

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Respreeza 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione.  
Respreeza 4000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione.  
Respreeza 5000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Respreeza 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione.

Un flaconcino contiene approssimativamente 1000 mg di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi umano\*, determinati in base alla capacità di neutralizzare l'elastasi neutrofila umana.

Dopo ricostituzione con 20 ml di solvente, la soluzione contiene approssimativamente 50 mg/ml di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi umano.

Il contenuto totale di proteine è di circa 1100 mg per flaconcino.

### Respreeza 4000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione.

Un flaconcino contiene approssimativamente 4000 mg di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi umano\*, determinati in base alla capacità di neutralizzare l'elastasi neutrofila umana.

Dopo ricostituzione con 76 ml di solvente, la soluzione contiene approssimativamente 50 mg/ml di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi umano.

Il contenuto totale di proteine è di circa 4400 mg per flaconcino.

### Respreeza 5000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione.

Un flaconcino contiene approssimativamente 5000 mg di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi umano\*, determinati in base alla capacità di neutralizzare l'elastasi neutrofila umana.

Dopo ricostituzione con 95 ml di solvente, la soluzione contiene approssimativamente 50 mg/ml di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi umano.

Il contenuto totale di proteine è di circa 5500 mg per flaconcino.

\*Prodotto dal plasma di donatori umani.

### Eccipienti con effetti noti

Respreeza contiene approssimativamente 1,9 mg di sodio per ml di soluzione ricostituita (81 mmol/L).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Il colore della polvere varia dal bianco al bianco sporco. Il solvente è una soluzione limpida e incolore. La soluzione ricostituita ha un'osmolalità di circa 279 mOsmol/kg e un pH di 7,0.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Respreeza è indicato come trattamento di mantenimento per rallentare la progressione dell'enfisema in adulti con deficit documentato severo di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi (per es. genotipi PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). I pazienti devono seguire un trattamento farmacologico e non farmacologico ottimale e mostrare evidenza di malattia polmonare progressiva (per es. volume espiratorio forzato in un secondo (FEV<sub>1</sub>) ridotto rispetto al predetto, compromissione della capacità di camminare o aumento

del numero di esacerbazioni) valutata da un operatore sanitario esperto nel trattamento del deficit di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Le prime infusioni devono essere somministrate sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento del deficit di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi. Le successive infusioni possono essere somministrate da chi assiste il paziente o dal paziente stesso (vedere paragrafo 4.4).

##### Posologia

La dose raccomandata di Respreeza è di 60 mg/kg di peso corporeo (p.c.), somministrata una volta alla settimana.

##### Popolazione anziana

La sicurezza e l'efficacia di Respreeza nei pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni) non sono state stabilite in studi clinici specifici.

##### Pazienti con compromissione renale o epatica

Non sono stati effettuati studi specifici. In questi pazienti non può essere raccomandato un regime posologico alternativo.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Respreeza nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Modo di somministrazione

Respreeza deve essere somministrato esclusivamente tramite infusione endovenosa dopo ricostituzione.

La polvere deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili (vedere le istruzioni sulla ricostituzione al paragrafo 6.6) e somministrata usando un set per somministrazione endovenosa (fornito con le confezioni da 4000 mg e da 5000 mg).

La soluzione ricostituita deve essere infusa per via endovenosa a una velocità di infusione di circa 0,08 ml/kg di p.c./min. Questa velocità di infusione può essere aggiustata in base alla tollerabilità del paziente. La dose raccomandata di 60 mg/kg di p.c. viene infusa in circa 15 minuti.

I flaconcini di Respreeza sono solo per uso singolo.

Per informazioni sulla somministrazione della soluzione ricostituita, vedere le istruzioni alla fine del paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere anche paragrafo 4.4).
- Pazienti con deficit di IgA e presenza nota di anticorpi anti-IgA, a causa del rischio di gravi reazioni anafilattiche e di ipersensibilità.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome ed il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ci si deve attenere alla velocità di infusione raccomandata al paragrafo 4.2. Durante le prime infusioni, lo stato clinico del paziente, inclusi i segni vitali, deve essere attentamente monitorato per tutta la durata dell'infusione. Se si verifica una qualsiasi reazione che potrebbe essere correlata alla

somministrazione di Respreeza, si deve ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione, in base alle condizioni cliniche del paziente. Se i sintomi cessano immediatamente dopo l'interruzione, l'infusione può essere ripresa a una velocità inferiore, confortevole per il paziente.

#### Ipersensibilità

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, anche in pazienti che hanno tollerato un trattamento precedente con l'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi.

Respreeza può contenere tracce di IgA. I pazienti con deficit di IgA selettivo o severo possono sviluppare gli anticorpi contro le IgA e, quindi, avere un rischio più elevato di sviluppare ipersensibilità potenzialmente severa e reazioni anafilattiche.

Reazioni sospette di tipo allergico o anafilattico possono richiedere l'immediata sospensione dell'infusione, a seconda della natura e della gravità della reazione. In caso di shock, deve essere somministrato un trattamento medico d'emergenza.

#### Trattamento domiciliare/autosomministrazione

I dati sull'uso del medicinale in trattamento domiciliare/autosomministrazione sono limitati.

I rischi potenziali associati al trattamento domiciliare/autosomministrazione sono correlati alla manipolazione e alla somministrazione del medicinale, oltre che al trattamento delle reazioni avverse, in particolare le reazioni di ipersensibilità. I pazienti devono essere informati sui segni delle reazioni di ipersensibilità.

È compito del medico curante decidere se un paziente è adatto al trattamento domiciliare / autosomministrazione assicurandosi che il paziente sia istruito in modo adeguato (per es. relativamente a ricostituzione, uso del set Mix2Vial, montaggio dei tubi per infusione, tecniche di infusione, mantenimento di un diario del trattamento, identificazione delle reazioni avverse e misure da intraprendere nel caso si verificassero tali reazioni) e che l'uso sia controllato a intervalli regolari.

#### Agenti trasmissibili

Le misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati a partire da sangue o plasma umano includono selezione dei donatori, screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per evidenziare eventuali marcatori specifici di infezione e inclusione di passaggi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Malgrado ciò, quando vengono somministrati medicinali preparati a partire da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Le misure intraprese sono considerate efficaci per i virus capsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV) e per i virus non capsulati come il virus dell'epatite A (HAV) e il parvovirus B19.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente inibitori della proteinasi derivati da plasma umano, si deve prendere in considerazione una vaccinazione appropriata (anti-epatite A e B).

#### Fumo

Il fumo di tabacco è un importante fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione dell'enfisema. Si raccomanda quindi vivamente di smettere di fumare e di evitare il fumo passivo.

#### Contenuto di sodio

Respreeza 1.000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene circa 37 mg (1,6 mmol) di sodio per flaconcino di Respreeza da 1000 mg. Ciò equivale all'1,9% dell'assunzione giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

Respreeza 4.000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

Questo medicinale contiene circa 149 mg (6,5 mmol) di sodio per flaconcino di Respreeza da 4000 mg. Ciò equivale al 7,4% dell'assunzione giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

Respreeza 5.000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione  
Questo medicinale contiene circa 186 mg (8,1 mmol) di sodio per flaconcino di Respreeza da 5000 mg. Ciò equivale al 9,3% dell'assunzione giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.  
. Se ne deve tenere conto per i pazienti che seguono una dieta a tenore di sodio controllato.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non sono stati condotti studi con Respreeza sulla riproduzione animale e la sua sicurezza d'uso nella gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati. Poiché l'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi è una proteina umana endogena, si ritiene improbabile che Respreeza abbia effetti nocivi sul feto quando somministrato alle dosi raccomandate. Tuttavia, Respreeza deve essere somministrato con cautela alle donne in gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se Respreeza/metaboliti siano escreti nel latte materno. L'escrezione dell'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi umano nel latte non è stata studiata negli animali. Si deve decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Respreeza tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con l'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi per la donna.

##### Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità con Respreeza e il suo effetto sulla fertilità umana non è stato stabilito in studi clinici controllati. Poiché l'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi umano è una proteina umana endogena, non sono attesi effetti avversi sulla fertilità alle dosi raccomandate.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In seguito alla somministrazione di Respreeza possono verificarsi capogiri (vedere paragrafo 4.8). Respreeza può quindi alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il trattamento sono state osservate reazioni allergiche o di ipersensibilità. Nei casi più gravi, le reazioni allergiche possono progredire a reazioni anafilattiche gravi anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità a somministrazioni precedenti (vedere paragrafo 4.4).

Per informazioni sulla sicurezza relative agli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse (*adverse reactions*, AR) osservate in sei studi clinici su 221 pazienti e nell'esperienza post-marketing sono presentate nella tabella seguente in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC e livello di termine preferito (PT, Preferred Term)). La frequenza per paziente (sulla base di sei mesi di esposizione nel corso degli studi clinici) è stata valutata in base alla seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ). La frequenza delle AR segnalate solo durante l'esperienza post-marketing è considerata "non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)".

All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

## Frequenza delle reazioni avverse (AR) in studi clinici e nell'esperienza post-marketing su Respreza

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza delle AR			
	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Dolore linfonodale
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità (inclusi tachicardia, ipotensione, confusione, sincope, riduzione del consumo di ossigeno ed edema faringeo)	Reazioni anafilattiche	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, cefalea	Parestesia	Ipoestesia	
Patologie dell'occhio				Tumefazione degli occhi
Patologie vascolari		Rossore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea			
Patologie gastrointestinali	Nausea			Tumefazione delle labbra
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria, eruzione cutanea (esfoliativa e generalizzata)	Iperidrosi, prurito	Tumefazione del viso
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, reazioni a livello del sito di infusione (incluso ematoma a livello del sito di infusione)	Dolore toracico, brividi, piressia	

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nella popolazione pediatrica non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Anziani

La sicurezza e l'efficacia di Respreza non sono state stabilite in studi clinici su pazienti anziani (di età pari e superiore a 65 anni).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Le conseguenze di un sovradosaggio non sono note.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente monitorato per l'eventuale comparsa di reazioni avverse e, se necessario, devono essere disponibili misure di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, inibitore delle proteinasi, codice ATC: B02AB02

L'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi umano è un costituente normale del sangue. L'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi umano ha un peso molecolare di 51 kDa e appartiene alla famiglia degli inibitori delle serin proteasi.

#### Meccanismo d'azione

L'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi umano è il principale anti-proteasi del tratto respiratorio inferiore, laddove inibisce l'elastasi neutrofila (NE). I soggetti sani normali producono abbastanza inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi per controllare la NE prodotta dai neutrofili attivati e sono quindi in grado di prevenire la proteolisi inappropriata del tessuto polmonare da parte della NE. Le condizioni che favoriscono l'aumento dell'accumulo di neutrofili e la loro attivazione nel polmone, come le infezioni respiratorie e il fumo, aumentano a loro volta i livelli di NE. I soggetti con deficit di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi endogeno non sono invece in grado di mantenere un'adeguata difesa anti-proteasi e presentano una proteolisi più rapida delle pareti alveolari che inizia prima dello sviluppo di una patologia polmonare cronica ostruttiva clinicamente evidente, tra i venti e i quarant'anni di età.

#### Effetti farmacodinamici

La somministrazione di Respreeza aumenta e mantiene costanti i livelli di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi nel siero e nel liquido di rivestimento epiteliale (*epithelial lining fluid*, ELF) polmonare, rallentando la progressione dell'enfisema.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Studi RAPID

La sicurezza e l'efficacia di Respreeza sono state valutate in uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (RAPID) seguito da uno studio di estensione in aperto di 2 anni (studio RAPID di estensione). In totale, 180 soggetti con deficit di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi caratterizzato da un livello di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi < 11 µM (ossia < 50 mg/dl come stabilito mediante nefelometria) ed evidenza clinica di enfisema, sono stati randomizzati a ricevere una dose endovenosa di 60 mg/kg di p.c. alla settimana di Respreeza (93 soggetti) o di placebo (87 soggetti) fino a 24 mesi.

I soggetti avevano un'età compresa tra 31 e 67 anni (età mediana 54 anni), con livelli medi basali di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi pari a circa 6,15 µM e una densità polmonare media aggiustata in base al volume, determinata tramite tomografia computerizzata (TC), rispettivamente di 47 g/L / 50 g/L per i pazienti trattati con Respreeza e con placebo.

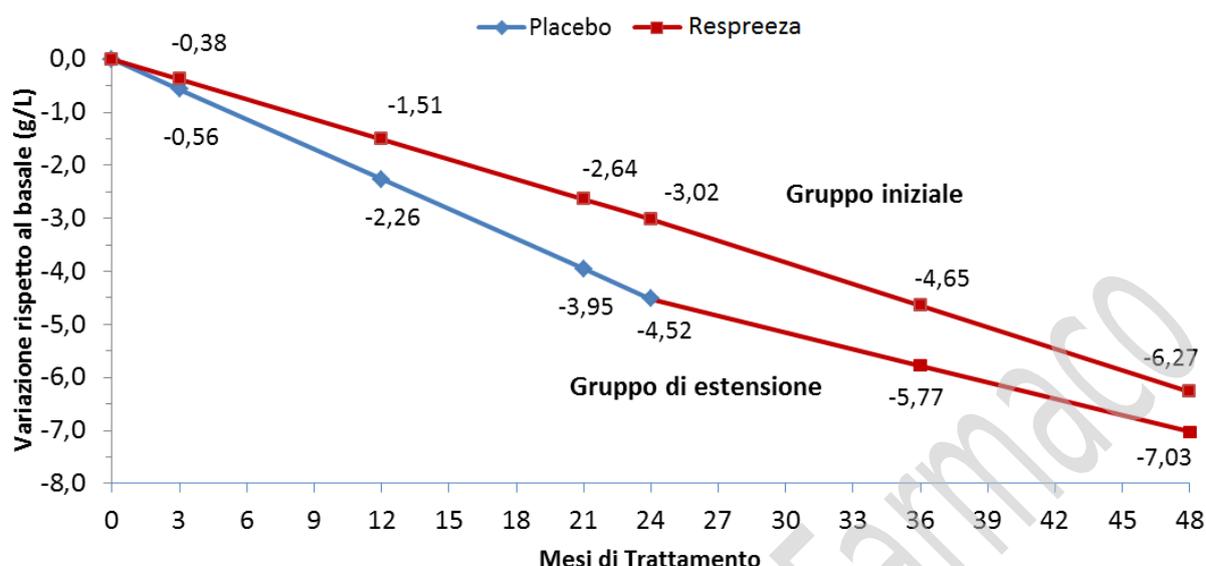
Centoquaranta soggetti (76 pazienti trattati con Respreeza e 64 pazienti trattati con il placebo nello Studio RAPID) hanno proseguito nello studio RAPID di estensione e sono stati trattati con una dose endovenosa di Respreeza settimanale di 60 mg/kg fino a 24 mesi.

Gli studi hanno valutato l'effetto di Respreeza sulla progressione dell'enfisema, attraverso il declino della densità polmonare, misurato tramite tomografia computerizzata (TC).

I soggetti trattati con Respreeza hanno mostrato un modello coerente di declino della densità polmonare più lento rispetto a quelli che ricevevano placebo (vedere la Figura 1). Il tasso annuale di declino della densità polmonare, misurato in 2 anni mediante TC a capacità polmonare totale (*total lung capacity*, TLC), è stato inferiore con Respreeza (-1,45 g/L) rispetto al placebo (-2,19 g/L), evidenziando una riduzione del 34% (p = 0,017, test a 1 coda).

Lo studio RAPID di estensione ha dimostrato che il ridotto tasso di declino della densità polmonare è stato mantenuto in soggetti trattati continuativamente con Respreeza per 4 anni (vedere Figura 1).

**Figura 1: Variazioni della densità polmonare (TLC) rispetto al basale negli studi RAPID e RAPID di Estensione**



Dosi singole di 120 mg/kg di p.c. sono state somministrate a 137 soggetti trattati con Respreeza.

#### Popolazione pediatrica

L'Agencia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Respreeza in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) dovuta a deficit di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sono stati condotti 4 studi clinici su Respreeza in 89 soggetti (59 maschi e 30 femmine) per valutare l'effetto di Respreeza sui livelli sierici dell'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi. I soggetti avevano un'età compresa tra 29 e 68 anni (età mediana 49 anni). Allo screening, i livelli sierici di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi erano compresi tra 3,2 e 10,1 µM (media 5,6 µM).

Uno studio farmacocinetico crossover in doppio cieco, randomizzato, verso controllo attivo, è stato condotto su 13 soggetti di sesso maschile e 5 soggetti di sesso femminile con deficit di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi, di età compresa tra 36 e 66 anni. Nove soggetti hanno ricevuto una singola dose di 60 mg/kg di p.c. di Respreeza, seguita da un prodotto di confronto e 9 soggetti hanno ricevuto il prodotto di confronto seguito da una singola dose di 60 mg/kg di p.c. di Respreeza, con un periodo di washout tra le dosi di 35 giorni. In totale, sono stati prelevati 13 campioni di siero dopo l'infusione, in vari tempi fino al Giorno 21. La Tabella 1 mostra i risultati medi per i parametri farmacocinetici di Respreeza.

**Tabella 1: Parametri farmacocinetici dell'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasasi in seguito a una singola somministrazione di 60 mg/kg di p.c. di Respreeza**

Parametro farmacocinetico	Media (deviazione standard)*
Area sotto la curva (AUC <sub>0-∞</sub> )	144 (±27) µM x giorno
Concentrazione massima (C <sub>max</sub> )	44,1 (±10,8) µM
Emivita terminale (t <sub>1/2β</sub> )	5,1 (±2,4) giorni
Clearance totale	603 (±129) ml/giorno
Volume di distribuzione allo stato stazionario	3,8 (±1,3) L

\*n = 18 soggetti

È stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione usando i dati ottenuti da 90 soggetti trattati con Respreeza nello studio RAPID. L'emivita media stimata nella popolazione è stata di 6,8 giorni. La concentrazione media allo stato stazionario prevista dal modello era di 21,8 µM dopo una dose di 60 mg/kg di p.c./settimana. L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha indicato alcun effetto significativo sulla clearance di Respreeza dovuto a età, sesso, peso o concentrazioni sieriche basali di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In uno studio clinico controllato in doppio cieco, volto a valutare la sicurezza e l'efficacia biochimica di Respreeza, 44 soggetti sono stati randomizzati a ricevere una dose endovenosa di 60 mg/kg di p.c. di Respreeza una volta alla settimana per 24 settimane. I livelli medi minimi di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi allo stato stazionario (settimane 7-11) sono stati mantenuti al di sopra di 11 µM. La media (deviazione standard) del livello sierico minimo di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi allo stato stazionario per i soggetti trattati con Respreeza è stata di 17,7 µM (2,5).

In un sottogruppo di soggetti arruolati in questo studio (10 soggetti trattati con Respreeza) è stato effettuato un lavaggio broncoalveolare. Le misurazioni nel liquido di rivestimento epiteliale (ELF) dei livelli di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi hanno mostrato un aumento congruo in seguito al trattamento. I livelli nell'ELF di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi antigenico e di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi: complessi NE sono aumentati rispetto al basale. In tutti i campioni, il livello di elastasi libera era troppo basso per essere misurato.

In seguito al completamento dello studio RAPID, è stata condotta un'analisi dei livelli mediani di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi raggiunti e del declino della densità polmonare. L'analisi ha rivelato un rapporto lineare inverso tra i livelli minimi sierici di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi e il declino annuale della densità polmonare misurato tramite TC aggiustata per il volume nei soggetti che ricevevano una dose endovenosa di 60 mg/kg di p.c. di Respreeza.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La sicurezza di Respreeza è stata valutata in diversi studi preclinici. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di *sicurezza farmacologica* e di tossicità a breve termine. Non sono stati condotti studi di tossicità a dosi ripetute di durata superiore a 5 giorni, studi di tossicità sulla riproduzione e studi di cancerogenicità. Tali studi non sono considerati significativi a causa della produzione di anticorpi contro la proteina umana eterologa negli animali. Poiché l'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi umano è una proteina ed è un costituente fisiologico del sangue umano, non dovrebbe presentare effetti cancerogeni, genotossici o teratogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere:

Cloruro di sodio

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato

Mannitolo

#### Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

Respreeza 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

3 anni

Respreeza 4000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

2 anni

Respreeza 5000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

2 anni

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. È stata comunque dimostrata la sua stabilità chimica e fisica durante l'uso per 3 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C). Non congelare la soluzione ricostituita.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per la somministrazione**

Respreeza 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione.

Respreeza 1000 mg di polvere in un flaconcino in vetro (tipo I), chiuso con un tappo in gomma (butilica) e un sigillo in alluminio con capsula di chiusura a scatto in plastica.

20 ml di acqua per preparazioni iniettabili in un flaconcino in vetro (tipo I), chiuso con un tappo in gomma (butilica) e un sigillo in alluminio con capsula di chiusura a scatto in plastica.

Respreeza 4000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione.

Respreeza 4000 mg di polvere in un flaconcino in vetro (tipo I), chiuso con un tappo in gomma (butilica) e un sigillo in alluminio con capsula di chiusura a scatto in plastica.

76 ml di acqua per preparazioni iniettabili in un flaconcino in vetro (tipo I), chiuso con un tappo in gomma (butilica) e un sigillo in alluminio con capsula di chiusura a scatto in plastica.

Respreeza 5000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione.

Respreeza 5000 mg di polvere in un flaconcino in vetro (tipo I), chiuso con un tappo in gomma (butilica) e un sigillo in alluminio con capsula di chiusura a scatto in plastica.

95 ml di acqua per preparazioni iniettabili in un flaconcino in vetro (tipo I), chiuso con un tappo in gomma (butilica) e un sigillo in alluminio con capsula di chiusura a scatto in plastica.

#### **Presentazioni**

Ogni confezione contiene:

Respreeza 1000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione:

Un flaconcino di polvere monouso

Un flaconcino di solvente con 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Un set di trasferimento 20/20 (set Mix2Vial) per la ricostituzione

Respreeza 4000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione:

Un flaconcino di polvere monouso

Un flaconcino di solvente con 76 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Un set di trasferimento 20/20 (set Mix2Vial) per la ricostituzione

Set di somministrazione (scatola interna):

Un set per l'iniezione in vena

Un dispositivo a farfalla

Tre tamponi imbevuti di alcool

Respreeza 5000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione:

Un flaconcino di polvere monouso

Un flaconcino di solvente con 95 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Un set di trasferimento 20/20 (set Mix2Vial) per la ricostituzione

Set di somministrazione (scatola interna):

Un set per l'iniezione in vena

Un dispositivo a farfalla

Tre tamponi imbevuti di alcool

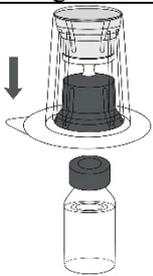
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

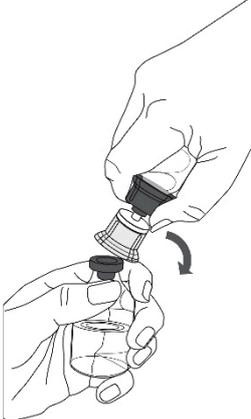
## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Istruzioni generali

- La ricostituzione deve essere effettuata secondo le istruzioni fornite di seguito.
- Il prodotto deve essere ricostituito, somministrato e manipolato con cautela usando una tecnica asettica per mantenere la sterilità.
- Non utilizzare i dispositivi sterili di supporto forniti per la ricostituzione e la somministrazione se il loro imballaggio è aperto o se sono danneggiati.
- La polvere deve essere ricostituita con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili).
- La ricostituzione totale della polvere deve essere completata entro 5 minuti (presentazione da 1000 mg) o 10 minuti (presentazioni da 4000 mg e 5000 mg).
- Prima della somministrazione ispezionare la soluzione ricostituita per escludere la presenza di particelle e cambiamento di colore.
- La soluzione ricostituita deve essere limpida, da incolore a leggermente gialla e priva di particelle visibili.

Seguire i passaggi di seguito riportati per la preparazione e la ricostituzione di Respreeza:

1. Assicurarsi che il flaconcino di Respreeza e quello con l'acqua per preparazioni iniettabili siano a temperatura ambiente (fino a 25°C).	
2. Rimuovere il tappo di plastica flip-off dal flaconcino di acqua per preparazioni iniettabili.	
3. Pulire il tappo in gomma del flaconcino di <b>acqua per preparazioni iniettabili</b> con un antisettico come un tampone imbevuto di alcool e lasciarlo asciugare.	
4. Aprire il set Mix2Vial® rimuovendo il coperchio (Figura 1). Non rimuovere il set Mix2Vial dalla confezione.	 <p>Figura 1</p>
5. Posizionare il flaconcino di <b>acqua per preparazioni iniettabili</b> su una superficie uniforme e pulita e afferrare saldamente il flaconcino. Prendere il set Mix2Vial insieme alla confezione e perforare verticalmente il flaconcino di <b>acqua per preparazioni iniettabili</b> con la punta <b>blu</b> del set Mix2Vial (Figura 2).	 <p>Figura 2</p>

<p>6. Rimuovere con cautela la confezione dal set Mix2Vial afferrandola per il bordo e tirandola verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di estrarre solo la confezione e non il set Mix2Vial (Figura 3).</p>	 <p>Figura 3</p>
<p>7. Rimuovere il tappo di plastica del coperchio flip-off dal flaconcino di <b>Respreeza</b>.</p>	
<p>8. Pulire il tappo di gomma del flaconcino di <b>Respreeza</b> con un antisettico e lasciarlo asciugare.</p>	
<p>9. Posizionare il flaconcino di <b>Respreeza</b> su una superficie uniforme e stabile. Capovolgere il flaconcino con l'acqua per preparazioni iniettabili collegato al set Mix2Vial e perforare verticalmente il flaconcino di <b>Respreeza</b> con la punta <b>trasparente</b> del set Mix2Vial (Figura 4). L'acqua per preparazioni iniettabili fluirà automaticamente nel flaconcino di Respreeza.</p> <p>NOTA: Assicurarsi che tutta l'acqua sia stata trasferita nel flaconcino di Respreeza.</p>	 <p>Figura 4</p>
<p>10. Seguire i passaggi riportati di seguito per rimuovere l'intero set Mix2Vial dal flaconcino di Respreeza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con una mano afferrare saldamente il flaconcino di Respreeza come mostrato in Figura 5.</li> <li>• Con l'altra mano afferrare saldamente il flaconcino dell'acqua per preparazioni iniettabili e la parte blu del set Mix2Vial.</li> <li>• Piegarlo <b>l'intero set Mix2Vial</b> su un lato finché non si disconnette dal flaconcino di Respreeza (Figura 5).</li> </ul> <p>Smaltire il flaconcino di acqua per preparazioni iniettabili con l'intero set Mix2Vial.</p>	 <p>Figura 5</p>
<p>11. Ruotare delicatamente il flaconcino di Respreeza finché la polvere non è completamente sciolta (Figura 6). <b>NON AGITARE</b>. Fare attenzione a non toccare il tappo di gomma del flaconcino.</p>	 <p>Figura 6</p>
<p>12. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita. La soluzione deve essere limpida, da incolore a leggermente gialla e priva di particelle visibili. Non utilizzare soluzioni che presentino un colore diverso, soluzioni torbide o con particelle.</p>	
<p>13. Se è necessario più di 1 flaconcino di Respreeza per raggiungere la dose richiesta, ripetere le istruzioni riportate sopra da 1 a 11 utilizzando una confezione aggiuntiva contenente un set Mix2Vial non utilizzato.</p> <p><b>Utilizzare un set Mix2Vial separato e non utilizzato e un flaconcino con acqua per preparazioni iniettabili per ciascun flaconcino di Respreeza.</b></p>	

14. Le soluzioni ricostituite possono essere somministrate sequenzialmente direttamente dal flaconcino, o in alternativa le soluzioni ricostituite possono essere trasferite prima della somministrazione in un contenitore per infusione (per es., sacca per infusione endovenosa o flacone di vetro; (non forniti) attraverso un set di trasferimento per infusione endovenosa disponibile in commercio (non fornito)). Usare una tecnica asettica per trasferire la soluzione ricostituita in un contenitore per infusione.

#### Somministrazione

La soluzione ricostituita deve essere somministrata usando un set per iniezione in vena.

1. Assicurarsi che, sia il tappo di sfiato sia il regolatore di flusso del set per iniezione in vena, siano chiusi. Perforare VERTICALMENTE il flaconcino di Respreeza con la punta del set per iniezione in vena ruotando la punta del set per iniezione in vena delicatamente o collegarlo a un contenitore per infusione.
2. Sollevare il flaconcino di Respreeza/contenitore per infusione o appenderlo su un supporto per infusione.
3. Preparare la camera di gocciolamento premendola fino a quando la soluzione di Respreeza non ha riempito la camera circa a metà.
4. Aprire il tappo di sfiato del set per iniezione in vena.
5. Aprire lentamente il regolatore di flusso del set per iniezione in vena e lasciare che la soluzione di Respreeza scorra finché non raggiunge il fondo del tubo senza formare bolle d'aria.
6. Chiudere il regolatore di flusso.
7. Disinfettare il sito di iniezione con un antisettico come un tampone imbevuto di alcool prima di inserire accuratamente l'ago nella vena. Assicurarsi che non ci siano più bolle d'aria all'interno del resto del tubo del dispositivo a farfalla.
8. Collegare l'estremità del set per iniezione in vena al dispositivo a farfalla ed aprire di nuovo il regolatore di flusso.
9. Infondere la soluzione ricostituita nella vena. La soluzione deve essere infusa ad una velocità d'infusione di circa 0,08 ml per kg di peso corporeo ogni minuto, determinata in base alla sua risposta e al suo confort. La dose raccomandata di 60 mg per kg di peso corporeo richiederà circa 15 minuti per l'infusione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 Agosto 2015

Data dell'ultimo rinnovo: {23 Aprile 2020}

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

CSL Behring LLC  
Route 50 North 1201 N. Kinzie  
Bradley, IL 60915  
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di

farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): è stato concordato di condurre uno studio PAES randomizzato e a lungo termine per valutare la correlazione con la dose al fine di stabilire se il conseguimento di livelli più alti dell'API nel sangue possa influire sulla velocità di declino della densità polmonare e se ciò possa supportare l'uso di una dose aumentata di 120 mg/kg. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà condurre e presentare i risultati di uno studio di efficacia randomizzato e a lungo termine, condotto in base a un protocollo concordato.	Presentazione della reazione finale sullo studio entro il 31 marzo 2025

Agenzia Italiana del Farmaco