

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prolastina 4000 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Prolastina 5000 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Prolastina 4000 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten:

Yksi injektioampulli sisältää noin 4000 mg funktionaalista ihmisen alfa₁-proteinaasin estäjää*.

Kun liuos on saatettu käyttövalmiiksi lisäämällä 160 ml liuotinta, liuos sisältää noin 25 mg/ml ihmisen alfa₁-proteinaasin estäjää.

Prolastina 5000 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten:

Yksi injektioampulli sisältää noin 5000 mg funktionaalista ihmisen alfa₁-proteinaasin estäjää*.

Kun liuos on saatettu käyttövalmiiksi lisäämällä 200 ml liuotinta, liuos sisältää noin 25 mg/ml ihmisen alfa₁-proteinaasin estäjää.

*Tuotettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Prolastina sisältää 2,76 mg natriumia per ml käyttövalmistusta liuosta (120 mmol/l).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine tai mureneva massa: valkoinen tai vaaleankeltainen tai vaaleanruskea kuiva-aine

Liuotin: kirkas väritön liuos

Käyttövalmis liuos on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön, vaaleanvihreä, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pitkäkestoinen korvaushoito potilailla, joilla on dokumentoitu vaikea alfa₁-proteinaasineestäjän puutos (esim genotyypit PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) ja PiSZ). Potilaiden lääkkeellisen ja ei-lääkkeellisen hoidon pitää olla optimaalinen, ja on oltava näyttöä etenevästä keuhkosairaudesta (esim. odotettua matalampi uloshengityksen sekunttilavuus (FEV1), heikentynyt kävelykyky tai lisääntynyt pahenemisvaiheiden määrä), jonka on arvioinut terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta alfa₁-proteinaasineestäjän puutoksen hoidosta.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkärin, jolla on kokemusta kroonisista obstruktiivisista keuhkosairauksista, on aloitettava hoito ja valvottava ensimmäisiä infuusiokertoja. Myöhemmät infuusiot voi antaa terveydenhuollon ammattilainen (ks. kohta 4.4).

Hoidon kestosta päättää hoitava lääkäri. Hoidon kestoa koskevia spesifisiä rajoituksia ei ole.

Annostus

Aikuiset, myös iäkkäät potilaat

Yleensä riittää 60 mg vaikuttavaa ainetta painokiloa kohti (vastaa 75 kg painavalla potilaalla 180 ml:aa käyttövalmista infuusionestettä, joka sisältää 25 mg/ml ihmisen alfa₁-proteinaasin estäjää) kerran viikossa lyhytkestoisena infuusiona, jotta seerumin alfa₁-proteinaasin estäjäpitoisuus pysyy jatkuvasti tasolla > 80 mg/dl, joka vastaa keuhkoissa pitoisuutta 1,3 mikrom. Tämän katsotaan olevan pienin keuhkoemfyseeman pahenemista estävä seerumin alfa₁-proteinaasin estäjäpitoisuus.

Pediatriset potilaat

Prolastina-valmisteen antamisesta alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei ole kokemusta.

Antotapa

Prolastina-valmisteen saa antaa ainoastaan infuusiona laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Kuiva-aine liuotetaan pakkauksessa mukana olevaan liuottimeen (injektioneesteisiin käytettävä vesi) kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti ja annetaan sopivalla nesteensiirtolaitteella (ei mukana pakkauksessa).

Liuos on käytettävä 3 tunnin sisällä käyttövalmiiksi saattamisesta.

Infuusionopeus ei saa olla yli 0,08 ml/painokilo/min (vastaa 75 kg painavalla potilaalla infuusionopeutta 6 ml/min). Tätä infuusionopeutta voidaan säätää potilaan sietokyvyn mukaisesti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Prolastina-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on

- selektiivinen IgA-puutos ja IgA-vasta-aineita, koska tällöin voi kehittyä allergisia reaktioita ja jopa anafylaktinen sokki
- tiedossa oleva yliherkkyys alfa₁-proteinaasin estäjille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohdassa 4.2 annettua suositeltua infuusionopeutta on noudatettava. Jos ilmenee mikään reaktio, joka saattaisi liittyä Prolastina-valmisteen antoon, infuusionopeutta on pienennettävä tai anto on keskeytettävä, potilaan voinnin mukaisesti.

Prolastina voi aiheuttaa ohimenevän verivolyymin nousun, joten erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, mikäli potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai verenkiertoelimistön ylikuormituksen riski.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita voi harvoin ilmetä myös niillä potilailla, jotka ovat sietäneet aikaisempaa hoitoa ihmisen alfa₁-proteinaasinestäjällä. Jos potilaalle kehittyy vaikea yliherkkyysreaktio (verenpaineen lasku tasolle < 90 mmHg, hengenahdistus tai jopa anafylaktinen sokki), Prolastina-hoito on keskeytettävä välittömästi, ja asianmukainen hoito (tarvittaessa myös sokin hoito) on aloitettava.

Kotihoito

On vain vähän tietoa Prolastina-valmisteiden käytöstä kotihoidossa.

Mahdolliset kotihoitoon liittyvät riskit liittyvät lääkevalmisteiden käsittelyyn ja antoon sekä haittavaikutusten hoitoon. Potilaille on kerrottava yliherkkyyksireaktioiden oireista.

Päätöksen siitä, sopiiko potilas kotihoitoon, tekee hoitava lääkäri, jonka on varmistettava asianmukainen koulutus (esim. koskien käyttövalmiiksi saattamista, siirtolaitteen käyttöä, i.v.-letkujen kokoamista, infuusiotekniikoita, hoitopäiväkirjan pitämistä, haittavaikutusten tunnistamista ja tällaisissa tapauksissa suoritettavista toimenpiteistä) ja että valmisteiden käyttöä arvioidaan säännöllisin väliajoin.

Tartunnanaiheuttajat

Ihmisen veri- tai plasmaperäisten lääkevalmisteiden aiheuttamat infektiot pyritään torjumaan tavanomaisin keinoin, joita ovat luovuttajien valinta, luovutettujen veriyksiköiden ja plasmapoolien testaus spesifisten infektiomerkkien suhteen, sekä tehokkaiden virusten inaktivointi/poistomenetelmien käyttö valmistusprosessin aikana. Taudinaiheuttajien siirtymismahdollisuutta ei kuitenkaan pystytä täysin sulkemaan pois käytettäessä ihmisen veri- tai plasmaperäisiä lääkevalmisteita. Tämä koskee myös toistaiseksi tuntemattomia ja uusia viruksia ja taudinaiheuttajia.

Käytössä olevien toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten ihmisen immuunikatovirus (HIV), hepatiitti B -virus (HBV) ja hepatiitti C -virus (HCV). Virusten inaktivointi/poistomenetelmien teho vaipattomiin viruksiin, kuten hepatiitti A -virus (HAV) ja parvovirus B19, saattaa olla rajallinen.

Parvovirus B19 -infektio voi olla vakava raskausaikana (sikiö voi saada infektion) ja jos potilaalla on immuunivajavuustila tai kiihtynyt erytropoiesi (esim. hemolyyttinen anemia).

Potilaat, jotka saavat ihmisen plasmasta valmistettuja proteinaasien estäjiä säännöllisesti tai toistuvasti, tulee rokottaa näitä taudinaiheuttajia vastaan (A- ja B-hepatiitti).

Jäljitettävyys

Potilaan nimi ja valmisteiden eränumero tulee aina dokumentoida selkeästi Prolastina-valmisteiden annon yhteydessä, jotta voidaan tarvittaessa selvittää, mitä valmiste-erää potilas on saanut.

Tupakointi

Prolastina-hoitoa ei voida kieltää tupakoitsijoilta. Koska kuitenkin tupakan savu keuhkoissa huonontaa Prolastinan tehoa, tupakoinnin lopettamista suositellaan.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 441,6 mg (19,2 mmol) natriumia per 4000 mg:n injektio-pullo ja 552,0 mg (24 mmol) natriumia per 5000 mg:n injektio-pullo. Potilaalla, joka painaa 75 kg, suositusannoksen natriummäärä vastaa 24,84 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Prolastina-valmisteella ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmisteiden käytöstä raskauden aikana ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia eikä eläinkokeita. Siksi Prolastina-valmisteiden antoa raskaana oleville naisille tulee harkita huolellisesti.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö alfa₁-proteinaasin estäjä rintamaitoon. Alfa₁-proteinaasin estäjän eritystä rintamaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Imetyksen hyöty lapselle ja Prolastina-lääkityksen hyöty äidille tulisi ottaa huomioon, kun tehdään päätöstä imetyksen tai Prolastina-lääkityksen jatkamisesta tai keskeyttämisestä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Prolastina-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Prolastina-hoito saattaa aiheuttaa tunnettuja reaktioita, kuten kuumetta, flunssankaltaisia oireita, hengenahdistusta, nokkosihottumaa, pahoinvointia, ym.

Kuitenkin melko harvinaisia tai harvinaisia immunologisia reaktioita saattaa ilmetä, kuten muidenkin proteiinihoitojen kanssa, silloinkin kun potilaalla ei ole ilmennyt yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita aikaisempien antojen suhteen. Tämä käsittää allergiset reaktiot, kuten nokkosihottuma tai hengenahdistus, hyvin harvoin anafylaksia (ks. kohta 4.4).

Oireet, jotka ovat mahdollisesti immunologista alkuperää, tulisi arvioida ennen kuin potilaat uudelleen altistuvat hoidolle.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset esitetään alla olevassa taulukossa MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti (elinjärjestelmäluokitus ja suositeltu termi).

Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu Prolastina-hoidon aikana:

Elinjärjestelmä	Melko harvinaiset $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$	Hyvin harvinaiset $< 1/10\ 000$
Immuunijärjestelmä	Nokkosihottuma	Yliherkkyysoireet	Anafylaktinen sokki
Hermosto	Huimaus / pyöritys, päänsärky		
Sydän		Takykardia	
Verisuonisto		Hypotensio Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus		
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu/ nivelsärky	Selkäkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Vilunväreet, kuume, flunssankaltaiset oireet, rintakipu		

Tietoa virusturvallisuudesta, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen seurauksia ei tunneta.

Yliannostustapauksissa potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta, ja tukihoitoa tulee antaa tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Proteinaasin estäjät, ATC-koodi: B02AB02

Alfa₁-proteinaasin estäjä on ihmisen veren normaali aineosa, joka estää useiden entsyymien, mm. neutrofiilielastaasin, toimintaa. Alfa₁-proteinaasin estäjän molekyylipaino on 51 kDa, ja se kuuluu seriiniproteaasin estäjien ryhmään.

Tällä hetkellä oletetaan, että emfyseeman patogeneesi alfa₁-proteinaasin estäjän puutostilassa johtuu kroonisesta biokemiallisesta epätasapainosta elastaasin ja alfa₁-proteinaasin estäjän välillä. Elastaasia muodostuu alahengitysteiden proinflammatorisissa soluissa, ja se pystyy hajottamaan kimmokudosta. Alfa₁-proteinaasin estäjä on yksi tärkeimmistä elastaasin estäjistä, mutta perinnöllisessä alfa₁-proteinaasin estäjän puutoksessa sitä ei ole. Tällöin keuhkorakkulat ovat suojattomia alahengitysteiden neutrofiileista vapautuvaa elastaasia vastaan ja altistuvat sille kroonisesti.

Tämä johtaa kimmokudoksen etenevään hajoamiseen ja jos seerumin alfa₁-antitrypsiinin pitoisuus laskee alle 80 mg/dl, liittyy tilaan suurentunut emfyseeman kehittymisen riski.

Kahden kontrolloidun tutkimuksen mukaan uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV₁) aleneminen hidastui merkittävimmin potilailla, joiden FEV₁-arvo on ollut 35–60 % normaaliarvosta.

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimoon annon jälkeen käytännöllisesti katsoen 100 % verenkierrossa olevasta alfa₁-proteinaasin estäjäannoksesta on heti käytössä. Keskimääräinen saanti *in vivo* on 4,2 mg/dl painokiloa kohti. Puoliintumisaika *in vivo* on noin 4,5 vuorokautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prolastina-valmisteen vaikuttava aine alfa₁-proteinaasin estäjä on peräisin ihmisen plasmasta ja käyttäytyy endogeenisten plasman aineosien tavoin. Merkkejä toksisista vaikutuksista ei todettu, kun useille koe-eläinlajeille annettiin kerta-annos Prolastina-valmistetta. Merkkejä toksisista vaikutuksista ei havaittu myöskään, kun Prolastinaa annettiin kaneille kerta-annos viitenä päivänä peräkkäin. Muita prekliinisiä tutkimuksia, joissa lääkevalmistetta annetaan toistuvasti (krooninen toksisuus, karsinogeenisuus, lisääntymistoksisuus) ei tehty. Näitä tutkimuksia ei voida tehdä tavanomaisilla eläinmalleilla, koska vasta-aineiden oletetaan muodostuvan ihmisen heterologisten proteiinien annon seurauksena.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine: natriumkloridi, natriumdivetyfosfaatti

Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, Prolastina-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden eikä muiden infuusionesteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmis liuos tulee aina käyttää 3 tunnin sisällä käyttövalmiiksi saattamisesta.

Käyttövalmista infuusioliuosta ei saa säilyttää jääkaapissa. Käyttämätön liuos on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kuiva-aine:

Injektiopullo tyyppin II lasia, jossa on klooributyylimikmitulppa ja alumiinikorkki.

Liuotin:

Injektiopullo tyyppin II lasia, jossa on bromobutyylimikmitulppa ja alumiinikorkki.

Pakkauskoot:

Kertapakkaukset:

Prolastina 4000 mg infuusiokuiva-ainetta ja liuotinta, liuosta varten, sisältää:

yhden kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon (4000 mg funktionaalista ihmisen alfa₁-proteinaasin estäjää)

yhden liuotinta sisältävän injektiopullon (160 ml injektionesteisiin käytettävää vettä)

yhden siirtolaitteen käyttökuntoon saattamista varten.

Prolastina 5000 mg infuusiokuiva-ainetta ja liuotinta, liuosta varten, sisältää:

yhden kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon (5000 mg funktionaalista ihmisen alfa₁-proteinaasin estäjää)

yhden liuotinta sisältävän injektiopullon (200 ml injektionesteisiin käytettävää vettä)

yhden siirtolaitteen käyttökuntoon saattamista varten.

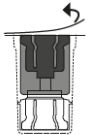
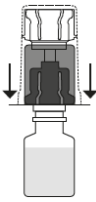
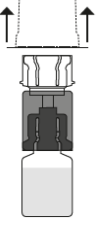
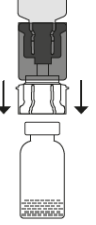
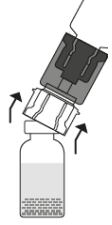
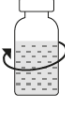
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aine liuotetaan pakkauksessa mukana olevaan, injektiopullon sisältämään injektionesteisiin käytettävään veteen seuraavien ohjeiden mukaisesti. Käyttövalmis liuos on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön, vaaleanvihreä, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea liuos. Liuoksen pitäisi sekoittua käyttövalmiiksi 15 minuutin kuluessa.

Infuusionesteen käyttövalmiiksi saattaminen:

1. Noudata aseptista tekniikkaa (puhdas ja sanitoitu), jotta tuote pysyy steriilinä. Käytä käyttökuntoon saattamisessa tasaista työskentelyalustaa.
2. Varmista, että Prolastina-injektiopullot (kuiva-aine) ja liuotin (steriili injektionesteisiin käytettävä vesi) ovat huoneenlämpöisiä (20–25 °C).
3. Poista Prolastina-injektiopullosta ja liuotinta sisältävästä injeksiopullosta suojakorkki, ja puhdista injeksiopullon kaulan reunukset ja tulpat desinfiointipyhkeellä. Anna kumitulppien kuivua.

<p>4. Avaa steriili siirtolaittepakkaus vetämällä kansi pois. Älä poista siirtolaitetta pakkauksesta.</p> 	<p>5. Aseta liuottimen sisältävä injeksiopullo pystyyn tasaiselle alustalle ja ota injeksiopullosta tukeva ote. Älä poista siirtolaitetta ulkopakkauksesta. Paina siirtolaitteen sinistä päätä suoraan alaspäin, kunnes piikki lävistää tulpan ja napsahtaa. Vältä kiertämistä.</p> 	<p>6. Poista siirtolaitteesta kirkas ulkopakkaus ja hävitä se.</p> 
<p>7. Aseta Prolastina-injektiopullo pystyyn alustalle. Käännä liuottimen sisältävä injeksiopullo ja siihen kiinnitetty siirtolaite ylösalaisin 180°. Paina siirtolaitteen kirkasta/valkoista päätä suoraan alaspäin – kiertämättä – kunnes piikki lävistää tulpan ja napsahtaa.</p> 	<p>8. Injektiopullon tyhjiö vetää liuottimen siihen automaattisesti. Odota että kaikki liuos siirtyy injeksiopulloon. Irrota siirtolaite siihen liitetystä liuottimen sisältävästä injeksiopullosta noin 45° kulmassa.</p> 	<p>9. Pyörittele Prolastina-injektiopulloa kevyesti, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Älä ravista vaahdonmuodostuksen välttämiseksi. Älä koske kumitulppaan. Anna valmiste aseptista tekniikkaa noudattaen.</p> 

10. Jos tarvittavaan annokseen on käytettävä useampi kuin yksi injeksiopullo, noudata edellä annettuja ohjeita myös muiden pakkausten ja uuden siirtolaitteen yhteydessä. Älä käytä siirtolaitetta uudelleen.

Vain kirkasta tai hieman opalisovaa, väritöntä, vaaleanvihreää, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää. Liuos on käytettävä 3 tunnin sisällä käyttövalmiiksi saattamisesta. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Straße 22
60528 Frankfurt
Saksa
Puh: +49 69/660 593 100
Sähköposti: info.germany@grifols.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

4000 mg: 41968
5000 mg: 41969

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<[täytetään kansallisesti]>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivuilla <http://www.fimea.fi>.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prolastina 4000 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Prolastina 5000 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Prolastina 4000 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning:

1 injektionsflaska med pulver innehåller ca 4000 mg alfa₁-proteinashämmare, human*.

Efter beredning med 160 ml lösningsmedel, innehåller lösningen ca 25 mg/ml alfa₁-proteinashämmare (human).

Prolastina 5000 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning:

1 injektionsflaska med pulver innehåller ca 5000 mg alfa₁-proteinashämmare, human*.

Efter beredning med 200 ml lösningsmedel, innehåller lösningen ca 25 mg/ml alfa₁-proteinashämmare (human).

*Tillverkat från human plasma från donatorer.

Hjälpämnen med känd effekt:

Prolastina innehåller 2,76 mg natrium per ml färdigberedd lösning (120 mmol/l).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Pulver eller spröd massa: Vitt eller svagt gult eller svagt brunt

Vätska: Klar färglös lösning

Den färdigberedda lösningen är klar till svagt opaliserande, färglös, svagt grön, svagt gul eller svagt brun.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Prolastina används vid långtidssubstitutionsterapi hos individer med dokumenterad allvarlig alfa₁-proteinashämmarbrist (t.ex. genotyper PiZZ, PiZ(0), Pi(0,0) och PiSZ). Patienterna ska stå på optimal farmakologisk och icke-farmakologisk behandling och visa tecken på progressiv lungsjukdom (t.ex. lägre forcerad expiratorisk volym per sekund (FEV1) än förväntat, nedsatt gångförmåga eller ökat antal exacerbationer), som utvärderats av sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av alfa₁-proteinashämmarbrist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Läkare med erfarenhet av behandling av patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom ska initiera behandlingen och övervaka de första infusionerna. Efterföljande infusioner kan administreras av annan sjukvårdspersonal, se avsnitt 4.4.

Behandlingstidens längd bestäms av den behandlande läkaren. Det finns ingen specifik tidsbegränsning för behandlingen.

Dosering

Vuxna, inklusive äldre patienter

Om inget annat föreskrivs är en veckodos på 60 mg aktiv substans/kg kroppsvikt (motsvarar 180 ml beredd infusionsvätska, lösning innehållande 25 mg/ml alfa₁-proteinashämmare (human) hos en patient som väger 75 kg), givet som korttidsinfusion, vanligen tillräckligt för att hålla serum alfa₁-proteinashämmarnivån konstant över 80 mg/dl. Detta motsvarar en pulmonell nivå på 1,3 µM. Denna nivå i serum samt lungepitelvätska beräknas vara miniminivå för att skydda mot ytterligare förvärring av lungemfysemet.

Barn och ungdomar

Det finns ingen erfarenhet från behandling av barn och ungdomar under 18 år.

Administreringssätt

Prolastina ska endast administreras genom intravenös infusion efter beredning.

Det torra pulvret måste lösas med det sampackade lösningsmedlet (vatten för injektionsvätskor) enligt beskrivning i avsnitt 6.6. och administreras genom att använda ett passande infusionsset (ej inkluderat).

Läkemedlet ska användas inom tre timmar efter beredning.

Infusionshastigheten ska inte överstiga 0,08 ml/kg kroppsvikt per minut (motsvarar 6 ml per minut hos en patient som väger 75 kg). Infusionshastigheten kan justeras baserat på vad patienten tolererar.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Prolastina ska inte användas hos patienter med:

- selektiv IgA-brist som har antikroppar mot IgA, eftersom allvarliga allergiska reaktioner och även anafylaktisk chock kan uppstå,
- överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet alfa₁-proteinashämmare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se även avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 ska följas. Om någon reaktion uppstår som kan ha samband med Prolastina-administrering, ska infusionshastigheten sänkas eller administreringen avbrytas beroende på patientens kliniska tillstånd.

Eftersom Prolastina kan skapa en övergående blodvolymökning, ska särskild försiktighet iakttas hos patienter med svår hjärtsvikt och hos patienter med risk för cirkulatorisk överbelastning.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner kan inträffa i sällsynta fall, även hos patienter som tolererat tidigare behandling med human alfa₁-proteinashämmare. I händelse av svår överkänslighetsreaktion (med ett blodtrycksfall till <90 mmHg, dyspné, eller till och med anafylaktisk chock), ska Prolastinabehandlingen omedelbart avbrytas och en lämplig terapi, med behandling av chock om nödvändigt, initieras.

Behandling i hemmet

Det finns begränsade data om användning av Prolastina för hembehandling. Möjliga risker i samband med hembehandling har att göra med hantering och administrering av läkemedlet samt hantering av biverkningar. Patienterna ska informeras om tecken på överkänslighetsreaktioner.

Beslut om huruvida en patient lämpar sig för hembehandling ska fattas av den behandlande läkaren, som ska säkerställa att lämplig träning ges (såsom beredning av lösningen, användning av överföringsset för beredning, ihopsättning av infusionsslanger, infusionstekniker, upprätthållande av behandlingsdagbok, identifiering av biverkningar och hantering av dessa om biverkningar uppstår) och att användningen ses över med jämna mellanrum.

Överförbara agens

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunobristvirus (HIV), hepatit B virus (HBV) och hepatit C virus (HCV). Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus som hepatit A och parvovirus B19.

Parvovirus B19-infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t.ex. vid hemolytisk anemi).

Adekvat vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/upprepat behandlas med plasmaderiverade proteinshämmare.

Spårbarhet

Varje gång Prolastina ges till en patient skall produktnamn och satsnummer tydligt dokumenteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

Rökning

Rökare kan inte nekas behandling med Prolastina, men eftersom effekten påverkas negativt av tobaksrök, rekommenderas rökstopp å det starkaste.

Natriuminnehåll

Läkemedlet innehåller ca 441,6 mg (19,2 mmol) natrium per 4000 mg injektionsflaska och 552,0 mg (24 mmol) natrium per 5000 mg injektionsflaska. För en patient som väger 75 kg motsvarar natriuminnehållet i rekommenderad dos 24,84% av WHO:s rekommenderade maximala dagsintag om 2 g natrium för en vuxen. Detta bör beaktas hos patienter som ordinerats en natriumreducerad kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga kända interaktioner mellan Prolastina och andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För Prolastina saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier har inte utförts. Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Det är inte känt om alfa₁-proteinshämmare passerar över i modersmjölk. Utsöndringen av alfa₁-proteinshämmare i mjölk har inte studerats hos djur. Vid beslut om att fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta behandlingen med Prolastina ska man beakta nyttan av amning för barnet och nyttan av Prolastinabehandling för modern.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Prolastina har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Behandling med Prolastina kan ge upphov till kända biverkningar såsom feber, influensaliknande symtom, dyspné, urtikaria, illamående etc. Mindre vanliga eller sällsynta immunologiska biverkningar kan emellertid uppstå liksom vid andra behandlingar med proteinläkemedel, även när patienten inte uppvisat överkänslighet eller allergisk reaktion vid tidigare administrering. Detta innefattar allergiska reaktioner såsom urtikaria eller dyspné, och i mycket sällsynta fall anafylaxi (se avsnitt 4.4). Symtom som kan vara av immunologiskt ursprung ska utvärderas innan ytterligare behandling ges.

Tabell över biverkningar

I tabellen nedan presenteras de biverkningar enligt MedDRA-systemets klassificering av organ (SOC och Preferred Term (PT) Level). Frekvensen har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar har observerats vid Prolastinabehandling:

Organsystem	Mindre vanliga $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$
Immunsystemet	Urtikaria	Överkänslighetsreaktioner	Anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk		
Hjärtat		Takykardi	
Blodkärl		Hypotension, hypertension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné		
Hud och subkutan vävnad	Utslag		
Magtarmkanalen	Illamående		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ledsmärta/artralgi	Ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Frossa, feber, influensaliknande symtom, bröstsmärta		

För information om virussäkerhet se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Följderna av överdosering är inte kända.

Vid överdosering ska patienten observeras noggrant för förekomst av biverkningar och understödande behandlingsåtgärder finnas tillgängliga efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: proteinashämmare, ATC-kod B02AB02

Alfa₁-proteinashämmare är en naturlig beståndsdel i humant blod som hämmar aktiviteten hos flera enzym däribland neutrofilelastas. Alfa₁-proteinashämmare har en molekylvikt på 51 kDa och tillhör familjen serinproteinashämmare.

Patogenesen för emfysemet vid alfa₁-proteinashämmarbrist anses bero på en kronisk biokemisk obalans mellan elastas och alfa₁-proteinashämmare. Elastas, som syntetiseras av proinflammatoriska celler i de nedre luftvägarna, kan bryta ner bindväv. En av de huvudsakliga elastashämmarna är alfa₁-proteinashämmare, vilken saknas vid ärftlig alfa₁-proteinashämmarbrist. Detta resulterar i att den alveolära strukturen är oskyddad mot det elastas som frisätts av neutrofilerna i de nedre luftvägarna, och blir därför kroniskt exponerad för detta. Detta leder till progressiv nedbrytning av bindvävnaden och när serum-alfa₁-antitrypsinnivåerna sjunker under 80 mg/dl är detta förenat med ökad risk för utvecklande av emfysem.

I två kontrollerade, observationella registerstudier har den mest signifikanta minskningen av försämringshastigheten av FEV1 observerats hos patienter med FEV1 på 35 – 60 % (av förväntat).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering är så gott som 100% av alfa₁-proteinashämmardosen omedelbart tillgänglig i patientens blodomlopp. I medeltal är återvinningskvoten för substansen *in vivo* 4,2 mg/dl per kg kroppsvikt.

Halveringstiden *in vivo* är uppskattningsvis 4,5 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den aktiva substansen i Prolastina är alfa₁-proteinashämmare vilken utvinns ur human plasma och beter sig som en endogen plasmabeståndsdel. Administrering av en enkeldos Prolastina till olika djurarter, såväl som administrering av dagliga doser under fem på varandra följande dagar till kaniner, visade inga tecken på toxicitet. Prekliniska studier med upprepad dosering (kronisk toxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter) har ej genomförts. Dessa studier kan inte på ett användbart sätt genomföras i konventionella djurmodeller eftersom antikroppar förväntas bildas som ett resultat av administrering av heterologa humanproteiner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Natriumklorid

Natriumdivätefosfat

Vätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller andra infusionsvätskor.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Den färdigberedda lösningen ska alltid användas inom tre timmar efter beredning.

Färdigberedd infusionsvätska, lösning ska ej förvaras i kylskåp.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver:

Injektionsflaska av typ II-glas med klorobutylgummipropp och aluminiumförsegling.

Vätska:

Injektionsflaska av typ II-glas med bromobutylgummipropp och aluminiumförsegling.

Förpackningsstorlekar:

Enkelförpackningar:

Prolastina 4000 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning innehåller:

En injektionsflaska med pulver (4000 mg alfa₁-proteinashämmare, human),

En injektionsflaska med vätska (160 ml vatten för injektionsvätskor),

Ett överföringset för beredning av lösning.

Prolastina 5000 mg, pulver och vätska till infusionsvätska, lösning innehåller:

En injektionsflaska med pulver (5000 mg alfa₁-proteinashämmare, human),

En injektionsflaska med vätska (200 ml vatten för injektionsvätskor),

Ett överföringset för beredning av lösning.

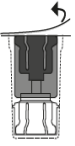
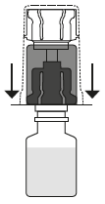
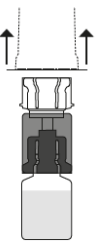
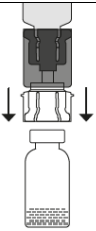
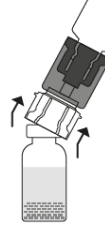
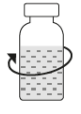
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det torra pulvret ska komma i kontakt med och lösas upp av innehållet i den sampackade injektionsflaskan med vatten för injektionsvätskor, enligt beskrivning nedan. Den färdigberedda lösningen skall vara klar till svagt opaliserande, färglös, svagt grön, svagt gul eller svagt brun. Lösningen bör vara fullständigt upplöst inom 15 minuter.

Beredning av färdig infusionsvätska, lösning:

1. Använd aseptisk (ren och desinficerad) teknik för att säkerställa fortsatt sterilitet. Beredningen av lösningen ska göras på en plan arbetsyta.
2. Säkerställ att injektionsflaskorna med Prolastina (pulver) och lösningsmedel (sterilt vatten för injektionsvätskor) har uppnått rumstemperatur (20-25°C).
3. Ta bort skyddshylsan både från injektionsflaskan med Prolastina och injektionsflaskan med lösningsmedlet och rengör injektionsflaskornas övre kanter och proppar med en alkoholinträinkt tuss. Låt gummipropparna torka.

<p>4. Öppna den sterila förpackningen med överföringssetet genom att helt dra av locket. Ta inte ut överföringssetet ur förpackningen.</p> 	<p>5. Placera injektionsflaskan med vätska upprätt på ett plant underlag och håll den i ett stadigt grepp. Utan att ta bort den yttre förpackningen, tryck den blå delen av överföringssetet rakt ned tills spetsen tränger igenom proppen och fastnar. Unvik att vrida.</p> 	<p>6. Ta bort den yttre genomskinliga förpackningen från överföringssetet och kassera den.</p> 
<p>7. Placera injektionsflaskan med Prolastina pulver upprätt på en arbetsytan. Vänd enheten med överföringssetet och lösningsmedelsflaskan upp och ned 180°. Tryck den genomskinliga/vita delen av överföringssetet rakt ner – utan att vrida – tills spetsen tränger igenom proppen och fastnar.</p> 	<p>8. Vakuumet i injektionsflaskan med Prolastina pulvret, gör att lösningsmedlet överförs automatiskt. Vänta tills allt lösningsmedel helt har förts över. Dra bort överföringssetet med den sammankopplade lösningsmedelsflaskan, genom att vinkla det 45°.</p> 	<p>9. Snurra försiktigt injektionsflaskan med Prolastina pulver tills allt pulver är fullständigt upplöst. Skaka inte för att undvika skumbildning. Rör inte gummiproppen. Administrera preparatet med aseptisk teknik.</p> 

10. Om mer än en injektionsflaska kommer att behövas för att uppnå önskad dos, upprepa instruktionerna ovan med ytterligare en förpackning innehållande ett nytt överföringsset. Återanvänd inte överföringssetet.

Endast klara till svagt opaliserande, färglösa, svagt gröna, svagt gula eller svagt bruna lösningar och utan synbara partiklar ska användas. Den färdigberedda lösningen ska alltid användas inom tre timmar efter beredning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4000 mg: 41968

5000 mg: 41969

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.11.2023

11. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats <http://www.fimea.fi>.