

 25. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Prolastina, pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning 4000 mg og 5000 mg**

**0. D.SP.NR.**

23188

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prolastina

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Prolastina 4000 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder ca. 4000 mg alfa1-proteinaseinhibitor, human\*.

Efter rekonstitution med 160 ml solvens indeholder opløsningen ca. 25 mg/ml alfa1-proteinaseinhibitor (human).

Prolastina 5000 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder ca. 5000 mg alfa1-proteinaseinhibitor, human\*.

Efter rekonstitution med 200 ml solvens indeholder opløsningen ca. 25 mg/ml alfa1-proteinaseinhibitor (human).

\*Produceret ud fra plasma fra humane donorer.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Prolastina indeholder 2,76 mg natrium pr. ml rekonstitueret opløsning (120 mmol/l).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

Pulver eller løs masse: hvidt eller svagt gult eller svagt brunt.

Solvens: klar farveløs opløsning.

Den rekonstituerede opløsning er klar til let opaliserende, farveløs, svagt grøn, svagt gul eller svagt brun.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Prolastina er indiceret til langvarig supplerende behandling til patienter med alfa1-proteinaseinhibitormangel (f.eks. genotyper PiZZ, PiZ(null), Pi (null, null) og PiSZ). Patienterne skal være under optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling og udvise tegn på progressiv lungesygdom (f.eks. lavere forudset forceret eksspiratorisk volumen pr. sekund (FEV1), nedsat gangkapacitet eller øget antal exacerbationer), som er vurderet af en sundhedsperson med erfaring i behandlingen af alfa1-proteinaseinhibitor­mangel.

**4.2 Dosering og administration**

Initiering af behandlingen og indgivelse af de første infusioner bør overvåges af læger med erfaring med kronisk obstruktiv lungesygdom. Efterfølgende infusioner kan indgives af andre sundhedspersoner, se pkt. 4.4.

Varigheden af behandlingen er efter den behandlende læges skøn. En specifik grænse for varigheden af behandlingerne kan ikke forudses.

Dosering

*Voksne og ældre patienter*

Med mindre andet er foreskrevet, er én ugentlig dosis på 60 mg aktivt stof/kg legemsvægt (ækvivalent med 180 ml rekonstitueret opløsning indeholdende 25 mg/ml alfa1-proteinaseinhibitor (human) til en patient med en legemsvægt på 75 kg) som korttidsinfusion normalt tilstrækkelig til at opretholde et konstant serumniveau af alfa1-proteinaseinhibitor på over 80 mg/dl, som svarer til pulmonalniveauer på 1,3 μM. Teoretisk er disse serumniveauer og væskeniveauer af slimhindens epitel estimeret som korttidsinfusion normalt tilstrækkelig til at opretholde et konstant serumniveau af alfal-proteinaseinhibitor på over 80 mg/dl, som svarer til pulmonalniveauer på 1,3 μM. Teoretisk er disse serumniveauer og væskeniveauer af slimhindens epitel estimeret som værende beskyttende mod yderligere forværring af lungeemfysemet.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen erfaring med brugen af Prolastina til børn og unge under 18 år.

Administration

Prolastina må kun indgives som intravenøs infusion efter rekonstitution.

Det tørre pulver skal opløses med den vedlagte solvens (vand til injektionsvæsker), som beskrevet i pkt. 6.6 og administreres ved brug af et passende infusionssæt (ikke vedlagt).

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes senest 3 timer efter den er fremstillet.

Infusionshastigheden bør ikke overstige 0,08 ml/kg legemsvægt pr. minut (ækvivalent med 6 ml pr. minut til en patient med en legemsvægt på 75 kg). Denne infusionshastighed kan justeres, baseret på patientens tolerabilitet.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Prolastina må ikke anvendes til patienter med

* selektiv IgA-mangel, med kendt antistofdannelse mod IgA, idet allergiske reaktioner grænsende til anafylaktisk shock kan forekomme i sådanne tilfælde.
* overfølsomhed over for alfa1-proteinaseinhibitorer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se også pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Den anbefalede infusionshastighed beskrevet i pkt. 4.2 bør overholdes. Hvis der opstår reaktioner, der kan være forbundet med indgivelsen af Prolastina, bør infusionshastigheden sættes ned eller indgivelsen stoppes, alt efter patientens kliniske tilstand.

Da Prolastina kan forårsage en forbigående øgning af blodvolumen, skal der tages særligt hensyn til patienter med alvorlig hjerteinsufficiens og patienter med risiko for overbelastning af kredsløbet.

Overfølsomhed

Der kan i sjældne tilfælde forekomme overfølsomhedsreaktioner, herunder hos patienter, der tidligere har tålt behandling med human alfa1-proteinaseinhibitorer. I tilfælde af alvorlig overfølsomhedsreaktion (med blodtryksfald til < 90 mmHG, dyspnø eller endog anafylaktisk shock), skal behandlingen med Prolastina øjeblikkeligt afbrydes og en passende behandling indledes, om nødvendigt med behandling for shock.

Hjemmebehandling

Der er begrænsede data vedrørende anvendelse af Prolastina i forbindelse med hjemmebehandling.

Potentielle risici forbundet med hjemmebehandling er relateret til håndteringen og indgivelsen af lægemidlet samt håndteringen af bivirkninger. Patienten bør informeres om symptomer på overfølsomhedsreaktioner.

Beslutningen om hvorvidt en patient er egnet til hjemmebehandling, træffes af den behandlende læge, der skal sikre, at der gives relevant oplæring (f.eks. vedrørende rekonstitution, brug af overførselssæt til rekonstitution, samling af intravenøse slanger, infusionsteknikker, vedligeholdelse af en behandlingsdagbog, identificering af bivirkninger og foranstaltninger, der skal træffes, hvis der optræder bivirkninger) samt at anvendelsen gennemgås med regelmæssige mellemrum.

Smittefarlige stoffer

Standardforholdsregler til forebyggelse af infektioner som følge af brugen af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma inkluderer donorudvælgelse, screening af individuelle donationer og plasmapools for specifikke markører for infektion samt inklusion af effektive fremstillingstrin for at inaktivere/fjerne vira. Trods dette kan muligheden for en transmission af infektiøse substanser ved administration af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma ikke udelukkes fuldstændigt. Dette gælder også for ukendte eller pludseligt opstående vira og patogener.

De anvendte forholdsregler er vurderet effektive mod indkapslede vira som humant immundefekt-virus (hiv), hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV). Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi mod ikke-indkapslede vira såsom hepatitis A og parvovirus B19.

Infektion med parvovirus B19 kan være alvorlig for gravide (føtal infektion) og for personer med nedsat immunforsvar eller øget erytropoiesis (f.eks. hæmolytisk anæmi).

Passende vaccination (hepatitis A og B) bør overvejes til patienter, som regelmæssigt/gentagne gange får proteinaseinhibitorer, der stammer fra humant plasma.

Sporbarhed

Produktets navn og batchnummer skal tydeligt registreres, hver gang Prolastina gives til patienten, så man opretholder et link mellem patienten og produktets batch.

Rygning

Rygere kan ikke nægtes Prolastina-behandling. Eftersom virkningen af Prolastina påvirkes af tobaksrøg i lungerne, anbefales rygestop på det kraftigste.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder ca. 441,6 mmol (19,2 mmol) natrium pr. 4000 mg hætteglas og 552,0 mg (24 mmol) natrium pr. 5000 mg hætteglas.

Hos en patient med en legemsvægt på 75 kg svarer natriumindholdet af den anbefalede dosis til 24,84 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette bør tages i betragtning for patienter på kontrolleret natriumdiæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ingen kendte interaktioner mellem Prolastina og andre lægemidler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der findes ingen tilgængelige kliniske studier for eksponering af gravide. Dyrestudier er ikke blevet udført. Der skal udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

Amning

Det er ikke kendt, om alfa1-proteinaseinhibitor udskilles i modermælken. Udskillelsen af alfa1-proteinaseinhibitor i mælken er ikke studeret hos dyr. Barnets fordel af amningen og kvindens fordel af Prolastina-behandlingen bør overvejes, når beslutningen om at fortsætte/stoppe amningen eller fortsætte/stoppe behandlingen med Prolastina tages.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Prolastina påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Behandling med Prolastina kan resultere i kendte reaktioner som feber, influenzalignende symptomer, dyspnø, urticaria, kvalme, osv.

Dog kan usædvanlige og sjældne immunologiske reaktioner opstå, som ved enhver proteinbehandling, selv når patienten ikke har udvist overfølsomhed eller allergiske reaktioner ved tidligere indgivelser. Dette vil inkludere allergiske reaktioner såsom urticaria eller dyspnø, og meget sjældent anafylaksi (se pkt. 4.4).

Symptomer, som muligvis er af immunologisk oprindelse, skal evalueres før patienten sættes i behandling igen.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel er udarbejdet i henhold til MedDRA-systemorganklasse (SOC og *Preferred Term (PT) Level*).

Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til<1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Følgende bivirkninger er observeret i forbindelse med Prolastina behandling:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Ikke almindelige**> 0,1 % til < 1 % | **Sjældne**> 0,01 % til < 0,1 % | **Meget sjældne**< 0,01 % |
| Immunsystemet | Urticaria | Overfølsomheds-reaktioner | Anafylaktisk shock |
| Nervesystemet | Svimmelhed/omtåget tilstand, hovedpine |  |  |
| Hjerte |  | Takykardi |  |
| Vaskulære sygdomme |  | HypotensionHypertension |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø |  |  |
| Hud og subkutane væv | Udslæt |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ledsmerter/artralgi | Rygsmerter |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Kulderystelser, feber, influenzalignende symptomer, brystsmerter |  |  |

For information om viral sikkerhed, se pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Konsekvensen af overdosering er ikke kendt.

I tilfælde af overdosering bør patienten observeres nøje for forekomsten af bivirkninger, og der tages passende forholdsregler om nødvendigt.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Proteinaseinhibitor, ATC-kode: B02AB02.

Alfa1-proteinaseinhibitor er en normal komponent af humant blod som hæmmer aktiviteten af neutrofil elastase blandt andre enzymer. Alfa1-proteinaseinhibitor har en molekylevægt på 51kDa og tilhører familien af serinproteaseinhibitorer.

Det antages på nuværende tidspunkt, at patogenesen af lungeemfysem ved mangel på alfa1-proteinaseinhibitor kan tillægges en kronisk biokemisk ubalance mellem elastase og alfa1-proteinaseinhibitor. Elastase, som syntetiseres af pro-inflammatoriske celler i de nedre luftveje, er i stand til at nedbryde elastisk væv. En af de vigtigste hæmmere af elastase er alfa1-proteinaseinhibitor, som ikke er til stede ved hereditær mangel på alfa1-proteinaseinhibitor. Som følge heraf forbliver de alveolære strukturer ubeskyttede mod elastase, som frigives af neutrofile i de nedre luftveje og for hvilke de derfor er kronisk eksponeret.

Dette fører til progressiv nedbrydelse af det elastiske væv, og når serumniveauer af alfa1 antitrypsin falder under 80 mg/dl, er dette associeret med en øget risiko for udvikling af lungeemfysem.

I to kontrollerede observationsregistre blev den mest signifikante nedsættelse af FEV1´s reduktionshastighed observeret hos patienter med FEV1 35 til 60 % af det forudsete.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter intravenøs indgift er så godt som 100 % af alfa1-proteinaseinhibitordosen straks tilgængelig i patientens blodbane. Den gennemsnitlige *in vivo* recovery rate er 4,2 mg/dl pr. kg legemsvægt. *In vivo-*halveringstiden er ca. 4,5 dage.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den aktive ingrediens i Prolastina, alfa1-proteinaseinhibitor, der fås fra humant plasma og opfører sig som endogene plasmakomponenter. Indgift af en enkelt dosis Prolastina til forskellige dyrearter samt administration af daglige doser til kaniner i fem sammen­hængende dage viste ikke tegn på toksiske effekter. Yderligere prækliniske studier med gentagen dosering (kronisk toksicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoksicitet) blev ikke udført. Disse studier kan ikke meningsfyldt udføres i konventionelle dyremodeller, da der formodentligt dannes antistoffer som et resultat af indgiften af heterologe humanproteiner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pulver:

Natriumchlorid

Natriumdihydrogenphosphat

Solvens:

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må Prolastina ikke blandes med andre lægemidler eller andre infusionsvæsker.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

Den rekonstituerede opløsning skal altid bruges inden for 3 timer efter tilberedelsen.

Infusionsvæsken må ikke opbevares i køleskab efter fremstilling. Kasser eventuelt ubrugt opløsning i overensstemmelse med lokale krav.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulver:

Type II hætteglas med chlorobutyl-gummiprop og aluminiumshætte.

Solvens:

Type II hætteglas med bromobutyl-gummiprop og aluminiumshætte.

**Pakningsstørrelser:**

Enkeltpakninger:

Prolastina 4000 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning indeholder:

Et hætteglas med pulver (4000 mg alfa1-proteinaseinhibitor, humant)

Et hætteglas med solvens (160 ml vand til injektionsvæsker)

Et overførselssæt til rekonstitution.

Prolastina 5000 mg pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning indeholder:

Et hætteglas med pulver (5000 mg alfa1-proteinaseinhibitor, humant)

Et hætteglas med solvens (200 ml vand til injektionsvæsker)

Et overførselssæt til rekonstitution.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Det tørre pulver skal bringes i kontakt med og opløses i indholdet af det vedlagte hætteglas med vand til injektionsvæsker, som beskrevet nedenfor. Den rekonstituerede opløsning er klar til let opaliserende, farveløs, svagt grøn, svagt gul eller svagt brun. Fuldstændig rekonstitution opnås inden for 15 minutter.

**Fremstilling af rekonstitueret infusionsvæske**

1. Anvend aseptisk teknik (ren og steril) for at opretholde sterilitet. Udfør fremstillingen af rekonstitutionen på en plan arbejdsflade.
2. Sørg for, at hætteglassene med Prolastina pulver og solvens (sterilt vand til injektionsvæsker) opnår stuetemperatur (20-25 ºC).
3. Fjern beskyttelseshætten fra både hætteglasset med Prolastina og solvensen og rens kraverne og propperne med en alkoholserviet. Lad gummipropperne tørre.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. Et billede, der indeholder skitse, tegning, kunst, sort-hvid  Automatisk genereret beskrivelseÅbn pakningen med det sterile overførselssæt ved at trække forseglingen helt af. Lad overførselssættet blive i pakningen.
 | 1. Et billede, der indeholder skitse, tegning, design, kunst  Automatisk genereret beskrivelseAnbring hætteglasset med solvens stående på en plan overflade, og hold på det. Fjern ikke yderpakningen. Tryk den blå ende på overførselsadapteren lige ned, indtil spidsen gennemborer proppen og klikker. Undgå at rotere.
 | 1. Et billede, der indeholder skitse, illustration/afbildning, kunst, design  Automatisk genereret beskrivelse med mellem tillidFjern den klare yderpakning fra overførsels-adapteren, og bortskaf den.
 |
| 1. Et billede, der indeholder skitse, tegning, diagram, design  Automatisk genereret beskrivelseAnbring hætteglasset med Prolastina pulver stående på overfladen. Vend enheden, der består af adapteren og hætteglasset med solvens, på hovedet (180°). Tryk den klare/hvide ende af adapteren lige ned over hætteglasset med pulver – uden at rotere – indtil spidsen gennemborer proppen og klikker.
 | 1. Et billede, der indeholder skitse, tegning, design, illustration/afbildning  Automatisk genereret beskrivelsePå grund af vakuummet i hætteglasset med pulver vil overførslen af solvensen starte automatisk. Vent indtil al solvensen er overført. Fjern adapteren med det tilsluttede hætteglas med solvens i en vinkel på ca. 45°.
 | 1. Et billede, der indeholder skitse, køkkenudstyr, illustration/afbildning  Automatisk genereret beskrivelseDrej forsigtigt hætteglasset med Prolastina rundt, indtil pulveret er helt opløst. For at undgå skumdannelse må hætteglasset ikke rystes. Rør ikke ved proppen. Fortsæt med administration af præparatet ved brug af aseptisk teknik.
 |

1. Hvis der er behov for mere end ét hætteglas med præparat for at opnå den nødvendige dosis, gentages trinene ovenfor med en ny pakning, der indeholder en ny overførselsadapter. Adapteren må ikke genbruges.

Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar til let opaliserende, farveløs, svagt grøn, svagt gul eller svagt brun og fri for synlige partikler. Den rekonstituerede opløsning skal altid anvendes senest 3 timer efter den er fremstillet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Grifols Deutschland GmbH

Colmarer Straße 22

60528 Frankfurt

Tyskland

**Repræsentant**

Grifols Nordic AB

Sveavägen 166

133 46 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

4000 mg: 68917

5000 mg: 68918

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. maj 2006 (1000 mg)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-