Respreeza 5.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Eine Durchstechflasche enthält ca. 5.000 mg humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor*, bestimmt auf Basis seiner Fähigkeit zur Neutralisation von humaner Neutrophilen-Elastase.
Nach Rekonstitution mit 95 ml Lösungsmittel enthält die Lösung ca. 50 mg/ml humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor.
Der Gesamtproteingehalt beträgt ca. 5.500 mg pro Durchstechflasche.

*Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Respreeza enthält ungefähr 1,9 mg Natrium pro ml rekonstituierter Lösung (81 mmol/l).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver ist weiß bis gelblich. Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung.
Die rekonstituierte Lösung weist eine Osmolalität von ca. 279 mOsmol/ kg und einen pH-Wert von 7,0 auf.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Respreeza wird als Erhaltungstherapie angewendet, um das Fortschreiten eines Emphysems bei Erwachsenen mit nachgewiesenem schweren Alpha₁-Proteinase-Inhibitormangel (z. B. Genotypen PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ) zu verzögern. Die Patienten müssen eine optimale pharmakologische und nicht pharmakologische Behandlung erhalten und gemäß Beurteilung durch einen in der Behandlung von Alpha₁-Proteinase-Inhibitormangel erfahrenen Arzt Anzeichen einer progressiven Lungenerkrankung aufweisen (z. B. Verminderung der Einsekundenkapazität (FEV₁), eingeschränkte Gehfähigkeit oder vermehrte Exazerbationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die ersten Infusionen sollten unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal erfolgen, das Erfahrung mit der Behandlung von Alpha₁-Proteinase-Inhibitormangel hat. Die nachfolgenden Infusionen können von einer Betreuungsperson oder vom Patienten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Respreeza-Dosis beträgt 60 mg/kg Körpergewicht (KG) einmal wöchentlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Respreeza bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht etabliert. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Respreeza bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) wurde nicht in speziellen klinischen Studien untersucht.

Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Es wurden keine speziellen Untersuchungen durchgeführt. Eine alternative Dosierungsempfehlung für diese Patienten kann nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Nach der Rekonstitution sollte Respreeza nur als intravenöse Infusion verabreicht werden. Das Pulver muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden (für Hinweise zur Rekonstitution siehe Abschnitt 6.6) und mithilfe von Infusionsbesteck (im Lieferumfang nicht enthalten) verabreicht werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte intravenös über eine separate Infusionsleitung mit einer Infusionsrate von etwa 0,08 ml/kg KG/min, verabreicht werden. Diese Infusionsrate kann abhängig von der Verträglichkeit angepasst werden. Für die empfohlene Dosis von 60 mg/kg KG wird eine Infusionsdauer von ungefähr 15 Minuten benötigt.

Eine Durchstechflasche Respreeza ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Für ausführliche Informationen zur Verabreichung der rekonstituierten Lösung siehe Hinweise am Ende des Abschnittes 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4).
- Patienten mit IgA-Mangel und bekannten Antikörpern gegen IgA, aufgrund des Risikos von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktischen Reaktionen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die in Abschnitt 4.2 aufgeführte empfohlene Infusionsrate ist einzuhalten. Bei den ersten Infusionen sollte der klinische Zustand des Patienten einschließlich der Vitalzeichen während der gesamten Infusionsdauer sorgfältig überwacht werden. Wenn eine Reaktion auftritt, die mit der Verabreichung von Respreeza zusammenhängen könnte, sollte die Infusionsrate verringert oder die Infusion abgesetzt werden, je nachdem, wie es der klinische Zustand des Patienten erfordert. Wenn die Symptome nach der Unterbrechung schnell abklingen, kann die Infusion mit einer niedrigeren, für den Patienten angenehmen Rate wieder aufgenommen werden.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen können auftreten, auch bei Patienten, die eine vorherige Behandlung mit humanem Alpha₁-Proteinase-Inhibitor vertragen haben.

Respreeza kann Spuren von IgA enthalten. Patienten mit selektivem oder schwerem IgA Mangel können IgA Antikörper entwickeln und haben daher ein größeres Risiko, eventuell schwere Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen zu entwickeln.

Der Verdacht auf allergische oder anaphylaktische Reaktionen kann je nach Art und Schwere der Reaktion eine sofortige Beendigung der Infusion erfordern. Bei einem Schock sind die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung zu beachten.

Häusliche Behandlung bzw. Selbstverabreichung

Zur Anwendung dieses Arzneimittels im Rahmen der häuslichen Behandlung bzw. der Selbstverabreichung liegen begrenzte Daten vor.

Mit einer häuslichen Behandlung bzw. Selbstverabreichung möglicherweise verbundene Risiken hängen mit der Anwendung und Verabreichung selbst sowie mit dem Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere einer Überempfindlichkeit, zusammen. Die Patienten sollten über Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden.

Die Entscheidung hinsichtlich einer häuslichen Behandlung bzw. Selbstverabreichung ist in jedem Einzelfall vom behandelnden Arzt zu treffen. Der Arzt sollte sicherstellen, dass eine entsprechende Unterweisung erfolgt (z. B. bezüglich Rekonstitution, Anwendung des Mix2Vial Sets, Zusammensetzen der Infusionsschläuche, Infusionstechniken, Führung eines Behandlungstagebuchs, Erkennen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und zu ergreifenden Maßnahmen, falls solche Reaktionen auftreten) und dass die richtige Anwendung regelmäßig überprüft wird.

Übertragbare Krankheitserreger

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung bzw. Eliminierung von Viren.

Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren, wie z. B. das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV) sowie für die nicht-umhüllten Viren Hepatitis A-Virus und Parvovirus B19.

Für Patienten, die regelmäßig/wiederholt Proteinase-Inhibitoren aus menschlichem Plasma erhalten, ist eine Impfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B in Erwägung zu ziehen.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Respreeza den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Arzneimittelcharge herstellen zu können.

Rauchen

Tabakrauch ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung und Progression eines Emphysems. Daher wird dringend empfohlen, das Rauchen einzustellen und Umgebungen mit Tabakrauch zu meiden.

Natriumgehalt

Respreeza enthält ungefähr 1,9 mg (<1 mmol) Natrium pro ml rekonstituierter Lösung. Dies sollte bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Mit Respreeza wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt und die Sicherheit von Respreeza bei der Anwendung in der Schwangerschaft wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Da der Alpha₁-Proteinase-Inhibitor ein endogenes menschliches Protein ist, gilt eine Schädigung des Fötus durch Respreeza bei Verabreichung in der empfohlenen Dosierung als unwahrscheinlich. Dennoch sollte Respreeza nur mit Vorsicht an schwangere Frauen verabreicht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Respreeza oder Metaboliten von Respreeza in die Muttermilch übergehen. Die Ausscheidung des menschlichen Alpha₁-Proteinase-Inhibitors in die Muttermilch wurde nicht in tierexperimentellen Studien untersucht. Ggf. muss abgewogen werden, ob das Stillen fortgeführt oder unterbrochen werden soll, oder ob die Behandlung mit Respreeza fortgeführt oder unterbrochen werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit humanem Alpha₁-Proteinase-Inhibitor für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Mit Respreeza wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt und die Wirkung von Respreeza auf die menschliche Fertilität wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien etabliert. Da der Alpha₁-Proteinase-Inhibitor ein endogenes menschliches Protein ist, wird bei Verabreichung mit der empfohlenen Dosierung nicht mit negativen Auswirkungen auf die Fertilität gerechnet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Verabreichung von Respreeza kann Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Dadurch kann Respreeza einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während der Behandlung wurden Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen beobachtet. In den schwerwiegendsten Fällen können allergische Reaktionen zu schweren anaphylaktischen Reaktionen fortschreiten, auch wenn bei dem Patienten noch keine Überempfindlichkeitsreaktionen auf vorherige Verabreichungen aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in sechs klinischen Studien mit 221 Patienten sowie nach der Markteinführung erfasst wurden, sind unten nach der Systemorganklassifizierung der MedDRA-Terminologie (SOC und bevorzugte Begriffe) aufgeführt. Die Häufigkeit pro Patient (berechnet auf der Basis von sechs Monaten Anwendung während klinischer Studien) wurde anhand der folgenden Kriterien bewertet: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten

($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); und sehr selten ($< 1/10.000$). Die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die erst nach der Markteinführung beobachtet wurden, gilt als „nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Respreeza in klinischen Studien und nach der Markteinführung

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen			
	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Lymphknotenschmerzen
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Tachykardie, Hypotonie, Verwirrtheit, Synkope, erniedrigtem Sauerstoffverbrauch und Pharynxödem)	Anaphylaktische Reaktionen	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Parästhesie	Hypoästhesie	
Augenerkrankungen				Schwellung des Auges
Gefäßerkrankungen		Hautrötung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit			Lippenschwellung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Hautausschlag (einschließlich exfoliativ und generalisiert)	Hyperhidrose, Pruritus	Gesichtsschwellung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Hämatom an der Infusionsstelle)	Brustschmerz, Schüttelfrost, Fieber	

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht. Es sind keine Daten vorhanden.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Respreeza bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) wurde nicht in klinischen Studien untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Folgen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient sorgfältig auf das Auftreten von Nebenwirkungen zu überwachen und im Bedarfsfall sollten unterstützende Maßnahmen verfügbar sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Proteinase-Inhibitor, ATC-Code: B02AB02

Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Blutes. Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor hat ein Molekulargewicht von 51 kDa und gehört zur Familie der Serin-Protease-Inhibitoren.

Wirkmechanismus

Der humane Alpha₁-Proteinase-Inhibitor wird als die primäre Anti-Protease in den unteren Atemwegen betrachtet, wo er die Neutrophilen-Elastase (NE) hemmt. Normale gesunde Menschen produzieren genügend Alpha₁-Proteinase-Inhibitor, um die von aktivierten Neutrophilen gebildete NE zu kontrollieren, und können dadurch eine pathologische Proteolyse des Lungengewebes durch NE verhindern. Bedingungen, die die Akkumulierung von Neutrophilen und ihre Aktivierung in der Lunge verstärken, z. B. Atemwegsinfektionen und Rauchen, erhöhen die NE-Werte. Menschen mit einem Mangel an endogenem Alpha₁-Proteinase-Inhibitor können jedoch keine ausreichende Anti-Protease-Abwehr aufrechterhalten und es vollzieht sich eine schnellere Proteolyse der Alveolarwände, die vor der Entwicklung einer klinisch evidenten chronischen obstruktiven Lungenerkrankung in der dritten oder vierten Dekade beginnt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Verabreichung von Respreeza bewirkt einen Anstieg des Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-Spiegels im Serum sowie in dem Flüssigkeitsfilm, der das Lungenepithel auskleidet (Epithelial Lining Fluid, ELF). Das Fortschreiten des Emphysems wird dadurch verlangsamt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

RAPID-Studien

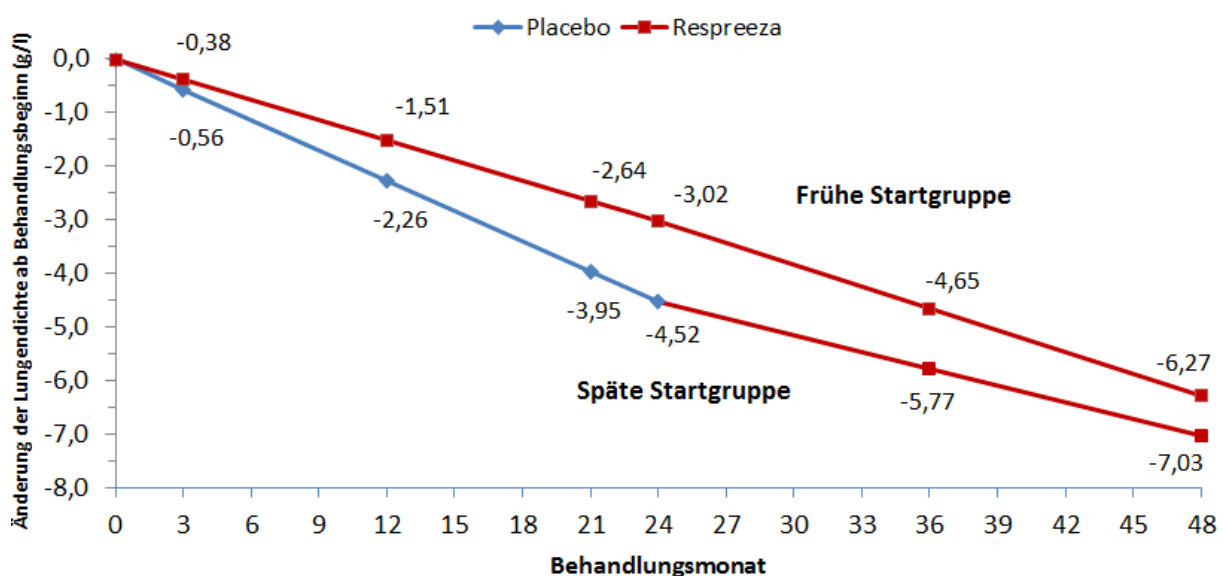
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Respreeza wurde in einer randomisierten, placebo-kontrollierten, multizentrischen Doppelblindstudie (RAPID-Studie) und nachfolgend in einer 2jährigen open-label Folgestudie (RAPID Folgestudie) untersucht. Insgesamt wurden 180 Patienten mit Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-mangel randomisiert. Sie wiesen einen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-Serumspiegel von < 11 µM (*d. h.* < 50 mg/dl) auf, der per Nephelometrie bestimmt wurde. Weiterhin hatten sie klinische Anzeichen eines Emphysems. Sie wurden bis zu 24 Monate lang einmal wöchentlich mit Respreeza in einer Dosis von 60 mg/kg KG intravenös (93 Patienten) oder Placebo (87 Patienten) behandelt. Die Patienten waren 31 bis 67 Jahre alt (medianes Alter 54 Jahre) und hatten zu Beginn durchschnittliche Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-Spiegel von ungefähr 6,15 µM sowie eine durchschnittliche Volumen-adjustierte CT-Lungendichte von 47 g/l bzw. 50 g/l für Respreeza- bzw. Placebo-Patienten.

140 Studienteilnehmer (aus der RAPID Studie, wovon 76 mit Respreeza und 64 mit Placebo behandelt wurden) setzten die Behandlung in der RAPID Folgestudie und zwar mit einer wöchentlichen intravenösen Respreeza Dosis von 60 mg/kg KG für bis zu 24 Monate fort.

Die Studien untersuchten die Wirkung von Respreeza auf das Fortschreiten des Emphysems, beurteilt anhand der mittels Computertomographie (CT) gemessenen Abnahme der Lungendichte. Die mit Respreeza behandelten Patienten zeigten eine langsamere Abnahme der Lungendichte als die Patienten, die Placebo erhielten (siehe Abbildung 1). Die jährliche Rate des Lungendichterückgangs, gemessen über 2 Jahre mittels CT-Aufnahme bei maximaler Einatmung, war mit Respreeza geringer (-1,45 g/l) als mit Placebo (-2,19 g/l), entsprechend einer Reduktion um 34 % (p=0,017, einseitig).

Die RAPID Folgestudie zeigte, dass die langsamere Abnahme der Lungendichte bei Patienten aufrecht erhalten wurde, die 4 Jahre lang kontinuierlich mit Respreeza behandelt wurden (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Änderung der Lungendichte (bei maximaler Einatmung) ab Behandlungsbeginn in der RAPID- und RAPID Folgestudie



137 mit Respreeza behandelte Patienten erhielten Einzeldosen von 120 mg/kg KG.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Respreeza eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Studienergebnissen bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) aufgrund von Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-mangel in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Zur Beurteilung der Wirkung auf den Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-Spiegel im Serum wurden vier klinische Studien mit Respreeza an 89 Patienten (59 Männer und 30 Frauen) durchgeführt. Die Patienten waren 29 bis 68 Jahre alt (Median 49 Jahre). Beim Screening lagen die Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-Spiegel im Serum bei 3,2 bis 10,1 µM (Mittelwert 5,6 µM).

Eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, pharmakokinetische Crossover-Studie wurde an 13 Männern und 5 Frauen mit Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-mangel im Alter zwischen 36 und 66 Jahren durchgeführt. Neun Patienten erhielten eine Einzeldosis von 60 mg/kg KG Respreeza gefolgt von einem Vergleichspräparat, und neun Patienten erhielten das Vergleichspräparat gefolgt von einer Einzeldosis von 60 mg/kg KG Respreeza. Zwischen den Verabreichungen lag eine Auswaschphase von 35 Tagen. Bis Tag 21 nach der Infusion wurden zu verschiedenen Zeitpunkten insgesamt

13 Serumproben entnommen. Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Respreeza.

Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter für den Alpha₁-Proteinase-Inhibitor nach einer Einzeldosis von 60 mg/kg KG Respreeza

Pharmakokinetische Parameter	Mittelwert (Standardabweichung)*
Fläche unter der Kurve (AUC _{0-∞})	144 (±27) μM x Tag
Maximale Konzentration (C _{max})	44,1 (±10,8) μM
Terminale Halbwertszeit (t _{1/2β})	5,1 (±2,4) Tage
Gesamtclearance	603 (±129) ml/Tag
Verteilungsvolumen im Steady State	3,8 (±1,3) l

* n=18 Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse wurde anhand von Daten von 90 mit Respreeza behandelten Patienten aus der RAPID-Studie durchgeführt. Die Schätzung der mittleren Halbwertszeit für die Population beträgt 6,8 Tage. Gemäß dem Modell beträgt die mittlere Steady-State-Konzentration bei einer Dosierung von 60 mg/kg KG/Woche 21,8 μM. Die populationspharmakokinetische Analyse lässt nicht auf signifikante Auswirkungen von Alter, Geschlecht, Gewicht oder vorbestehenden Serumkonzentrationen des Alpha₁-Proteinase-Inhibitors auf die Clearance von Respreeza schließen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In einer kontrollierten klinischen Doppelblindstudie zur Beurteilung der Sicherheit und biochemischen Wirksamkeit von Respreeza erhielten 44 Patienten 24 Wochen lang einmal wöchentlich eine intravenöse Dosis von 60 mg/kg KG Respreeza. Der mittlere Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-Talspiegel im Serum blieb im Steady State (Woche 7-11) beständig über 11 μM. Der Mittelwert des Steady-State-Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-Talspiegels im Serum bei den mit Respreeza behandelten Patienten betrug 17,7 μM (2,5).

In einer Untergruppe der in diese Studie aufgenommenen Patienten (10 mit Respreeza behandelte Patienten) wurde eine Bronchoalveolar-Lavage durchgeführt. Der Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-Spiegel im Bronchialsekret stieg nach der Behandlung regelmäßig an, desgleichen Komplexe von Alpha₁-Proteinase-Inhibitor und Neutrophilen-Elastase. Freie Elastase war in allen Proben unter der Nachweisgrenze.

Nach Abschluss der RAPID-Studie wurde eine Analyse der medianen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-Spiegel und der Abnahme der Lungendichte durchgeführt. Diese Analyse zeigte bei Patienten, die eine intravenöse Dosis von 60 mg/kg KG Respreeza erhielten, eine inverse lineare Beziehung zwischen den Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-Talspiegeln im Serum und der jährlichen Abnahme der volumenadjustierten im CT bestimmten Lungendichte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Sicherheit von Respreeza wurde in mehreren präklinischen Studien untersucht. Basierend auf pharmakologischen Studien zur Sicherheit sowie Kurzzeitstudien zur Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen. Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe über mehr als 5 Tage sowie zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt. Solche Studien werden als nicht aussagekräftig erachtet, da Tiere Antikörper gegen das heterologe Humanprotein bilden. Da der humane Alpha₁-Proteinase-Inhibitor ein Protein und ein physiologischer Bestandteil von menschlichem Blut ist, ist nicht davon auszugehen, dass er karzinogene, genotoxische oder teratogene Wirkungen zeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Mannitol

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Respreeza 1.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
3 Jahre

Respreeza 4.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
2 Jahre

Respreeza 5.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
2 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das gelöste Produkt sofort verbraucht werden. Die physiko-chemische Stabilität nach Rekonstitution ist jedoch für 3 Stunden bei Raumtemperatur (bis maximal 25 °C) belegt. Die rekonstituierte Lösung darf nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für die Anwendung

Respreeza 1.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Respreeza 1.000 mg Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ 1), verschlossen mit einem Stopfen aus Gummi (Bromobutyl oder Chlorobutyl) sowie einem Aluminiumsiegel mit einer Schutzkappe aus Kunststoff.
20 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ 1), verschlossen mit einem Stopfen aus Gummi (Chlorobutyl) sowie einem Aluminiumsiegel mit einer Schutzkappe aus Kunststoff.

Respreeza 4.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Respreeza 4.000 mg Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ 1), verschlossen mit einem Stopfen aus Gummi (Bromobutyl oder Chlorobutyl) sowie einem Aluminiumsiegel mit einer Schutzkappe aus Kunststoff.
76 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ 1), verschlossen mit einem Stopfen aus Gummi (Chlorobutyl) sowie einem Aluminiumsiegel mit einer Schutzkappe aus Kunststoff.

Respreeza 5.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Respreeza 5.000 mg Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ 1), verschlossen mit einem Stopfen aus Gummi (Bromobutyl oder Chlorobutyl) sowie einem Aluminiumsiegel mit einer Schutzkappe aus Kunststoff.

95 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ 1), verschlossen mit einem Stopfen aus Gummi (Chlorobutyl) sowie einem Aluminiumsiegel mit einer Schutzkappe aus Kunststoff.

Packungsgröße

Jede Packung enthält:

Respreeza 1.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Eine Einweg-Pulverflasche
Eine Durchstechflasche mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke
Ein Transfer Set 20/20 (Mix2Vial Set) zur Rekonstitution

Respreeza 4.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Eine Einweg-Pulverflasche
Eine Durchstechflasche mit 76 ml Wasser für Injektionszwecke
Ein Transfer Set 20/20 (Mix2Vial Set) zur Rekonstitution

Respreeza 5.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Eine Einweg-Pulverflasche
Eine Durchstechflasche mit 95 ml Wasser für Injektionszwecke
Ein Transfer Set 20/20 (Mix2Vial Set) zur Rekonstitution

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Hinweise

- Die Rekonstitution sollte gemäß den nachfolgenden Anweisungen durchgeführt werden.
- Die Rekonstitution, Verabreichung und Handhabung des Arzneimittels muss sorgfältig und unter aseptischen Bedingungen erfolgen, um die Sterilität des Produktes zu gewährleisten.
- Wenn die Packung offen oder beschädigt ist, sollten die mitgelieferten, sterilen Hilfsmittel auf keinen Fall zur Rekonstitution verwendet werden.
- Überprüfen Sie die rekonstituierte Lösung vor der Verabreichung auf Partikel und Verfärbungen.
- Die rekonstituierte Lösung sollte klar, farblos bis schwach gelb und frei von sichtbaren Partikeln sein.
- Das Pulver muss mit Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) rekonstituiert werden.
- Die vollständige Rekonstitution des Pulvers sollte innerhalb von 5 Minuten (1 g Packung) oder 10 Minuten (4 g und 5 g Packung) erfolgt sein.

Befolgen Sie die nachstehenden Schritte zur Zubereitung und Rekonstitution von Respreeza:


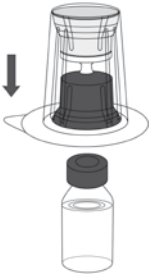

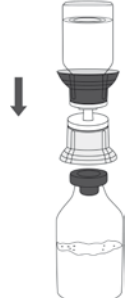


1. Stellen Sie sicher, dass sowohl die Durchstechflasche mit Respreeza (Pulverflasche) als auch die Flasche mit dem Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittelflasche) Raumtemperatur (bis zu 25°C) haben.	
2. Entfernen Sie die Kunststoff Flip-Off Kappe von der Lösungsmittelflasche.	
3. Wischen Sie den Gummistopfen der Lösungsmittelflasche mit antiseptischer Lösung ab und lassen Sie ihn trocknen.	
4. Öffnen Sie das Mix2Vial Set, indem Sie das Deckpapier der Blisterverpackung abziehen (Abbildung 1). Das Mix2Vial Set nicht aus der Blisterverpackung entnehmen!	

Abbildung 1

<p>5. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit der Blisterverpackung greifen und den Dorn der blauen Seite senkrecht nach unten in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstecken (Abbildung 2).</p>	 <p>Abbildung 2</p>
<p>6. Vorsichtig die Blisterverpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man sie am Siegelrand fasst und senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Blisterverpackung und nicht das Mix2Vial Set entfernt wird (Abbildung 3).</p>	 <p>Abbildung 3</p>
<p>7. Entfernen Sie die Kunststoff Flip-Off Kappe von der Pulverflasche. 8. Wischen Sie den Gummistopfen der Pulverflasche mit antiseptischer Lösung ab und lassen Sie ihn trocknen.</p>	
<p>9. Die Pulverflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn der transparenten Seite senkrecht nach unten in den Stopfen der Pulverflasche einstecken (Abbildung 4).</p> <p>Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Pulverflasche über.</p> <p>HINWEIS: Vergewissern Sie sich, dass das komplette Lösungsmittel in die Pulverflasche gelangt ist.</p>	 <p>Abbildung 4</p>
<p>10. Befolgen Sie die nachstehenden Schritte, um das gesamte Mix2Vial Set von der Pulverflasche zu entfernen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Greifen Sie die Pulverflasche fest mit der einen Hand, wie in Abbildung 5 gezeigt. • Greifen Sie die Lösungsmittelflasche sowie den blauen Teil des Mix2Vial Sets fest mit der anderen Hand. • Biegen Sie das gesamte Mix2Vial Set zur Seite, bis es sich von der Pulverflasche löst (Abbildung 5). <p>Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem gesamten Mix2Vial Set.</p>	 <p>Abbildung 5</p>

<p>11. Die Pulverflasche vorsichtig schwenken, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat (Abbildung 6). NICHT SCHÜTTELN. Achten Sie darauf, den Gummistopfen nicht zu berühren.</p>	 <p>Abbildung 6</p>
<p>12. Kontrollieren Sie die rekonstituierte Lösung visuell. Die Lösung sollte klar, farblos bis schwach gelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Verwenden Sie keine Lösungen, die verfärbt oder trüb sind oder Partikel aufweisen.</p>	
<p>13. Wenn mehr als ein Fläschchen Respreeza benötigt wird, um die erforderliche Dosis zu erreichen, wiederholen Sie die Anweisungsschritte 1 bis 11, indem Sie eine zusätzliche Verpackung verwenden, welche ein unbenutztes Mix2Vial Set enthält.</p> <p>Verwenden Sie für jede Pulverflasche ein separates, unbenutztes Mix2Vial Set und eine Lösungsmittelflasche.</p>	
<p>14. Die rekonstituierte Lösung muss unter aseptischen Bedingungen in den Verabreichungsbehälter (z.B. in einen leeren intravenösen Beutel oder eine Glasflasche (nicht mitgeliefert) mit Hilfe eines handelsüblichen Überleitsystems (nicht im Lieferumfang enthalten)) überführt werden.</p>	

Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
D-35041 Marburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

CSL Behring LLC
Route 50 North 1201 N. Kinzie
Bradley, IL 60915
Vereinigte Staaten

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in

Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Eine randomisierte, langfristige PAES wurde vereinbart, um die Dosis-Beziehung daraufhin zu untersuchen, ob der erzielte höhere API-Spiegel im Blut die Rate des Lungendichterückgangs beeinflussen könnte und ob das für eine erhöhte Dosis von 120 mg/kg sprechen würde. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine nach einem vereinbarten Prüfplan durchgeführte randomisierte, langfristige Wirksamkeitsprüfung durchführen und die Ergebnisse derselben vorlegen.	Vorlage des klinischen Studienabschlussberichtes bis 31. März 2025

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Respreeza 1.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor

2. WIRKSTOFF(E)

Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor 1.000 mg
Nach Rekonstitution mit 20 ml Lösungsmittel enthält die Lösung ca. 50 mg/ml humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat und Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Einweg-Pulverflasche
1 Durchstechflasche mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Transfer Set 20/20 (Mix2Vial Set) zur Rekonstitution

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1006/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Respreeza 1.000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

< PC: {Nummer} [Produktcode]

SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]>

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Respreeza 4.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor

2. WIRKSTOFF(E)

Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor 4.000 mg
Nach Rekonstitution mit 76 ml Lösungsmittel enthält die Lösung ca. 50 mg/ml humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat und Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Einweg-Pulverflasche
1 Durchstechflasche mit 76 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Transfer Set 20/20 (Mix2Vial Set) zur Rekonstitution

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1006/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Respreeza 4.000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

< PC: {Nummer} [Produktcode]

SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]>

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Respreeza 5.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor

2. WIRKSTOFF(E)

Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor 5.000 mg
Nach Rekonstitution mit 95 ml Lösungsmittel enthält die Lösung ca. 50 mg/ml humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat und Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Einweg-Pulverflasche
1 Durchstechflasche mit 95 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Transfer Set 20/20 (Mix2Vial Set) zur Rekonstitution

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1006/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Respreeza 5.000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

< PC: {Nummer} [Produktcode]

SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]>

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Respreeza 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor

2. WIRKSTOFF(E)

Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor 1.000 mg

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

1.000 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1006/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Respreeza 4.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor

2. WIRKSTOFF(E)

Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor 4.000 mg

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4.000 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1006/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Respreeza 5.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor

2. WIRKSTOFF(E)

Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor 5.000 mg

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

5.000 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1006/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für Respreeza

2. WIRKSTOFF(E)

Wasser für Injektionszwecke

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1006/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für Respreeza

2. WIRKSTOFF(E)

Wasser für Injektionszwecke

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

76 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1006/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für Respreeza

2. WIRKSTOFF(E)

Wasser für Injektionszwecke

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

95 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1006/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Respreeza 1.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Respreeza 4.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Respreeza 5.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Humaner Alpha₁-Proteinase-Inhibitor

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Respreeza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Respreeza beachten?
3. Wie ist Respreeza anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Respreeza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Respreeza und wofür wird es angewendet?

Was ist Respreeza?

Dieses Arzneimittel enthält als Wirkstoff humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor, der ein normaler Bestandteil des menschlichen Blutes ist und in der Lunge vorkommt. Dort besteht seine Hauptfunktion darin, das Lungengewebe zu schützen, indem er die Aktivität eines bestimmten Enzyms namens Neutrophilen-Elastase einschränkt. Die Neutrophilen-Elastase kann Schäden verursachen, wenn ihre Aktivität nicht kontrolliert wird (beispielsweise, wenn Sie einen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor-Mangel haben).

Wofür wird Respreeza angewendet?

Dieses Arzneimittel wird bei Erwachsenen angewendet, die einen schweren Mangel an Alpha₁-Proteinase-Inhibitor haben (eine erbliche Krankheit, die auch Alpha₁-Antitrypsin-Mangel genannt wird) und eine Lungenerkrankung bekommen haben, die als Emphysem bezeichnet wird.

Ein Emphysem entsteht, wenn der Mangel an Alpha₁-Proteinase-Inhibitor zu einem Zustand führt, in dem die Neutrophilen-Elastase nicht ausreichend kontrolliert wird und die winzigen Lungenbläschen geschädigt werden, durch die Sauerstoff in den Körper gelangt. Wegen dieser Schäden arbeitet die Lunge nicht mehr richtig.

Eine regelmäßige Anwendung dieses Arzneimittels erhöht den Gehalt des Alpha₁-Proteinase-Inhibitors im Blut und in der Lunge und verlangsamt dadurch das Fortschreiten des Emphysems.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Respreeza beachten?

Respreeza darf NICHT angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen ein Mangel an bestimmten Blutproteinen, den sogenannten Immunglobulinen Typ A (IgA) festgestellt wurde und Sie Antikörper dagegen gebildet haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- ➔ Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Respreeza anwenden.

Informationen zu allergischen Reaktionen: Wann kann eine Verlangsamung oder Unterbrechung der Infusion notwendig sein?

Es kann sein, dass Sie allergisch auf humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor reagieren, auch wenn Sie früher bereits humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor erhalten und gut vertragen haben. In manchen Fällen können schwere allergische Reaktionen auftreten. Ihr Arzt informiert Sie über Anzeichen von allergischen Reaktionen (beispielsweise Schüttelfrost, Hautrötung, beschleunigter Herzschlag, Blutdruckabfall, Benommenheit, Hautausschlag, Quaddeln, Jucken, Atem- oder Schluckbeschwerden oder Schwellungen von Händen, Gesicht oder Mund) (siehe auch Abschnitt 4).

- ➔ Benachrichtigen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal **sofort**, wenn Sie solche Reaktionen während der Infusion dieses Arzneimittels bemerken. Je nach Art und Schweregrad der Reaktion kann Ihr Arzt entscheiden, die Infusion zu verlangsamen oder ganz zu beenden, und eine entsprechende Behandlung einzuleiten.
Im Fall einer Selbstverabreichung bzw. häuslichen Behandlung müssen Sie die Infusion **sofort** beenden und sich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung setzen.

Informationen zur Sicherheit bezüglich Infektionen

Respreeza wird aus menschlichem Blutplasma hergestellt. Plasma ist der flüssige Teil des Blutes, aus dem die Blutzellen entfernt wurden.

Da Blut Infektionen übertragen kann, werden bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma verschiedene Maßnahmen ergriffen, um deren Vorhandensein in dem Arzneimittel und eine Übertragung auf den Patienten zu verhindern. Diese Maßnahmen umfassen

- die sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender, um sicherzustellen, dass diejenigen mit einem infektiösen Risiko ausgeschlossen werden,
- die Testung von gespendeten Blut- und Plasmaproben mit dem Ziel, die Verwendung von Material mit Anzeichen für Viren bzw. Infektionen zu vermeiden,
- Verfahrensschritte zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren bei der Verarbeitung des Blutes oder Plasmas.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für Viren wie z. B. das humane Immunschwächevirus (HIV), das Hepatitis A-, das Hepatitis B- und das Hepatitis C-Virus sowie das Parvovirus B19.

Trotz dieser Maßnahmen kann jedoch die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Ihr Arzt wird Ihnen eventuell empfehlen, eine Impfung gegen Hepatitis A und B in Betracht zu ziehen, falls Sie regelmäßig oder wiederholt Proteinase-Inhibitoren aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten.

- ➔ Es wird dringend empfohlen, jedes Mal, wenn Sie eine Dosis Respreeza erhalten, den Namen und die Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um die verwendeten Chargen zurückverfolgen zu können.

Rauchen

Da Tabakrauch ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung und das Fortschreiten eines Emphysems ist, wird dringend empfohlen, mit dem Rauchen aufzuhören und Passivrauchen zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

Anwendung von Respreeza zusammen mit anderen Arzneimitteln

- ➔ Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

- ➔ Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Da der Alpha₁-Proteinase-Inhibitor ein normaler Bestandteil des menschlichen Blutes ist, ist nicht zu erwarten, dass die empfohlene Dosis des Arzneimittels den Fötus schädigt. Weil jedoch keine Informationen zur Sicherheit der Anwendung von Respreeza während der Schwangerschaft vorliegen, sollte dieses Arzneimittel bei Ihnen nur mit Vorsicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind. Es ist nicht bekannt, ob Respreeza in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen, wird Ihr Arzt mit Ihnen die Risiken und Vorteile der Anwendung dieses Arzneimittels besprechen.

Es liegen keine Daten über Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit vor. Da der Alpha₁-Proteinase-Inhibitor jedoch ein normaler Bestandteil des menschlichen Blutes ist, sind negative Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit nicht zu erwarten, wenn Sie Respreeza in der empfohlenen Dosierung anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Verabreichung dieses Arzneimittels kann Ihnen schwindelig werden. Wenn Ihnen schwindelig wird, sollten Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis das Schwindelgefühl abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4).

Respreeza enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 1,9 mg Natrium pro ml rekonstituierter Lösung. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden das berücksichtigen, wenn Sie eine salzarme Diät einhalten müssen.

3. Wie ist Respreeza anzuwenden?

Respreeza wird nach der Rekonstitution als Infusion in eine Vene verabreicht. Die ersten Infusionen werden von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Behandlung von Alpha₁-Proteinase-Inhibitormangel überwacht.

Häusliche Behandlung bzw. Selbstverabreichung

Nach den ersten Infusionen können Sie selbst oder eine Betreuungsperson die Verabreichung von Respreeza übernehmen, jedoch erst nach einer entsprechenden Unterweisung. Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass für Sie eine häusliche Behandlung bzw. Selbstverabreichung in Frage kommen, gibt er Ihnen eine Einweisung über folgende Vorgehensweisen:

- wie das Arzneimittel vorbereitet und verabreicht wird (siehe Anleitungen mit Abbildungen am Ende dieser Packungsbeilage unter „Informationen für medizinisches Fachpersonal und Patienten, für die eine häusliche Behandlung bzw. Selbstverabreichung in Frage kommt“)
- wie das Arzneimittel steril bleibt (aseptische Infusionstechniken)
- wie man ein Behandlungstagebuch führt
- wie man Nebenwirkungen erkennt, einschließlich Anzeichen von allergischen Reaktionen, und welche Maßnahmen zu ergreifen sind, falls solche Nebenwirkungen auftreten (siehe auch Abschnitt 2 und Abschnitt 4)

Die Infusionstechnik, die Sie bzw. Ihre Betreuungsperson anwenden, wird regelmäßig von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal überprüft, um die richtige Handhabung fortlaufend sicherzustellen.

Dosierung

Welche Menge Respreeza Sie erhalten, richtet sich nach Ihrem Körpergewicht. Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg pro kg Körpergewicht und sollte einmal pro Woche verabreicht werden. Die Infusionslösung wird normalerweise über eine Dauer von etwa 15 Minuten verabreicht (etwa 0,08 ml Lösung pro kg Körpergewicht pro Minute). Ihr Arzt bestimmt die geeignete Infusionsrate für Sie, wobei er Ihr Gewicht und die Verträglichkeit der Infusion berücksichtigt.

Wenn Sie eine größere Menge von Respreeza angewendet haben, als Sie sollten

Auswirkungen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

- ➔ Teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mit, wenn Sie glauben, dass Sie mehr Respreeza angewendet haben, als Sie sollten. Er wird entsprechende Maßnahmen ergreifen.

Wenn Sie die Anwendung von Respreeza vergessen haben

- ➔ Verabreichen Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie die Anwendung in regelmäßigen Abständen fort, so wie von Ihrem Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal empfohlen.
- ➔ Verabreichen Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Respreeza abbrechen

- ➔ Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zu sprechen. Wenn die Behandlung mit Respreeza abgebrochen wird, kann sich Ihr Krankheitsbild verschlechtern.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Solche Nebenwirkungen können auch auftreten, wenn Sie früher bereits humanen Alpha₁-Proteinase-Inhibitor erhalten und gut vertragen haben.

Manche Nebenwirkungen können schwer sein:

Gelegentlich wurden allergische Reaktionen beobachtet (können bis zu einen von 100 Anwendern betreffen). Sie können sich in sehr seltenen Fällen (bei bis zu einem von 10.000 Anwendern) zu schweren allergischen Reaktionen entwickeln, auch wenn sich bei vorherigen Infusionen keine Anzeichen einer Allergie gezeigt haben.

- ➔ Benachrichtigen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal **sofort**, wenn Sie während der Verabreichung von Respreeza Anzeichen von allergischen Reaktionen bemerken (beispielsweise Schüttelfrost, Hautrötung, beschleunigter Herzschlag, Blutdruckabfall, Schwindel, Hautausschlag, Quaddeln, Jucken, Atem- oder Schluckbeschwerden oder Schwellungen von Händen, Gesicht oder Mund). Je nach Art und Schweregrad der Reaktion kann Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal entscheiden, die Verabreichung zu

verlangsamen oder ganz zu beenden, und die Reaktion entsprechend behandeln. Im Fall einer Selbstverabreichung bzw. häuslichen Behandlung beenden Sie die Infusion **sofort** und setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung.

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Häufig (kann bis zu einen von 10 Anwendern betreffen)

Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Übelkeit.

Gelegentlich (kann bis zu einen von 100 Anwendern betreffen)

Veränderter Tastsinn wie Brennen, Kribbeln oder Taubheitsgefühl in Händen, Armen, Beinen oder Füßen (Parästhesie), Hautrötung, Quaddeln (Urtikaria), Hautabschuppungen und Hautausschlag am ganzen Körper, körperliche Schwäche (Asthenie), Reaktionen an der Infusionsstelle (wie Brennen, Stechen, Schmerzen, Schwellungen oder Rötungen an der Infusionsstelle [Hämatome]).

Sehr selten (kann bis zu einen von 10.000 Anwendern betreffen)

Verminderter Tastsinn wie Brennen, Kribbeln oder Taubheitsgefühl in Händen, Armen, Beinen oder Füßen (Hypoästhesie), übermäßiges Schwitzen (Hyperhidrose), Jucken, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Fieber (Pyrexie).

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Schmerzen an Lymphknoten (ovale kleine Organe, die im ganzen Körper verteilt sind und tastbar sein können, beispielsweise in der Achselhöhle, an der Lende oder am Hals), Gesichtsschwellung, Schwellungen von Augen und Lippen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. Wie ist Respreeza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflaschen bei „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Nach der Rekonstitution (Auflösung) sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wenn das nicht möglich ist, kann die Lösung bis zu 3 Stunden lang bei Raumtemperatur (bis 25 °C) aufbewahrt werden. Die rekonstituierte Lösung darf nicht eingefroren werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Respreeza enthält

Der **Wirkstoff** ist Alpha₁-Proteinase-Inhibitor. Eine Durchstechflasche enthält ca. 1.000 mg, 4.000 mg oder 5.000 mg Alpha₁-Proteinase-Inhibitor.

Die **sonstigen Bestandteile** sind: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat und Mannitol (siehe letzter Absatz von Abschnitt 2).

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Wie Respreeza aussieht und Inhalt der Packung

Das Arzneimittel ist ein weißes bis gelbliches Pulver.

Nach der Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke sollte die Lösung klar und farblos bis leicht gelblich sein und keine sichtbaren Teilchen enthalten.

Packungsgröße

Eine Packung enthält:

Respreeza 1.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

- 1 Einweg-Pulverflasche
- 1 Durchstechflasche mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Transfer Set 20/20 (Mix2Vial Set) zur Rekonstitution

Respreeza 4.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

- 1 Einweg-Pulverflasche
- 1 Durchstechflasche mit 76 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Transfer Set 20/20 (Mix2Vial Set) zur Rekonstitution

Respreeza 5.000 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

- 1 Einweg-Pulverflasche
- 1 Durchstechflasche mit 95 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Transfer Set 20/20 (Mix2Vial Set) zur Rekonstitution

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Straße 76
D-35041 Marburg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

България

Новимед Фарма ЕООД
Тел: +359 2 850 86 17

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
Tel: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
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

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 1 631 1833

Ireland

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

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 International Trading S.R.L.
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

CSL Behring 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

United Kingdom

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal und für Patienten bestimmt, für die eine häusliche Behandlung bzw. Selbstverabreichung geeignet sind.

Allgemeine Hinweise

- Die Rekonstitution sollte gemäß den nachfolgenden Anweisungen durchgeführt werden.
- Die Rekonstitution, Verabreichung und Handhabung des Arzneimittels muss sorgfältig und unter aseptischen Bedingungen erfolgen, um die Sterilität des Produktes zu gewährleisten.
- Wenn die Packung offen oder beschädigt ist, sollten die mitgelieferten, sterilen Hilfsmittel auf keinen Fall zur Rekonstitution verwendet werden.

- Überprüfen Sie die rekonstituierte Lösung vor der Verabreichung auf Partikel und Verfärbungen.
- Die rekonstituierte Lösung sollte klar, farblos bis schwach gelb und frei von sichtbaren Partikeln sein.
- Das Pulver muss mit Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) rekonstituiert werden.
- Die vollständige Rekonstitution des Pulvers sollte innerhalb von 5 Minuten (1 g Packung) oder 10 Minuten (4 g und 5 g Packung) erfolgt sein.

Befolgen Sie die nachstehenden Schritte zur Zubereitung und Rekonstitution von Respreeza:


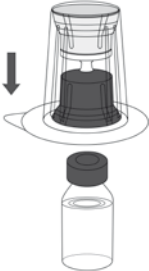

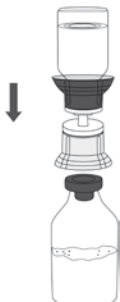


1. Stellen Sie sicher, dass sowohl die Durchstechflasche mit Respreeza (Pulverflasche) als auch die Flasche mit dem Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittelflasche) Raumtemperatur (bis zu 25°C) haben.	
2. Entfernen Sie die Kunststoff Flip-Off Kappe von der Lösungsmittelflasche.	
3. Wischen Sie den Gummistopfen der Lösungsmittelflasche mit antiseptischer Lösung ab und lassen Sie ihn trocknen.	
4. Öffnen Sie das Mix2Vial Set, indem Sie das Deckpapier der Blisterverpackung abziehen (Abbildung 1). Das Mix2Vial Set nicht aus der Blisterverpackung entnehmen!	
5. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit der Blisterverpackung greifen und den Dorn der blauen Seite senkrecht nach unten in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstecken (Abbildung 2).	
6. Vorsichtig die Blisterverpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man sie am Siegelrand fasst und senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Blisterverpackung und nicht das Mix2Vial Set entfernt wird (Abbildung 3).	
7. Entfernen Sie die Kunststoff Flip-Off Kappe von der Pulverflasche .	
8. Wischen Sie den Gummistopfen der Pulverflasche mit antiseptischer Lösung ab und lassen Sie ihn trocknen.	
9. Die Pulverflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn der transparenten Seite senkrecht nach unten in den Stopfen der Pulverflasche einstecken (Abbildung 4). Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Pulverflasche über. HINWEIS: Vergewissern Sie sich, dass das komplette Lösungsmittel in die Pulverflasche gelangt ist.	

	Abbildung 4
<p>10. Befolgen Sie die nachstehenden Schritte, um das gesamte Mix2Vial Set von der Pulverflasche zu entfernen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Greifen Sie die Pulverflasche fest mit der einen Hand, wie in Abbildung 5 gezeigt. • Greifen Sie die Lösungsmittelflasche sowie den blauen Teil des Mix2Vial Sets fest mit der anderen Hand. • Biegen Sie das gesamte Mix2Vial Set zur Seite, bis es sich von der Pulverflasche löst (Abbildung 5). <p>Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem gesamten Mix2Vial Set.</p>	 <p>Abbildung 5</p>
<p>11. Die Pulverflasche vorsichtig schwenken, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat (Abbildung 6). NICHT SCHÜTTELN. Achten Sie darauf, den Gummistopfen nicht zu berühren.</p>	 <p>Abbildung 6</p>
<p>12. Kontrollieren Sie die rekonstituierte Lösung visuell. Die Lösung sollte klar, farblos bis schwach gelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Verwenden Sie keine Lösungen, die verfärbt oder trüb sind oder Partikel aufweisen.</p>	
<p>13. Wenn mehr als ein Fläschchen Respreeza benötigt wird, um die erforderliche Dosis zu erreichen, wiederholen Sie die Anweisungsschritte 1 bis 11, indem Sie eine zusätzliche Verpackung verwenden, welche ein unbenutztes Mix2Vial Set enthält.</p> <p>Verwenden Sie für jede Pulverflasche ein separates, unbenutztes Mix2Vial Set und eine Lösungsmittelflasche.</p>	
<p>14. Die rekonstituierte Lösung muss unter aseptischen Bedingungen in den Verabreichungsbehälter (z.B. in einen leeren intravenösen Beutel oder eine Glasflasche (nicht mitgeliefert) mit Hilfe eines handelsüblichen Überleitsystems (nicht im Lieferumfang enthalten)) überführt werden.</p>	

Verabreichung

Die rekonstituierte Lösung muss unter Verwendung eines intravenösen Infusionsbestecks (im Lieferumfang nicht enthalten) verabreicht werden.

1. Das Infusionsbesteck mit dem Verabreichungsbehälter verbinden.
Sicherstellen, dass die Rollenklemme am Infusionsbesteck geschlossen ist.
2. Den Verabreichungsbehälter hoch positionieren (falls es sich um einen Infusionsbeutel handelt, an einen Infusionsständer hängen).

3. Die Tropfkammer zusammendrücken, bis sie zur Hälfte mit Respreeza gefüllt ist.
4. Langsam die Rollenklemme am Infusionsbesteck öffnen und Respreeza fließen lassen, bis das Ende des Schlauchs erreicht ist, ohne dass Luftblasen entstehen.
5. Die Rollenklemme schließen.
6. Das andere Ende mit dem Injektionsset verbinden (z. B. Butterfly-/Flügel-Infusionsnadel oder Infusionskatheter).
7. Die rekonstituierte Lösung in die Vene infundieren, wie es Ihnen Ihr Arzt gezeigt hat. Die Lösung sollte mit einer Infusionsrate von etwa 0,08 ml pro kg Körpergewicht pro Minute verabreicht werden, sofern dies gut vertragen wird. Für die empfohlene Dosis von 60 mg pro kg Körpergewicht wird eine Infusionsdauer von ungefähr 15 Minuten benötigt.

Eine Durchstechflasche Respreeza darf nur einmal verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals zu entsorgen.