

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prolastina 4000 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning
Prolastina 5000 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Prolastina 4000 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning:

Ett hetteglass inneholder ca. 4000 mg alfa₁-proteinasehemmer, human*.

Etter rekonstituering med 160 ml oppløsningsvæske inneholder oppløsningen ca. 25 mg/ml alfa₁-proteinasehemmer (human).

Prolastina 5000 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning:

Ett hetteglass inneholder ca. 5000 mg alfa₁-proteinasehemmer, human*.

Etter rekonstituering med 200 ml oppløsningsvæske inneholder oppløsningen ca. 25 mg/ml 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 eller sprøtt, fast stoff: Hvitt, lysegult eller lysebrunt.

Væske: Klar fargeløs oppløsning.

Rekonstituert oppløsning er klar til lett opaliserende, fargeløs, lysegrønn, lysegul eller lysebrun.

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 med 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 (vann til injeksjonsvæsker) som følger med i pakningen, 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 per minutt (tilsvarende 6 ml per minutt hos en pasient som veier 75 kg). Infusjonshastigheten kan justeres basert på pasienttolerabilitet.

For instruksjoner om rekonstituering av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Prolastina skal ikke brukes hos pasienter med

- selektiv IgA-mangel med påviste antistoffer 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, kreves spesiell forsiktighet 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 overføringssett for rekonstituering, 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

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruken av legemidler produsert av humant blod eller plasma inkluderer seleksjon av donorer, testing av individuelle donasjoner og pooler av plasma for spesifikke infeksjonsmarkører, 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 kappekledd virus som humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV). Tiltakene kan ha begrenset verdi mot ikke-kappekledd virus som hepatitt A-virus (HAV) og parvovirus B19.

Infeksjon med parvovirus B19 kan være skadelig for gravide kvinner (infeksjoner hos fosteret) og for personer 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 humant plasma.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten skal navn og batchnummer journalføres hver gang Prolastina administreres til en pasient.

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 ca. 441,6 mg (19,2 mmol) natrium per 4000 mg hetteglass og 552,0 mg (24 mmol) natrium per 5000 mg hetteglass.

For en pasient som veier 75 kg tilsvarer natriuminnholdet i den anbefalte dosen 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 av Prolastina under graviditet. 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 Prolastina-behandling.

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 virussikkerhet, 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 forekomst av bivirkninger, og støttetiltak bør være tilgjengelige hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Proteinasehemmere, ATC-kode: B02A B02

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 hastigheten av reduksjon i FEV1 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 antistoffer forventes å bli dannet som et resultat av administrering av heterologe humane proteiner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

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

3 år

Den bruksferdige oppløsningen skal brukes innen 3 timer etter tilberedning.

Etter tilberedning skal infusjonsvæsken ikke oppbevares i kjøleskap. Ubrukt oppløsning skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver:

Hetteglass, type II-glass, med klorbutyl gummipropp og aluminiumshette.

Oppløsningsvæske:

Hetteglass, type II-glass, med klorbutyl gummipropp og aluminiumshette.

Pakningsstørrelser:

Enkeltpakninger:

Prolastina 4000 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning inneholder:

- 1 hetteglass med pulver (4000 mg alfa₁-proteinasehemmer, human),
- 1 hetteglass med oppløsningsvæske (160 ml vann til injeksjonsvæsker),
- 1 overføringssett til rekonstituering.

Prolastina 5000 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning inneholder:

- 1 hetteglass med pulver (5000 mg alfa₁-proteinasehemmer, human),
- 1 hetteglass med oppløsningsvæske (200 ml vann til injeksjonsvæsker),
- 1 overføringssett til rekonstituering.

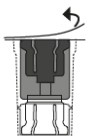
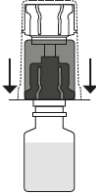
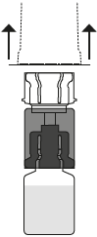
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

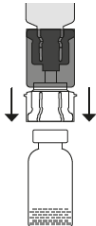
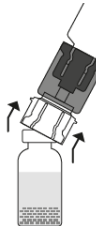
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret skal blandes med og løses opp som beskrevet under, i innholdet av hetteglasset med vann til injeksjonsvæsker som følger med i pakningen. Den bruksferdige oppløsningen er klar til lett opaliserende, fargeløs, lysegrønn, lysegul eller lysebrun. Fullstendig rekonstituering bør oppnås i løpet av 15 minutter.

Tilberedning av bruksferdig infusjonsvæske, oppløsning

1. Bruk aseptisk teknikk (rent og desinfisert) for å opprettholde sterilitet. Utfør rekonstitueringen på en plan arbeidsflate.
2. Sørg for at hetteglassene med Prolastina pulver og oppløsningsvæske (sterilt vann til injeksjonsvæsker) har romtemperatur (20-25 °C).
3. Ta beskyttelseshetten av både hetteglasset med Prolastina pulver og hetteglasset med oppløsningsvæsken, og rengjør den øverste kanten på hetteglassene samt gummiproppene med en alkoholserviett. La gummiproppene tørke.

4. Åpne den sterile pakningen med overføringssettet ved å trekke av hele dekkpapiret. Ikke ta settet ut av emballasjen. 	5. Plasser hetteglasset med oppløsningsvæsken i stående posisjon på et plant underlag og hold det godt fast. Uten å fjerne ytteremballasjen, press den blå enden av 	6. Fjern den gjennomsiktige ytteremballasjen fra overføringssettet og kast den. 
--	--	--

		overføringssettet rett ned inntil nålen perforerer proppen og overføringssettet klikker på plass. Unngå å vri på hetteglasset.	
7. Plasser hetteglasset med Prolastina pulver i stående posisjon på underlaget. Snu enheten med hetteglasset med oppløsningsvæsken og adapteren opp-ned 180°. Press den gjennomsiktige/hvite delen av adapteren rett ned – uten å vri – inntil nålen perforerer proppen og overføringssettet klikker på plass.		8. På grunn av vakuemet i hetteglasset med pulver vil oppløsningsvæsken overføres automatisk. Vent til all oppløsningsvæsken er overført. Adapteren og hetteglasset med væske løsnes ved å bøye de til siden i en vinkel på ca. 45°.	
		9. Roter forsiktig hetteglasset med Prolastina inntil pulveret er helt oppløst. Ikke rist for å unngå skumming. Ikke berør proppen. Fortsett administreringen av legemidlet med aseptisk teknikk.	

10. Hvis mer enn ett hetteglass med legemidlet er nødvendig for å få en tilstrekkelig dose, gjenta instruksjonene over med ytterligere en pakning som inneholder en ny adapter. Ikke bruk adapteren om igjen.

Kun klare til lett opaliserende oppløsninger som er fargeløse, lysegrønne, lysegule eller lysebrune, og som ikke inneholder partikler 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)

4000 mg: 22-15220
5000 mg: 22-15221

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. november 2023
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

02.11.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til www.legemiddelverket.no.