

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prolastin

1000 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Flasche enthält: 1000 mg Alpha-1-Proteinaseinhibitor, human.

1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 25 mg Alpha-1-Proteinaseinhibitor (human).

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Prolastin enthält 2,76 mg Natrium pro ml rekonstituierter Lösung (120 mmol/l).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Pulver: Weiß bis beigefarben.

Lösungsmittel: Klare und farblose Lösung.

Die rekonstituierte Lösung erscheint klar bis opaleszent mit einer farblosen bis leicht gelblich-grünen Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Prolastin ist indiziert zur Dauersubstitutionstherapie bei Patienten mit nachgewiesenem schweren Alpha-1-Proteinaseinhibitormangel (z. B. Genotypen PiZZ, PiZ(Null), Pi(Null,Null) und PiSZ). Die Patienten müssen eine optimale pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlung erhalten und gemäß Beurteilung durch einen in der Behandlung von Alpha-1-Proteinaseinhibitormangel erfahrenen Arzt Anzeichen einer progressiven Lungenerkrankung aufweisen (z. B. Verminderung der Einsekundenkapazität (FEV₁), eingeschränkte Gehfähigkeit oder vermehrte Exazerbationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ärzte, die Erfahrung mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen haben, sollten die Behandlung einleiten und die ersten Infusionen überwachen. Die nachfolgenden Infusionen können von einer medizinischen Fachkraft verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.4.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt. Eine bestimmte Begrenzung der Dauer der Anwendung ist nicht vorgesehen.

Dosierung

Erwachsene, einschließlich älterer Patienten

Soweit nicht anders verordnet, reicht in den meisten Fällen eine einmalige wöchentliche Dosis von 60 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht (entsprechend 180 ml gebrauchsfertige Infusionslösung mit 25 mg/ml Alpha-1-Proteinaseinhibitor (human) bei einem 75 kg schweren Patienten) als Kurzinfusion aus, um den Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Serum-

spiegel ständig über 80 mg/dl zu halten, was einem Lungenspiegel von 1.3 µM entspricht. Diese Spiegel im Serum und der Flüssigkeit des Lungeneithels gelten theoretisch als Schutz gegen eine weitere Verschlechterung des Lungenemphysems.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung von Prolastin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

Prolastin sollte nur als intravenöse Infusion nach Rekonstitution verwendet werden.

Das Pulver ist gemäß der unter Abschnitt 6.6. beschriebenen Anweisung mit dem Lösungsmittel (40 ml Wasser für Injektionszwecke) aufzulösen und mit einem geeigneten Infusionsbesteck (nicht in der Packung enthalten) zu infundieren.

Die rekonstituierte Lösung muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung verabreicht werden.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 0,08 ml/kg Körpergewicht pro Minute nicht überschreiten (entspricht 6 ml pro Minute bei einem 75 kg schweren Patienten). Diese Infusionsrate kann abhängig von der Verträglichkeit angepasst werden.

Für Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Prolastin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- selektivem IgA-Mangel, bei denen Antikörper gegen IgA bekannt sind, da es in diesem Fall zu allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock kommen kann,
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Alpha-1-Proteinaseinhibitoren oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die in Abschnitt 4.2 aufgeführte empfohlene Infusionsrate sollte eingehalten werden. Wenn eine Reaktion auftritt, die mit der Verabreichung von Prolastin zusammenhängen könnte, sollte die Infusionsrate verringert werden oder die Verabreichung gestoppt werden, je nachdem wie der klinische Zustand des Patienten es erfordert.

Da Prolastin zu einer kurzfristigen Erhöhung des Blutvolumens führen kann, ist bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und bei Patienten mit dem Risiko einer Kreislaufüberlastung besondere Vorsicht geboten.

Überempfindlichkeit

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, selbst bei Patienten, die eine vorherige Behandlung mit humanem Alpha-1-Proteinaseinhibitor vertragen haben. Im Falle einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion (mit Blutdruckabfall auf < 90 mm Hg, Atemnot bis hin zum anaphylaktischen Schock) ist Prolastin sofort abzusetzen und eine entsprechende Behandlung, gegebenenfalls eine Schocktherapie, einzuleiten.

Häusliche Behandlung

Für Prolastin liegen begrenzt Daten hinsichtlich häuslicher Behandlung vor.

Mögliche mit einer häuslichen Behandlung verbundene Risiken hängen von der Handhabung und Verabreichung des Arzneimittels, wie auch mit dem Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen zusammen. In jedem Fall sollten die Patienten über die Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden.

Der behandelnde Arzt entscheidet im Einzelfall über die Eignung zur häuslichen Behandlung. Er sollte sicherstellen, dass eine angemessene Unterweisung (z. B. hinsichtlich Rekonstitution, Handhabung von Mix2Vial-Set und Infusionsbesteck, Infusionstechniken, Führen eines Behandlungstagebuches, dem Erkennen unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Maßnahmen, die im Falle solcher Reaktionen zu ergreifen sind) und die regelmäßige Kontrolle der Anwendung erfolgt.

Übertragbare Krankheitserreger

Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, beinhalten Spenderauswahl, Testung einzelner Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung / Eliminierung von Viren. Dennoch kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für unbekannte oder neu aufgetretene Viren und andere Erreger zu.

Die ergriffenen Maßnahmen werden als wirksam gegenüber umhüllten Viren wie HIV, Hepatitis B (HBV) und Hepatitis C (HCV) angesehen. Diese Maßnahmen sind möglicherweise bei nicht umhüllten Viren wie Hepatitis A und Parvovirus B19 von begrenztem Wert.

Eine Parvovirus B19-Infektion kann bei schwangeren Frauen (Infektion des Fötus) und bei Patienten mit Immunschwäche oder gesteigerter Erythrozytenbildung (z. B. hämolytische Anämie) schädliche Auswirkungen haben.

Eine adäquate Impfung (Hepatitis A und B) sollte in Erwägung gezogen werden bei Patienten, die regelmäßig oder wiederholt mit aus menschlichem Plasma gewonnenen Proteinaseinhibitoren behandelt werden.

Rückverfolgbarkeit

Bei jeder Verabreichung von Prolastin müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden, um die Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.

Rauchen

Rauchen kann die Therapie mit Prolastin nicht verweigert werden. Jedoch sollte Rauchen dringend empfohlen werden, das Rauchen einzustellen, da die Wirkung von Prolastin durch den Tabakrauch in der Lunge beeinträchtigt wird.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 110,4 mg (4,8 mmol) Natrium pro Durchstechflasche. Bei einem 75 kg schweren Patienten entspricht dies 24,84 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dies sollte bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Prolastin und anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Prolastin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierstudien wurden nicht durchgeführt. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alpha-1-Proteinaseinhibitor in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Tierstudien vor, in denen untersucht wurde, ob Alpha-1-Proteinaseinhibitor in die Muttermilch übergeht. Bei der Entscheidung, ob das Stillen oder die Behandlung mit Prolastin fortgeführt bzw. abgebrochen werden soll, sind Nutzen des Stillens für das Kind und Nutzen der Prolastin-Therapie für die Mutter abzuwägen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Prolastin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter der Behandlung mit Prolastin können bekannte Reaktionen wie z. B. Fieber, grippeähnliche Symptome, Dyspnoe, Urtikaria, Übelkeit etc. auftreten.

Gelegentlich oder selten können jedoch – wie bei jeder Proteinbehandlung – auch immunologische Reaktionen auftreten, selbst wenn der Patient bei vorheriger Anwendung keine Überempfindlichkeit oder allergische Reaktion gezeigt hat, wie z. B. Urtikaria oder Dyspnoe und sehr selten Anaphylaxis (siehe Abschnitt 4.4).

Symptome, die möglicherweise immunologischen Ursprungs sind, sollten vor erneuter Aufnahme der Behandlung abgeklärt werden.

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle verwendet die Systemorganklassifikation des MedDRA-Systems (SOC und bevorzugte Begriffe). Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Einteilungen zugrunde gelegt:

Unter der Behandlung mit Prolastin wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Systemorganklassen	Gelegentlich > 0,1 % bis < 1 %	Selten > 0,01 % bis < 0,1 %	Sehr selten < 0,01 %
Erkrankungen des Immunsystems	Urtikaria	Überempfindlichkeitsreaktionen	Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel/ Benommenheit Kopfschmerzen		
Herzerkrankungen		Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelenkschmerzen/ Arthralgie	Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost, Fieber, grippeähnliche Symptome, Brustschmerz		

sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (nicht abschätzbar auf Grundlage der bekannten Daten).

Informationen zur Virussicherheit, siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Konsequenzen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Im Falle einer Überdosierung muss das Auftreten von Nebenwirkungen streng beobachtet werden und soweit notwendig, unterstützende Maßnahmen angeboten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteinaseinhibitor, ATC-Code: B02AB02

Alpha-1-Proteinaseinhibitor ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Blutes, der neben anderen Enzymen die Aktivität der neutrophilen Elastase hemmt. Alpha-1-Proteinaseinhibitor hat ein Molekulargewicht von

51kDa und gehört zur Reihe der Serin-Proteinaseinhibitoren.

Es wird kurze Zeit davon ausgegangen, dass die Pathogenese des Emphysems bei Alpha-1-Proteinaseinhibitor-mangel durch ein chronisches biochemisches Ungleichgewicht von Elastase und Alpha-1-Proteinaseinhibitor hervorgerufen wird. Die durch entzündungsfördernde Zellen im unteren Atemtrakt gebildete Elastase ist in der Lage, elastisches Gewebe abzubauen. Einer der Haupthemmstoffe der Elastase ist der Alpha-1-Proteinaseinhibitor, der bei erblich bedingtem Alpha-1-Proteinaseinhibitor-mangel fehlt. Dadurch bleiben die alveolären Strukturen gegenüber der durch die neutrophilen Zellen im unteren Atemtrakt freigesetzten und dadurch chronisch anwesenden Elastase ungeschützt. Dies führt zu einem fortschreitenden Abbau des elastischen Gewebes und wenn Alpha-1 Antitrypsin Serumspiegel unter 80 mg/dl fallen, ist dies mit einem erhöhten Risiko verbunden, ein Lungenemphysem zu entwickeln.

In zwei kontrollierten Beobachtungsstudien konnte bei Patienten mit einem Ausgangs-FEV1-Wert von 35 bis 60 % des Sollwertes die stärkste signifikante Verlangsamung einer weiteren FEV1-Reduktion beobachtet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung sind nahezu 100 % der Alpha-1-Proteinaseinhibitor Dosis in der Blutbahn des Empfängers unmittelbar verfügbar. Die durchschnittliche in-vivo Wiederfindungsrate ist 4,2 mg/dl pro kg Körpergewicht. Die in-vivo Halbwertszeit beträgt ungefähr 4,5 Tage.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der in Prolastin enthaltene arzneilich wirksame Bestandteil Alpha-1-Proteinaseinhibi-

tor wird aus humanem Plasma gewonnen und verhält sich wie körpereigene Plasmabestandteile. Die einmalige Verabreichung von Prolastin an verschiedenen Tierspezies sowie die Verabreichung der Tagesdosis an fünf aufeinander folgenden Tagen an Kaninchen gab keine Hinweise auf toxische Auswirkungen. Zusätzliche präklinische Studien mit wiederholten Dosismengen (chronische Toxizität, Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität) wurden nicht durchgeführt. Diese Studien können in herkömmlichen Tiermodellen nicht sinnvoll durchgeführt werden, da aufgrund der Verabreichung heterologer humaner Proteine voraussichtlich Antikörper gebildet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat
 Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Prolastin nicht mit Arzneimitteln oder anderen Infusionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
 Die rekonstituierte Lösung darf nur innerhalb von 3 Stunden nach der Herstellung verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!
 Nicht einfrieren.
 Nach Herstellung der Infusionslösung nicht im Kühlschrank aufbewahren. Nicht verwendete Lösung ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver:
 Typ I Glasflasche mit Gummistopfen aus Chlorobutyl und Aluminium-Kappe.
 Lösungsmittel:
 Typ I Glasflasche mit Gummistopfen aus Chlorobutyl und Aluminium-Kappe.

Packungsgrößen:

Die Einzelpackung Prolastin 1000 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung enthält:

- Eine Durchstechflasche mit Pulver (1000 mg Alpha-1-Proteinaseinhibitor, human),
- Eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel (40 ml Wasser für Injektionszwecke),
- Einen Mix 2Vial Transferadapter zur Rekonstitution.

Die Bündelpackung enthält:

Vier Einzelpackungen Prolastin 1000 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver ist gemäß der folgenden Anweisung mit dem Inhalt einer Flasche mit 40 ml Wasser für Injektionszwecke (WFI) zu versehen und aufzulösen. Die rekonstituierte Lösung erscheint klar bis opaleszent mit einer farblosen bis leicht gelblich-grünen Farbe. Die vollständige Rekonstitution sollte innerhalb von 5 Minuten erfolgt sein.

Herstellen der rekonstituierten Infusionslösung

1. Die Rekonstitution muss unter aseptischen Bedingungen (sauber und keimfrei) erfolgen, um die Sterilität aufrechtzuerhalten. Nutzen Sie eine ebene Arbeitsfläche.
2. Stellen Sie sicher, dass beide Flaschen, Prolastin und das Lösungsmittel (steriles Wasser für Injektionszwecke), Raumtemperatur (20–25°C) haben.
3. Die Schutzkappe von der Prolastin-Flasche abnehmen und die Oberfläche des Stopfens mit einem Alkoholtupfer säubern. Trocknen lassen.
4. Schritt 3. bei der Lösungsmittelflasche wiederholen.
5. Die Schutzabdeckung von der sterilen Mix 2Vial-Verpackung abziehen (Abb. 1), den Mix 2Vial-Transferadapter aber in der Packung belassen.

6. Die Wasserflasche auf eine ebene Fläche stellen und sicher festhalten. Den Mix 2Vial-Transferadapter mit dem blauen Ende senkrecht nach unten drücken, bis der Dorn den Stopfen durchdrungen hat (Abb. 2).

7. Die durchsichtige Umverpackung vom Mix 2Vial entfernen und entsorgen (Abb. 3).

8. Die Prolastin-Flasche auf eine ebene Fläche stellen. Die noch mit dem Mix 2Vial-Adapter verbundene Lösungsmittelflasche umdrehen.

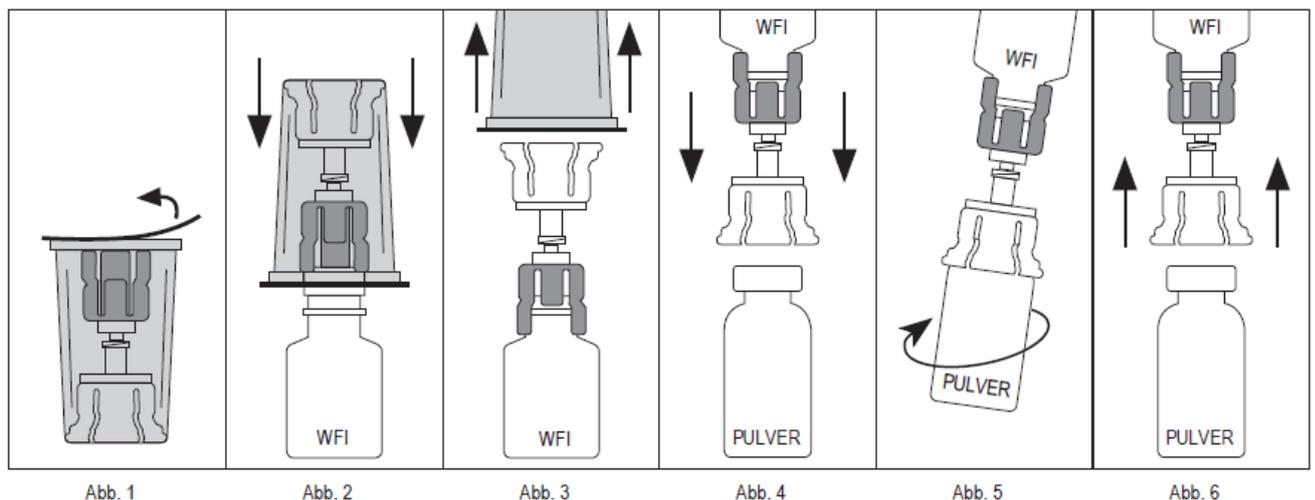
9. Die Prolastin-Flasche auf der ebenen Arbeitsfläche sicher festhalten und den Mix 2Vial-Adapter mit dem durchsichtigen Ende senkrecht nach unten drücken, bis der Dorn den Stopfen durchdrungen hat (Abb. 4). Das Lösungsmittel wird durch das in der Prolastin-Flasche bestehende Vakuum automatisch angesogen. Achtung: Falls der Mix 2Vial-Adapter nicht senkrecht aufgesetzt wird, kann das Vakuum aus der Produktflasche entweichen und das Lösungsmittel fließt nicht in die Prolastin-Flasche. Bei einem derartigen Vakuumverlust kann eine sterile Spritze und Kanüle benutzt werden, um das sterile Wasser für Injektionszwecke aus der Lösungsmittelflasche zu entnehmen und in die Prolastin-Flasche zu injizieren. Der Flüssigkeitsstrahl ist dabei auf die innere Flaschenwand zu richten.

10. Das Pulver vollständig auflösen durch vorsichtiges Schwenken der noch durch den Mix 2Vial verbundenen Flaschen (Abb. 5). Nicht schütteln, um Schaumbildung zu vermeiden. Die rekonstituierte Lösung sollte klar sein. Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind.

11. Da für die erforderliche Dosis mehr als eine Flasche des Produkts nötig sein wird, die obigen Anweisungen für jede weitere Packung mit dem darin enthaltenen Mix 2Vial-Transferadapter wiederholen. Den Mix 2Vial Transferadapter nicht wiederverwenden.

12. Den Mix 2Vial-Transferadapter entfernen (Abb. 6) und das Produkt anschließend unter aseptischen Bedingungen verabreichen.

Siehe Abbildungen



Nur klare Lösungen verwenden. Die rekonstituierte Lösung muss innerhalb von 3 Stunden nach der Herstellung verwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG**Grifols Deutschland GmbH**

Colmarer Straße 22
60528 Frankfurt

Tel.: (069) 660 593 100
info.germany@grifols.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

12944.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Dezember 1988

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22. März 2021

10. STAND DER INFORMATION

11/2022

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLAND DES VERWENDETEN BLUTPLASMAS

USA, Kanada, Deutschland, Österreich, Portugal, Slowakei, Tschechien, Ungarn

13. SONSTIGE HINWEISE

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt