

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).
Sonstige Bestandteile:

Das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 4,8 mmol (oder 110,35 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Pulver: Weiß bis beigefarben

Lösungsmittel: Klar und farblos

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Prolastin ist indiziert zur Dauersubstitutionstherapie bei Patienten mit Alpha-1-Proteinaseinhibitor-mangel (Phänotyp PiZZ, PiZ(Null), Pi(Null,Null) und PiSZ) bei mittelgradiger Störung der Lungenfunktion (FEV1 35–60 %) und nach Überprüfung des klinischen Zustandes (Grad der Beeinträchtigung).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung***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-Serumspiegel ständig über 80 mg/dl zu halten, was einem Lungenspiegel von 1,3 µM entspricht. Diese Spiegel im Serum und der Flüssigkeit des Lungenepithels 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

Die Trockensubstanz ist gemäß der unter Abschnitt 6.6. beschriebenen Anweisung mit dem Lösungsmittel (40 ml Wasser für Injektionszwecke) zu versehen und aufzulösen.

Die rekonstituierte Lösung erscheint klar bis opaleszent mit einer farblosen bis leicht gelb-grünlichen Farbe. Die rekonstituierte Lösung ist langsam intravenös mit einem geeigneten Infusionsbesteck zu infundieren. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 0,08 ml/kg Körpergewicht pro Minute nicht über-

schreiten (entspricht 6 ml pro Minute bei einem 75 kg schweren Patienten).

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

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

Die Behandlung von Patienten mit Alpha-1-Inhibitoren-Mangel sollte durch Ärzte, die Erfahrungen mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen haben, durchgeführt oder überwacht werden.

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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

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

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 unbekannt 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.

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von Prolastin der Name und die Chargennummer des Produktes dokumentiert werden, um die Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.

Prolastin enthält 4,8 mmol Natrium pro Flasche (entspricht einer Dosis von 21,6 mmol Natrium bei einem 75 kg schweren Patienten). Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Ernährung einhalten müssen, berücksichtigt werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Prolastin und anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Prolastin die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit Prolastin wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Siehe Tabelle auf Seite 2

Unter der Behandlung mit Prolastin können bekannte Reaktionen wie z. B. Fieber, grippeähnliche Symptome, Dyspnoe, Urtikaria, Übelkeit etc. auftreten. Jedoch können gelegentlich oder selten -wie nach jeder Proteinbehandlung- auch immunologische Reaktionen auftreten. Dazu gehören allergische Reaktionen wie Urtikaria, Dyspnoe, Arthralgie und sehr selten ein anaphylaktischer

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

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

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-Proteasen Inhibitoren.

Es wird zurzeit 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 angeborenem Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Mangel fehlt. Dadurch bleiben die alveolären Strukturen gegenüber der durch die neutrophilen Zellen im unteren Atemtrakt freigesetzten und dadurch chronisch angewendeten 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 ist ungefähr 4,5 Tage.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der in Prolastin enthaltene arzneilich wirksame Bestandteil Alpha-1-Proteinaseinhibitor 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 Dosierungen (chronische Toxizität, Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität) wurden nicht durchgeführt. Diese Studien können in herkömmlichen Tiernodellen 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

Prolastin darf nicht mit Arzneimitteln oder weiteren Infusionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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.

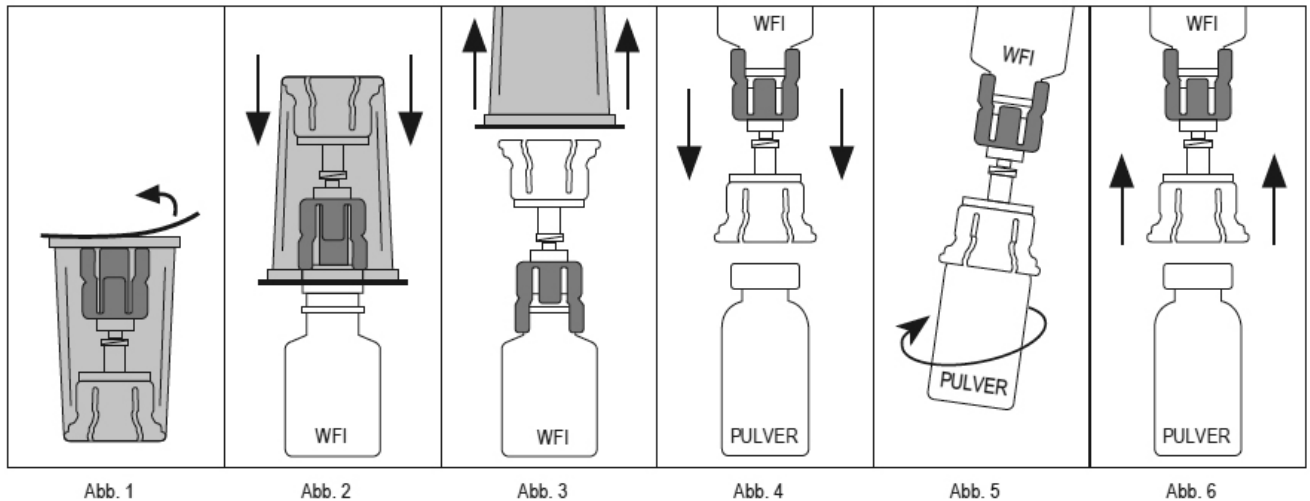
6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jede Originalpackung enthält:
Eine Durchstechflasche mit Pulver (1000 mg Alpha-1-Proteinaseinhibitor, human)
Eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel (40 ml Wasser für Injektionszwecke)
Einen Mix2Vial Transferadapter zur Rekonstitution.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Trockensubstanz ist gemäß der folgenden Anweisung mit dem Inhalt einer Flasche



mit 40 ml Wasser für Injektionszwecke zu versehen und aufzulösen. Die rekonstituierte Lösung erscheint klar bis opaleszent mit einer farblosen bis leicht gelb-grünlichen 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) und auf einer ebenen Arbeitsfläche erfolgen.
2. Beide Flaschen, Prolastin Trockensubstanz und Lösungsmittel (steriles Wasser für Injektionszwecke) vor Gebrauch auf Raumtemperatur (20–25 °C) bringen.
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 Mix2Vial-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 Mix2Vial-Transferadapter mit dem blauen Ende senkrecht nach unten drücken, bis der Dorn den Stopfen durchdrungen hat (Abb. 2).
7. Die durchsichtige Umverpackung vom Mix2Vial entfernen und entsorgen (Abb. 3).
8. Die Prolastin-Flasche auf eine ebene Fläche stellen. Die noch mit dem Mix2Vial-Adapter verbundene Lösungsmittelflasche umdrehen.
9. Die Prolastin-Flasche auf der ebenen Arbeitsfläche sicher festhalten und den Mix2Vial-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 Mix2Vial-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. Die Trockensubstanz vollständig auflösen durch vorsichtiges Schwenken der noch durch den Mix2Vial 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 Mix2Vial-Transferadapter wiederholen. Den Mix2Vial Transferadapter nicht wiederverwenden.
12. Den Mix2Vial-Transferadapter entfernen (Abb. 6) und das Produkt anschließend unter aseptischen Bedingungen verabreichen.

Nur klare Lösungen verwenden. Die rekonstituierte Lösung muss innerhalb von 3 Stunden nach der Herstellung verwendet werden. Reste sind zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grifols Deutschland GmbH
 Colmarer Straße 22
 60528 Frankfurt
 Tel.: (069) 660 593 100
 info.prolastinDE@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: 13. Juni 2016

10. STAND DER INFORMATION

08/2017

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. HERKUNFTSLAND DES VERWENDETEN BLUTPLASMAS

USA, Deutschland, Tschechien oder Slowakei

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