

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prolastina 1000 mg infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 injektiopullo sisältää: 1000 mg funktionaalista ihmisen alfa₁-proteinaasin estäjää.

1 ml käyttövalmista liuosta sisältää 25 mg ihmisen alfa₁-proteinaasin estäjää.

Tuotettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine: valkoinen tai beigenvärisen kuiva-aine

Liuotin: kirkas väritön liuos

Käyttövalmis liuos on kirkas tai opalisoiva, väritön tai väriltään hennosti kellanvihertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pitkäkestoinen korvaushoito potilailla, joilla on alfa₁-proteinaasin estäjän puutoksen (fenotyypit PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) ja PiSZ) seurauksena keskivaikkea keuhkohtauma (FEV₁ 35–60 %) ja kliininen tila arvioitu heikentyneen.

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-proteiinaasin 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 liuottimeen (40 ml injektionesteisiin käytettävää vettä) 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-proteiinaasin estäjille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

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-proteiinaasinestäjällä. 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 tietoja Prolastina-valmisteen käytöstä kotihoidossa.

Mahdolliset kotihoitoon liittyvät riskit liittyvät lääkevalmisteen käsittelyyn ja antoon sekä haittavaikutusten hoitoon. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden oireista.

Päätöksen siitä, sopiiko potilas kotihoitoon, tekee hoitava lääkäri, jonka on varmistettava asianmukainen koulutus (esim. koskien käyttövalmiiksi saattamista, Mix2Vial-laitetta, i.v.-letkujen kokoamista, infuusiotekniikoita, hoitopäiväkirjan pitämistä, haittavaikutusten tunnistamista ja tällaisissa tapauksissa suoritettavista toimenpiteistä) ja että valmisteen 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 infektiomarkkerien 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 immuunivajavuus tila tai kiihtynyt erytropoiesi (esim. hemolyyttinen anemia).

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

Jäljitettävyys

Potilaan nimi ja valmisteen eränumero tulee aina dokumentoida selkeästi Prolastina-valmisteen 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 110,4 mg (4,8 mmol) natriumia per injektio-pullo. Potilaalla, joka painaa 75 kg, tämä 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

Valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole tehty klinisiä tutkimuksia eikä eläinkokeita. Siksi Prolastina-valmisteen 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 arviointiin).

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu Prolastina-hoidon aikana:

Elinjärjestelmä	Melko harvinaiset > 0,1 % – < 1 %	Harvinaiset > 0,01 % – < 0,1 %	Hyvin harvinaiset < 0,01 %
Immuunijärjestelmä	Nokkosihottuma	Yliherkkyysoireet	Anafylaktinen sokki
Hermosto	Huimaus / pyöräytyminen, 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.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

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 suojaattomia alahengitysteiden neutrofiileistä 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 Kesto aika

2 vuotta.

Käyttövalmis liuos tulee aina käyttää 3 tunnin sisällä käyttövalmiiksi saattamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Käyttövalmista infuusionestettä ei saa säilyttää jääkaapissa. Käyttämättä jäävä liuos hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kuiva-aine:

Injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on isopropeenikumitulppa ja alumiininen repäisy suojuus.

Liuotin:

Injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on klooributyylikumitulppa ja alumiinikorkki.

Yksi alkuperäispakkaus sisältää

yhden kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon (1000 mg funktionaalista ihmisen alfa₁-proteinaasin estäjää)

yhden liuotinta sisältävän injektiopullon (40 ml injektionesteisiin käytettävää vettä)

yhden Mix2Vial-siirtolaitteen käyttökuntoon saattamista varten.

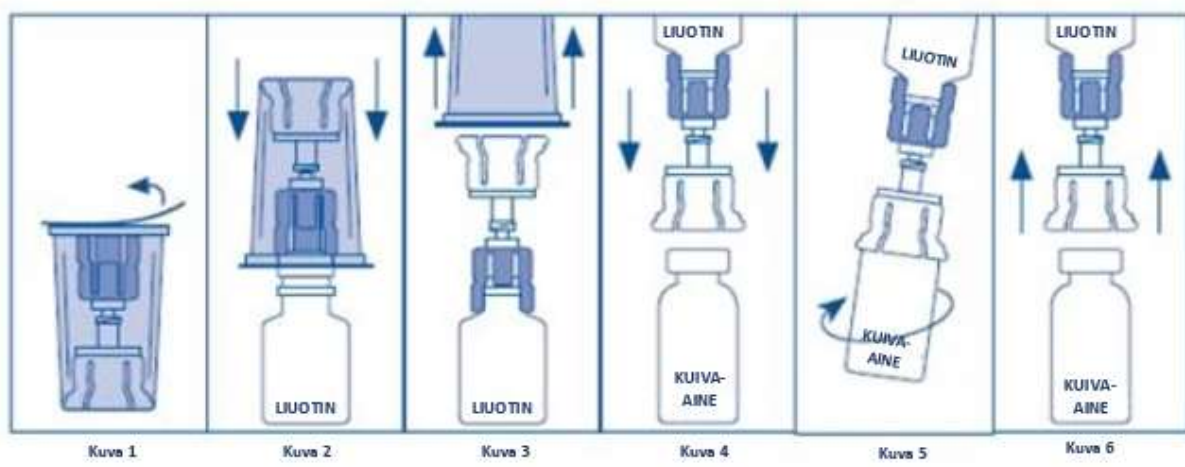
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aine liuotetaan liuottimeen (injektiopullo, joka sisältää 40 ml injektionesteisiin käytettävää vettä) seuraavien ohjeiden mukaisesti. Käyttövalmis liuos on kirkas tai opalisoiva, väritön tai värittään hennosti kellanvihertävä liuos. Liuoksen pitäisi sekoittua käyttövalmiiksi 5 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 ja liuotin (steriili injektionesteisiin käytettävä vesi) ovat huoneenlämpöisiä (20–25 °C).
3. Poista Prolastina-injektiopullosta suojakorkki, ja puhdista tulpan pinta desinfiointipyyhkeellä. Anna kumitulpan kuivua.

4. Toista tämä vaihe steriiliä vettä sisältävälle injektiopullolle.
5. Avaa steriili Mix2Vial-pakkaus vetämällä kansi pois (**kuva 1**). Älä poista siirtolaitetta pakkauksesta.
6. Aseta liuottimen sisältävä injektiopullo pystyyn tasaiselle alustalle. Ota liuottimen sisältävästä injektiopullosta tukeva ote, paina Mix2Vial-siirtolaitteen sinistä päätä suoraan alaspäin, kunnes piikki lävistää tulpan (**kuva 2**).
7. Poista Mix2Vial-siirtolaitteesta kirkas ulkopakkaus ja hävitä se (**kuva 3**).
8. Aseta Prolastina-injektiopullo pystyyn tasaiselle alustalle. Käännä liuottimen sisältävä injektiopullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial-siirtolaite ylösalaisin.
9. Pidä Prolastina-injektiopulloa tukevasti tasaisella alustalla, paina Mix2Vial-siirtolaitteen kirkasta päätä suoraan alaspäin, kunnes piikki lävistää tulpan (**kuva 4**). Prolastina-injektiopullon tyhjiö vetää liuottimen siihen automaattisesti.
Huom.: Jos Mix2Vial-siirtolaite kiinnitetään vinoon, kuiva-ainejektiopullon tyhjiö saattaa vapautua eikä liuotin siirry kuiva-ainejektiopulloon. Jos tyhjiö häviää, vedä steriili vesi steriilin ruiskun ja neulan avulla liuottimen sisältävästä injektiopullosta, ja injisoi liuotin Prolastina-injektiopulloon siten, että suuntaat nestevirran injektiopullon seinämään.
10. Kun liuottimen ja Prolastina-kuiva-aineen sisältävät injektiopullot ovat vielä kiinni Mix2Vial-siirtolaitteessa, pyörittele niitä kevyesti (**kuva 5**), kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Älä ravista vaahdonmuodostuksen välttämiseksi. Käyttökuntoon saatetun liuoksen pitää olla kirkasta. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä hiukkasia tai värimuutoksia.
11. Koska tarvittavaan annokseen on käytettävä useampi kuin yksi injektiopullo, noudata edellä annettuja ohjeita myös muiden pakkausten ja uuden Mix2Vial-siirtolaitteen yhteydessä. Älä käytä Mix2Vial-siirtolaitetta uudelleen.
12. Irrota Mix2Vial-siirtolaite (**kuva 6**) ja anna valmiste aseptista tekniikkaa noudattaen.



Vain kirkasta liuosta 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)

21765

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.6.2008/13.07.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.06.2020

11. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

12. VERIPLASMAN ALKUPERÄMAA

USA, Saksa, Tsekki, Slovakia