

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prolastina 1000 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 hetteglass inneholder: 1000 mg alfa₁-proteinasehemmer, human.

1 ml bruksferdig oppløsning inneholder 25 mg alfa₁-proteinasehemmer (human).

Produsert av plasma fra humane donorer.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Prolastina inneholder 2,76 mg natrium per ml rekonstituert oppløsning (120 mmol/liter).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til beige.

Væske: Klar til fargeløs oppløsning.

Rekonstituert oppløsning er klar til opaliserende med fargeløs til svakt gulgrønn farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Prolastina er indisert for langvarig substitusjonsbehandling hos personer med dokumentert alvorlig alfa₁-proteinasehemmermangel (f.eks. genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) og PiSZ). Pasienter skal få optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom (f.eks. lavere forsert ekspirasjonsvolum per første sekund (FEV1) enn forventet, nedsatt gangevne eller økt antall eksaserbasjoner), vurdert av helsepersonell med erfaring fra behandling av alfa₁-proteinasehemmermangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Leger med erfaring med kronisk obstruktiv lungesykdom bør starte behandlingen og overvåke de første infusjonene. Påfølgende infusjoner kan administreres av helsepersonell (se pkt. 4.4.).

Varigheten av behandlingen bestemmes av behandlende lege. Det er ingen spesiell begrensning med hensyn til varighet av behandlingen.

Dosering

Voksne inkludert eldre

Med mindre noe annet er forskrevet er en ukentlig dose av 60 mg virkestoff pr kg kroppsvekt gitt som en kortvarig infusjon, (tilsvarende 180 ml bruksferdig infusjonsvæske inneholdende 25 mg/ml alfa₁-proteinasehemmer (human) for en pasient som veier 75 kg) vanligvis tilstrekkelig for å beholde alfa₁-proteinasehemmernivået i serum konstant over 80 mg/dl, som tilsvarer lungenivåer på 1,3 µM. Dette serum- og slimhinnenivået vurderes teoretisk å beskytte mot ytterligere forverring av lungeemfysem.

Pediatrisk populasjon

Det er ingen erfaring fra bruk av Prolastina hos barn og ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Prolastina bør kun administreres ved intravenøs infusjon etter rekonstituering. Pulveret skal løses opp i oppløsningsvæsken (40 ml vann til injeksjonsvæsker) som beskrevet under pkt. 6.6 og administreres ved hjelp av et passende infusjonssett (ikke inkludert). Bruksferdig oppløsning skal brukes innen 3 timer etter tilberedning.

Infusjonshastigheten bør ikke overskride 0,08 ml/kg kroppsvekt pr. minutt (tilsvarende 6 ml pr. minutt hos en pasient som veier 75 kg). Infusjonshastigheten kan justeres basert på pasienttolerabilitet.

4.3 Kontraindikasjoner

Prolastina skal ikke brukes hos pasienter med

- selektiv IgA-mangel med påvist antistoff mot IgA, da allergiske reaksjoner og til og med anafylaktisk sjokk kan forekomme i slike tilfeller,
- kjent overfølsomhet overfor alfa₁-proteinasehemmer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se også pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Den anbefalte infusjonshastigheten beskrevet i pkt. 4.2 bør følges. Hvis det oppstår reaksjoner som kan være relatert til administreringen av Prolastina, bør infusjonshastigheten reduseres eller administreringen stoppes, avhengig av den kliniske tilstanden til pasienten.

Da Prolastina kan gi forbigående økning i blodvolum, er spesiell forsiktighet påkrevet hos pasienter med alvorlig hjertesvikt og pasienter med risiko for sirkulatorisk overbelastning.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme i sjeldne tilfeller, inkludert hos pasienter som har tolerert tidligere behandling med human alfa₁-proteinasehemmer. I tilfelle av en alvorlig overfølsomhetsreaksjon (med blodtrykksfall til <90 mm Hg, dyspné eller til og med anafylaktisk sjokk) bør Prolastina seponeres umiddelbart og passende behandling initieres, samt om nødvendig behandling av sjokk.

Hjemmebehandling

Det finnes begrensede data om bruk av Prolastina ved hjemmebehandling.

Mulig risiko forbundet med hjemmebehandling er relatert til håndtering og administrering av legemidlet, i tillegg til håndtering av bivirkninger. Pasientene bør i alle tilfeller informeres om tegn på overfølsomhetsreaksjoner.

Avgjørelsen om hvorvidt en pasient er egnet for hjemmebehandling tas av behandlende lege, som skal påse at det gis passende opplæring (for eksempel med hensyn til rekonstituering, bruk av Mix2Vial overføringssett, montering av infusjonssett, infusjonsteknikker, utfylling av en behandlingsdagbok, identifisering av bivirkninger og tiltak som må igangsettes hvis slike reaksjoner oppstår) og at bruken gjennomgås regelmessig.

Overførbare agens

Standard tiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruken av legemidler produsert av blod fra mennesker eller plasma, inkluderer seleksjon av donorer, testing av individuelle donasjoner og pooler av plasma for spesifikke markører for infeksjon, og innføring av effektive produksjonstrinn for inaktivering/fjerning av virus. Muligheten for overføring av infeksjøs agens ved bruk av legemidler

produsert av humant blod eller plasma kan imidlertid ikke fullstendig utelukkes. Dette gjelder også for ukjente eller nye virus og patogener.

Tiltakene anses effektive for innkapslede virus som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B virus (HBV) og hepatitt C virus (HCV). Tiltakene kan ha begrenset verdi mot ikke-innkapslede virus som hepatitt A virus (HAV) og parvovirus B19.

Infeksjoner med parvovirus B19 kan gi skadelige følger hos gravide kvinner (infeksjoner hos fosteret) og hos pasienter med immunsvikt eller økt erytropoese (f.eks. hemolytisk anemi).

Egnet vaksinasjon (hepatitt A og B) bør vurderes hos pasienter som behandles regelmessig eller gjentatte ganger med proteinasehemmere fra plasma fra mennesker.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Røyking

Røykere kan ikke nektes behandling med Prolastina, men fordi effekten av Prolastina kan bli redusert pga. tobakksrøyk i lungene, anbefales røykeslutt på det sterkeste.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 110,4 mg (4,8 mmol) natrium per hetteglass. For en pasient som veier 75 kg tilsvarer dette 24,84 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som står på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ingen kjente interaksjoner mellom Prolastina og andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet for Prolastina. Dyrestudier er ikke utført. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Det er ikke kjent om alfa₁-proteinasehemmer utskilles i morsmelk. Utskillelse av alfa₁-proteinasehemmer i melk er ikke undersøkt hos dyr. Det bør tas en beslutning om å fortsette/avbryte amming eller behandling med Prolastina, hvor det tas hensyn til barnets nytte av amming og morens nytte av Prolastinabehandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Prolastina har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Behandling med Prolastina kan resultere i kjente reaksjoner som feber, influensalignende symptomer, dyspné, urtikaria, kvalme osv.

Som ved all behandling med proteiner, kan imidlertid mindre vanlige og sjeldne immunologiske reaksjoner forekomme, også hos pasienter som ikke har vist overfølsomhets- eller allergiske

reaksjoner ved tidligere administrering. Dette vil inkludere allergiske reaksjoner som urtikaria eller dyspné, svært sjelden anafylaksi (se pkt. 4.4).

Symptomer av mulig immunologisk opprinnelse bør utredes før pasientene på nytt settes på behandling.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA-systemets organklassifisering (SOC og Preferred Term (PT) Level).

Frekvens har vært vurdert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger er sett under behandling med Prolastina:

Organklasser	Mindre vanlige >0,1 % til <1 %	Sjeldne >0,01 % til <0,1 %	Svært sjeldne <0,01 %
Forstyrrelser i immunsystemet	Urtikaria	Overfølsomhetsreaksjoner	Anafylaktisk sjokk
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet/ørhet, hodepine		
Hjertesykdommer		Takykardi	
Karsykdommer		Hypotensjon, hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné		
Hud- og underhudssykdommer	Utslett		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Leddsmerter/artralgi	Ryggsmerter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Frysninger, feber, influensalignende symptomer, brystmerter		

For informasjon om viral sikkerhet, se pkt 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Konsekvensene av overdosering er ikke kjent.

I tilfelle overdose bør pasienten følges nøye for opptreden av bivirkninger, og støttetiltak bør være tilgjengelige hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Proteinasehemmere.
ATC-kode: B02AB02

Alfa₁-proteinasehemmer er en naturlig bestanddel i humant blod som hemmer aktiviteten til flere enzymer, deriblant nøytrofil elastase. Alfa₁-proteinasehemmer har en molekylvekt på 51 kDa og tilhører familien av serinproteasehemmere.

Det antas at patogenesen til emfysem ved alfa₁-proteinasehemmermangel kan tilskrives en kronisk biokjemisk ubalanse mellom elastase og alfa₁-proteinasehemmer. Elastase, som syntetiseres av pro-inflammatoriske celler i nedre luftveier, er i stand til å bryte ned elastisk vev. En av de viktigste hemmerne av elastase er alfa₁-proteinasehemmer, som mangler ved arvelig alfa₁-proteinasehemmermangel. Som et resultat forblir alveolestrukturer ubeskyttet mot elastase som frisettes fra nøytrofiler i nedre luftveier og som de derfor er kronisk utsatt for. Dette fører til progressiv nedbrytning av elastisk vev, og når alfa₁-proteinasenivået i serum faller under 80 mg/dl er dette forbundet med økt risiko for utvikling av emfysem. I to kontrollerte observasjonsregistre er den mest signifikante hemmingen av reduksjon av FEV₁-hastighet observert hos pasienter med FEV₁ på 35 til 60 % av predikert verdi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrering er praktisk talt 100 % av alfa₁-proteinasehemmerdosen umiddelbart tilgjengelig i blodbanen. Gjennomsnittlig gjenfinning *in vivo* er 4,2 mg/dl pr kg kroppsvekt. Halveringstiden er ca. 4,5 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Virkestoffet i Prolastina, alfa₁-proteinasehemmer, stammer fra humant plasma og oppfører seg som en endogen plasmabestanddel. Administrering av en enkeltdose Prolastina til ulike dyrearter, samt administrering av daglige doser fem påfølgende dager til kaniner, viste ingen tegn til toksiske effekter. Ytterligere prekliniske studier med gjentatt dosering (kronisk toksisitet, karsinogenitet, reproduksjonstoksitet) er ikke utført. Disse studiene lar seg ikke gjennomføre i tradisjonelle dyremodeller, da antistoff forventes dannet som et resultat av administrering av heterologe humane proteiner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Pulver:
Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfat
Oppløsningsvæske:
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Prolastina skal ikke blandes med andre legemidler eller andre infusjonsvæsker, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3år.
Den bruksferdige oppløsningen skal brukes innen 3 timer etter tilberedning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses. Etter tilberedning skal infusjonsvæsken ikke oppbevares i kjøleskap.

Ubrukt oppløsning skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver:

Hetteglass, type I glass, med klorbutyl gummipropp og aluminiumshette.

Oppløsningsvæske:

Hetteglass, type I glass, med klorbutyl gummipropp og aluminiumshette.

Pakningsstørrelser:

Enkeltpakning med Prolastina 1000 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning inneholder:

1 hetteglass med pulver (1000 mg alfa₁-proteinasehemmer, human),

1 hetteglass med oppløsningsvæske (40 ml vann til injeksjonsvæsker),

1 Mix2Vial overføringssett til rekonstituering.

Bundle-pakning inneholder:

4 enkeltpakninger med Prolastina 1000 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

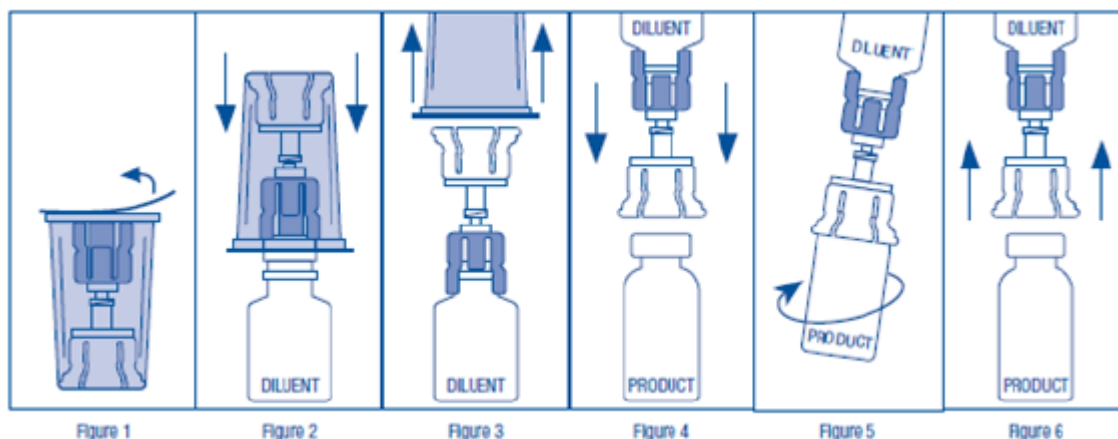
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret skal blandes med og løses opp i innholdet av hetteglasset med 40 ml vann til injeksjonsvæsker som beskrevet under. Den bruksferdige oppløsningen synes klar til opaliserende og fargeløs til svakt gulgrønn farge. Fullkommen rekonstituering bør oppnås i løpet av 5 minutter.

Tilberedning av bruksferdig infusjonsvæske, oppløsning

1. Bruk aseptisk teknikk (rent og desinfisert) for å opprettholde sterilitet. Utfør rekonstitueringsprosedyren på en plan arbeidsflate.
2. Sørg for at begge hetteglassene, Prolastina og oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker) har romtemperatur (20-25 °C).
3. Ta aluminiumshetten av Prolastina hetteglasset og rengjør toppen av gummiproppen med en alkoholserviett. La gummiproppen tørke.
4. Gjenta dette trinnet for hetteglasset med vann til injeksjonsvæsker.
5. Åpne den sterile pakningen med Mix2Vial ved å åpne dekkpapiret (**Figur 1**). Ta ikke settet ut av pakningen.
6. Plasser hetteglasset med oppløsningsvæsken rett opp og ned på en rett overflate. Hold oppløsningsvæsken godt, trykk den blå enden av Mix2Vial rett ned inntil nålen penetrerer proppen (**Figur 2**).
7. Fjern den klare ytterpakningen fra Mix2Vial og kast den (**Figur 3**).
8. Plasser Prolastina hetteglasset rett opp og ned på en rett flate og snu oppløsningshetteglasset med Mix2Vial montert på.
9. Mens Prolastina hetteglasset holdes trygt på et flatt underlag, trykk den klare enden av Mix2Vial settet rett ned inntil nålen penetrerer gummiproppen (**Figur 4**). Oppløsningsvæsken vil automatisk overføres til Prolastina hetteglasset av vakuemet inni den.
NB: Dersom Mix2Vial kobles til skrått, kan vakuemet forsvinne fra produktetegglasset og oppløsningsvæsken vil ikke overføres til produktglasset. Dersom vakuemet blir borte, bruk en steril sprøyte og nål til å overføre det sterile vannet fra oppløsningsglasset og injiser det inn i Prolastina hetteglasset, styr væskestrømmen mot veggen på hetteglasset.
10. Med oppløsningsvæsken og Prolastina hetteglasset sammenkoblet med Mix2Vial, blande forsiktig (**Figur 5**) inntil pulveret er helt oppløst. Ikke rist for å unngå skumming. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar. Bruk den ikke dersom det kan sees partikler eller misfarging.

11. Da mer enn ett hetteglass av produkt kan være nødvendig for å få tilstrekkelig dose, gjenta instruksjonene over med ytterligere en pakning som inneholder en ny Mix2Vial. Bruk ikke Mix2Vial om igjen.
12. Fjern Mix2Vial'en (**Figur 6**) og fortsett med administrering av produktet med aseptisk teknikk.



Kun klare oppløsninger skal brukes. Den bruksferdige oppløsningen skal alltid brukes innen 3 timer etter tilberedning. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Straße 22
60528 Frankfurt
Tyskland
Tel.: +49 69/660 593 100
E-post: info.germany@grifols.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3837

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.06.2008
Dato for siste fornyelse: 21.03.2021

10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2022