

RESPREEZA 1000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion
Mentions Légales Complètes

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : RESPREEZA 1 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Un flacon contient environ 1 000 mg d'alpha-1 antitrypsine humaine* d'après sa capacité à neutraliser l'élastase neutrophile (NE) humaine. Après reconstitution avec 20 ml de solvant, la solution contient environ 50 mg/ml d'alpha-1 antitrypsine humaine. La teneur en protéines totales est d'environ 1 100 mg par flacon. *Produit à partir de plasma de donneurs humains. **Excipients à effet notable :** Respreeza contient environ 1,9 mg de sodium par ml de solution reconstituée (81 mmol/l). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE : Poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion. La poudre est de couleur blanche à blanc cassé. Le solvant est une solution transparente et incolore. La solution reconstituée présente une osmolalité voisine de 279 mOsmol/kg et un pH de 7,0.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques : Respreeza est indiqué pour le traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes afin de ralentir la progression de l'emphysème (par ex., phénotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), PiSZ). Les patients doivent recevoir un traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal et montrer des signes de maladie pulmonaire évolutive (ex : diminution du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] attendu, réduction de la capacité de marche ou augmentation du nombre d'exacerbations) évalués par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine.

4.2. Posologie et mode d'administration : Les premières perfusions doivent être administrées sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine. Les perfusions suivantes peuvent être administrées par la personne chargée des soins ou par le patient (voir rubrique 4.4). **Posologie :** La dose recommandée de Respreeza est de 60 mg/kg de poids corporel (p.c.) administrée une fois par semaine. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Respreeza dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Population gériatrique :** La sécurité et l'efficacité de Respreeza chez les personnes âgées (65 ans ou plus) n'ont pas été établies dans des essais cliniques spécifiques. **Patients insuffisants rénaux ou hépatiques :** Aucune recherche particulière n'a été réalisée. Aucun schéma posologique alternatif ne peut être recommandé chez ces patients. **Mode d'administration :** Respreeza doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse après reconstitution. La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables (voir instructions de reconstitution de la rubrique 6.6) et administrée au moyen d'un set d'administration intraveineuse (non fourni). La solution reconstituée doit être perfusée par voie intraveineuse en utilisant une ligne de perfusion spécifique distincte, à une vitesse d'environ 0,08 ml/kg de p.c./min. Cette vitesse de perfusion pourra être adaptée, en se basant sur la tolérance du patient. La perfusion de la dose recommandée de 60 mg/kg de p.c. prendra une quinzaine de minutes. Chaque flacon de Respreeza est réservé à un usage unique. Consulter les instructions figurant à la fin de la notice pour obtenir des informations détaillées sur l'administration de la solution reconstituée.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : La vitesse de perfusion recommandée à la rubrique 4.2 doit être respectée. L'état clinique du patient (y compris les signes vitaux) doit être étroitement surveillé tout au long des premières perfusions. Si des réactions potentiellement liées à l'administration de Respreeza apparaissent, la perfusion doit être ralentie ou arrêtée, en fonction de l'état clinique du patient. Si les symptômes s'estompent rapidement après l'arrêt de la perfusion, celle-ci peut être reprise à une vitesse plus lente ne compromettant pas le confort du patient. **Hypersensibilité :** Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir, y compris chez les patients ayant toléré un traitement précédent par alpha-1 antitrypsine humaine. Respreeza peut contenir des traces d'IgA. Les patients présentant un déficit sélectif ou sévère en IgA peuvent développer des anticorps anti-IgA et par conséquent présenter un plus grand risque de développer une hypersensibilité sévère et une réaction anaphylactique. Les réactions de type allergique ou anaphylactique suspectées peuvent exiger l'arrêt immédiat de la perfusion, en fonction de leur nature et de leur sévérité. En cas de choc, un traitement médical d'urgence doit être administré. **Traitement à domicile/auto-administration :** Les données sur l'utilisation de ce médicament à domicile/en auto-administration sont limitées. Les risques potentiels associés au traitement à domicile/à l'auto-administration sont liés à la manipulation et à l'administration du médicament ainsi qu'à la prise en charge des réactions indésirables, en particulier l'hypersensibilité. Les patients doivent être informés des signes des réactions d'hypersensibilité. Le bien-fondé du traitement à domicile/de l'auto-administration pour le patient est laissé à l'appréciation du médecin traitant, qui doit s'assurer qu'une formation appropriée est fournie (ex : concernant la reconstitution, l'utilisation du dispositif Mix2Vial, l'assemblage de la tubulure de perfusion intraveineuse, les techniques de perfusion, la tenue d'un livret de traitement, l'identification des effets indésirables et les mesures à prendre si un tel effet se manifeste) et que le traitement est réévalué à intervalles réguliers. **Agents infectieux transmissibles :** Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'infections par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux. Les mesures mises en place sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) et pour les virus non enveloppés de l'hépatite A (VHA) et du parvovirus B19. Une vaccination appropriée (hépatite A et B) des patients recevant régulièrement ou de façon répétée des spécialités d'alpha-1 antitrypsine préparées à partir de plasma humain est recommandée. **Tabagisme :** La fumée de tabac est un facteur de risque important d'apparition et de progression de l'emphysème. Il est donc fortement recommandé d'arrêter de fumer et d'éviter la fumée de tabac environnementale. **Contenu en sodium :** Respreeza contient environ 1,9 mg (< 1 mmol) de sodium par ml de solution reconstituée. Ceci doit être pris en compte pour les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement : **Grossesse :** Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec Respreeza et sa sécurité d'utilisation chez les femmes enceintes n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés. L'alpha-1 antitrypsine étant une protéine humaine endogène, il est peu probable que Respreeza soit nocif pour le fœtus en cas d'administration aux doses recommandées. Respreeza doit toutefois être donné aux femmes enceintes avec prudence. **Allaitement :** On ne sait pas si Respreeza ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion de l'alpha-1 antitrypsine dans le lait n'a pas été étudiée chez les animaux. Une décision doit être prise soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement, soit de poursuivre/d'interrompre le traitement avec Respreeza, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par l'alpha-1 antitrypsine pour la femme. **Fertilité :** Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été menée avec Respreeza et son effet sur la fertilité humaine n'a pas été établi dans des essais cliniques contrôlés. L'alpha-1 antitrypsine étant une protéine humaine endogène, aucun effet indésirable sur la fertilité n'est attendu en cas d'administration aux doses recommandées.

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

4.8. Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité : Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité ont été observées pendant le traitement. Dans les cas les plus graves, les réactions allergiques peuvent évoluer vers des réactions anaphylactiques sévères, même lorsque le patient n'a

pas présenté d'hypersensibilité à des administrations antérieures (voir rubrique 4.4). **Tableau des effets indésirables** : Les effets indésirables (EI) issus de six études cliniques portant sur 221 patients et de l'expérience post-commercialisation sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classe de systèmes d'organes et le niveau de termes préconisés (PT) de MedDRA. La fréquence par patient (fondée sur une exposition de six mois pendant les essais cliniques) a été évaluée en appliquant la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). La fréquence des EI depuis la mise sur le marché uniquement est considérée comme « indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ». Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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

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

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

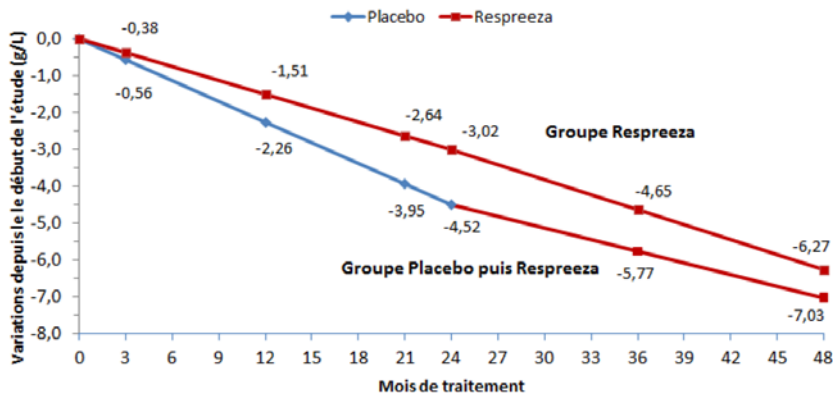
Personnes âgées : La sécurité et l'efficacité de Respreeza chez les personnes âgées (plus de 65 ans) n'ont pas été établies dans les essais cliniques. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

4.9. Surdosage : Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé pour détecter d'éventuels effets indésirables et les mesures d'intervention nécessaires doivent être disponibles.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique, alpha-1 antitrypsine, Code ATC : B02AB02. L'alpha-1 antitrypsine est un constituant normal du sang humain. Son poids moléculaire est de 51 kDa et il appartient à la famille des inhibiteurs de la sérine protéase. **Mécanisme d'action** : L'alpha-1 antitrypsine est considérée comme le principal agent anti-protéase des voies respiratoires inférieures, où il inhibe l'élastase neutrophile (NE). Les personnes normales en bonne santé produisent suffisamment d'alpha-1 antitrypsine pour contrôler la NE libérée par les neutrophiles activés et sont donc capables d'empêcher une protéolyse inappropriée du tissu pulmonaire par la NE. Les facteurs qui augmentent l'accumulation et l'activation des neutrophiles dans les poumons, comme les infections respiratoires et le tabagisme, accroissent également les taux de NE. Les personnes présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine endogène sont par contre incapables d'assurer une défense anti-protéase correcte et présentent une protéolyse plus rapide des parois alvéolaires débutant avant l'apparition clinique d'une maladie pulmonaire obstructive chronique au cours de la trentaine ou de la quarantaine. **Effets pharmacodynamiques** : L'administration de Respreeza augmente les taux d'alpha-1 antitrypsine dans le sérum et le film alvéolaire (FA) des poumons et les maintient à un niveau permettant de ralentir la progression de l'emphysème. **Efficacité et sécurité clinique** : **Études RAPID** : La sécurité et l'efficacité de Respreeza ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo (RAPID) suivie d'une étude d'extension de 2 ans en ouvert (étude d'extension RAPID). Au total, 180 sujets présentant un déficit en alpha-1 antitrypsine caractérisé par un taux d'alpha-1 antitrypsine sérique $< 11\ \mu\text{M}$ (c.-à-d. $< 50\ \text{mg/dl}$, déterminé par néphélométrie) et des signes cliniques d'emphysème ont été randomisés pour recevoir une dose intraveineuse hebdomadaire de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza (93 sujets) ou d'un placebo (87 sujets) pendant une période atteignant 24 mois. Les sujets étaient âgés de 31 à 67 ans (âge médian : 54 ans) avec des taux moyens d'alpha-1 antitrypsine au début de l'étude d'environ 6,15 μM et une densité pulmonaire moyenne par tomodynamométrie (TDM), ajustée en fonction du volume de 47 g/l et 50 g/l sous, respectivement, Respreeza et le placebo. 140 sujets (76 sujets traités par Respreeza et 64 sujets traités par un placebo dans l'étude RAPID) ont continué dans l'étude d'extension RAPID et ont été traités par une dose intraveineuse hebdomadaire de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza jusqu'à 24 mois. Les études ont investigué l'effet de Respreeza sur la progression de l'emphysème évaluée d'après la diminution de la densité pulmonaire mesurée par TDM. Les sujets traités par Respreeza ont montré une tendance à un déclin plus lent de la densité pulmonaire que ceux recevant un placebo (voir Figure 1). Le taux annuel de déclin de la densité pulmonaire, mesurée par TDM à la capacité pulmonaire totale (CPT) sur deux ans, était plus faible avec Respreeza (-1,45 g/l) qu'avec le placebo (-2,19 g/l), soit une réduction de 34 % ($p = 0,017$, unilatéral). L'étude d'extension RAPID a montré que la réduction du taux de déclin de la densité pulmonaire a été maintenue chez les sujets traités en continu avec Respreeza pendant 4 ans (voir Figure 1).

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



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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques : Quatre études cliniques comprenant 89 sujets (59 hommes et 30 femmes) ont été menées sur Respreeza pour évaluer son effet sur les taux sériques d'alpha-1 antitrypsine. L'âge des sujets allait de 29 à 68 ans (âge médian : 49 ans). À l'inclusion, les taux sériques d'alpha-1 antitrypsine étaient compris entre 3,2 et 10,1 µM (moyenne de 5,6 µM). Une étude pharmacocinétique croisée randomisée en double aveugle contrôlée versus comparateur actif a été conduite chez 13 hommes et 5 femmes souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine âgés de 36 à 66 ans. Neuf sujets ont reçu une dose unique de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza suivie d'un comparateur et neuf sujets ont reçu un comparateur suivi d'une dose unique de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza, les doses étant séparées par une période de sevrage de 35 jours. Un total de 13 échantillons de sérum a été prélevé à divers temps de mesure postérieurs à la perfusion jusqu'au jour 21. Le Tableau 1 expose les résultats moyens des paramètres pharmacocinétiques de Respreeza.

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

Paramètre pharmacocinétique	Moyenne (écart type)*
Aire sous la courbe (ASC _{0-∞})	144 (± 27) µM x jour
Concentration maximale (C _{max})	44,1 (± 10,8) µM
Demi-vie terminale (t _{1/2β})	5,1 (± 2,4) jours
Clairance totale	603 (± 129) ml/jour
Volume de distribution à l'état stationnaire	3,8 (± 1,3) l

* n = 18 sujets.

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée à partir des données issues de 90 sujets traités par Respreeza dans l'essai RAPID. La demi-vie moyenne estimée dans la population était de 6,8 jours. Le modèle prédisait une concentration moyenne à l'état stationnaire de 21,8 µM après administration d'une dose de 60 mg/kg de p.c./semaine. L'analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet significatif de l'âge, du sexe, du poids ou des concentrations sériques d'alpha-1 antitrypsine antigénique au début de l'étude sur la clairance de Respreeza. **Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie :** Dans une étude clinique contrôlée en double aveugle visant à évaluer la sécurité et l'efficacité biochimique de Respreeza, 44 sujets ont été randomisés pour recevoir une dose intraveineuse de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza une fois par semaine pendant 24 semaines. Les taux sériques résiduels moyens d'alpha-1 antitrypsine à l'état stationnaire (semaines 7-11) sont restés au-dessus de 11 µM. Le taux sérique résiduel moyen (écart type) d'alpha-1 antitrypsine à l'état stationnaire chez les sujets traités par Respreeza était de 17,7 µM (2,5). Un lavage broncho-alvéolaire a été réalisé dans un sous-groupe de sujets inclus dans cette étude (10 sujets traités par Respreeza). Les mesures des taux d'alpha-1 antitrypsine dans le film alvéolaire (FA) ont montré une augmentation constante après le traitement : taux d'alpha-1 antitrypsine et taux de complexes alpha-1 antitrypsine – NE dans le FA en augmentation par rapport au taux de référence (e par ex. avant administration de Respreeza). Dans tous les échantillons, le taux d'élastase libre était trop faible pour être mesuré. Une fois l'étude RAPID terminée, une analyse des taux médians d'alpha-1 antitrypsine obtenus et du déclin de la densité pulmonaire a été effectuée. Cette analyse a révélé une relation linéaire inverse entre les taux sériques résiduels d'alpha-1 antitrypsine et le déclin annuel de la densité pulmonaire mesurée par TDM, avec ajustement en fonction du volume, chez des sujets recevant une dose intraveineuse de 60 mg/kg de p.c. de Respreeza.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients : Poudre : Chlorure de sodium, Phosphate monosodique monohydraté, Mannitol. Solvant : Eau pour préparations injectables

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

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

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


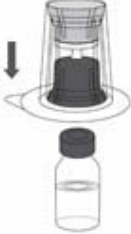



6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'administration : 1 000 mg de poudre Respreeza dans un flacon en verre (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible en plastique. 20 ml d'eau pour préparations injectables dans un flacon en verre (type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle) et d'un opercule en aluminium avec une capsule amovible en plastique. Chaque boîte contient : Un flacon de poudre à usage unique, un flacon de solvant de 20 ml d'eau pour préparations injectables, un dispositif de transfert avec filtre 20/20 (dispositif Mix2Vial).


6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation :

Instructions générales : La reconstitution doit être effectuée conformément aux instructions fournies ci-dessous. Le produit doit être reconstitué, administré et manipulé avec prudence en utilisant une technique aseptique pour préserver la stérilité du produit. Ne pas utiliser les accessoires stériles fournis pour la reconstitution si leur emballage est ouvert ou s'ils sont endommagés. Inspecter la solution reconstituée pour détecter la présence de particules ou une décoloration avant l'administration. La solution reconstituée doit être claire, incolore à légèrement jaunâtre et

exempte de particules visibles. La poudre doit être reconstituée avec 20 ml de solvant (eau pour préparations injectables). La reconstitution totale de la poudre doit être obtenue dans les 5 minutes.

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

<p>1. S'assurer que le flacon de Respreeza et le flacon d'eau pour préparations injectables sont à température ambiante (jusqu'à 25° C).</p>	
<p>2. Retirer la capsule en plastique du flacon d'eau pour préparations injectables.</p>	
<p>3. Nettoyer le bouchon en caoutchouc du flacon d'eau pour préparations injectables avec une solution antiseptique et laisser sécher.</p>	
<p>4. Ouvrir l'emballage du Mix2Vial en retirant l'opercule (Figure 1). Ne pas retirer le dispositif Mix2Vial de l'emballage.</p>	 <p>Figure 1</p>
<p>5. Placer le flacon d'eau pour préparations injectables sur une surface plane et propre et maintenir le flacon fermement. Prendre le dispositif Mix2Vial à travers son emballage et percer verticalement le flacon d'eau pour préparations injectables avec l'extrémité bleue du dispositif Mix2Vial (Figure 2).</p>	 <p>Figure 2</p>
<p>6. Retirer avec précaution l'emballage du dispositif Mix2Vial en tenant les bords et en tirant verticalement vers le haut. S'assurer de retirer uniquement l'emballage et non le dispositif Mix2Vial (Figure 3).</p>	 <p>Figure 3</p>
<p>7. Retirer la capsule en plastique du flacon de Respreeza.</p>	
<p>8. Nettoyer le bouchon en caoutchouc du flacon de Respreeza avec une solution antiseptique et laisser sécher.</p>	
<p>9. Placer le flacon de Respreeza sur une surface plane et rigide. Retourner le flacon d'eau pour préparations injectables avec le dispositif Mix2Vial attaché et percer verticalement le flacon de Respreeza avec l'extrémité transparente du dispositif Mix2Vial (Figure 4). L'eau pour préparations injectables s'écoule automatiquement dans le flacon de Respreeza.</p> <p>REMARQUE: S'assurer que toute l'eau a été transférée dans le flacon de Respreeza.</p>	 <p>Figure 4</p>
<p>10. Procéder comme suit pour retirer l'ensemble dispositif Mix2Vial du flacon de Respreeza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saisir fermement le flacon de Respreeza d'une main, comme illustré à la figure 5. • Avec l'autre main, saisir fermement le flacon d'eau pour préparations injectables et la partie bleue du dispositif Mix2Vial. • Incliner l'ensemble du dispositif Mix2Vial sur le côté jusqu'à ce qu'il se déconnecte du flacon de Respreeza (Figure 5). <p>Jeter le flacon d'eau pour préparations injectables avec l'ensemble du dispositif Mix2Vial.</p>	 <p>Figure 5</p>

<p>11. Remuer doucement le flacon de Respreeza jusqu' à ce que la poudre soit complètement dissoute (Figure 6). NE PAS AGITER. Veiller à ne pas toucher le bouchon en caoutchouc du flacon.</p>	 <p>Figure 6</p>
<p>12. Inspecter visuellement la solution reconstituée. La solution doit être transparente, incolore à légèrement jaunâtre et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser de solutions décolorées, troubles ou contenant des particules.</p>	
<p>13. Si plus d'un flacon de Respreeza est nécessaire pour obtenir la dose requise, répéter les instructions 1 à 11 ci-dessus en utilisant une autre boîte contenant un dispositif Mix2Vial inutilisé.</p> <p>Utiliser un dispositif Mix2Vial séparé et non utilisé, un flacon d'eau pour préparations injectables pour chaque flacon de Respreeza.</p>	
<p>14. Utiliser une technique aseptique pour transférer les solutions reconstituées dans le récipient d'administration (ex. poche de perfusion intraveineuse vide ou flacon en verre; (non fourni) par l'intermédiaire d'une tubulure de perfusion intraveineuse disponible dans le commerce (non fournie)).</p>	

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Straße 76, D-35041 Marburg, Allemagne. **Information médicale, Pharmacovigilance et numéro du centre d'appel d'urgence :** **CSL Behring SA** 7 / 11 Quai André Citroën - Tour Cristal – 75015 Paris. Tel. : 01.53.58.54.00 Fax : 01.53.58.56.83 Mail : infomedfrance@cslbehring.com.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/15/1006/001. Code CIP : 3400955012436. RESPREEZA 1 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

9. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 02/2018

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I. Agréé aux Collectivités. Médicament soumis à prescription hospitalière. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. Inscrit sur la liste de rétrocession avec une prise en charge à 100%. Prix de cession : RESPREEZA 1000 mg : 421,999 euros. RSPC180226

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

CSL Behring s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. Dans ce cadre, nos collaborateurs en charge de la promotion de nos médicaments délivrent une information éthique, favorisant le bon usage et respectueuse des exigences déontologiques, notamment l'organisation de leurs visites, qui suit scrupuleusement vos règles en la matière. Ils respectent les dispositions réglementaires applicables aux avantages offerts et à l'interdiction de remise d'échantillons.

Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale par mail à l'adresse : infomedfrance@cslbehring.com.

CSL Behring a l'obligation de rendre publiques les conventions conclues avec les professionnels de santé, les étudiants et les associations les représentant, ainsi que tous les avantages d'un montant minimal de dix euros TTC sur www.transparence.sante.gouv.fr.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par CSL Behring destiné à la gestion et au suivi de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, la conduite d'enquêtes, ainsi que le respect du dispositif « anti-cadeaux » et la transparence des liens. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement de vos données, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès : dataprotection@cslbehring.com ou 7-11 quai André Citroën 75015 Paris.

Pour une information complète sur les modalités de traitement de vos données (destinataires, transferts hors UE, durée de conservation, etc.) :

