

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prolastin

1000 mg, polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino di polvere contiene: 1000 mg di inibitore dell'alfa₁-proteinasi umano.

1 ml di soluzione ricostituita contiene 25 mg di inibitore dell'alfa₁-proteinasi (umano).

Prodotto dal plasma di donatori umani

Eccipienti con effetti noti:

Prolastin contiene 2,76 mg di sodio per ml di soluzione ricostituita (120 mmol/l).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Polvere: di colore dal bianco al beige.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

La soluzione ricostituita appare limpida od opalescente, incolore o leggermente verde giallognola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Prolastin è indicato per la terapia cronica sostitutiva in soggetti con deficit documentato severo di inibitore dell'alfa₁-proteinasi (per es. genotipi PiZZ, PiZ(null), Pi(null)(null) e PiSZ). I pazienti devono seguire un trattamento farmacologico e non farmacologico ottimale e mostrare evidenza di malattia polmonare progressiva (per es. volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) ridotto rispetto al predetto, compromissione della capacità di camminare o aumento del numero di esacerbazioni) valutata da un operatore sanitario esperto nel trattamento del deficit di inibitore dell'alfa₁-proteinasi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e le prime infusioni devono essere supervisionate da medici con esperienza nelle patologie ostruttive croniche polmonari. Le infusioni successive possono essere somministrate da un operatore sanitario, vedere paragrafo 4.4.

La durata del trattamento è a discrezione del medico curante e non è previsto un limite specifico alla durata del trattamento stesso.

Posologia

Adulti, inclusi gli anziani

Salvo diversa prescrizione, la dose raccomandata di Prolastin di 60 mg/kg di peso corporeo, somministrata per infusione lenta una volta alla settimana (equivalente a 180 ml di soluzione ricostituita per infusione, contenente 25 mg/ml di inibitore dell'alfa₁-proteinasi (umano) somministrati ad un paziente di 75 kg di peso) è in genere sufficiente a mantenere il livello sierico di inibitore dell'alfa₁-proteinasi costantemente al di sopra degli 80 mg/dl, che corrisponde ad una concentrazione polmonare di 1,3 µM. Teoricamente tali concentrazioni nel siero e nel fluido di rivestimento epiteliale sono considerate protettive contro un ulteriore peggioramento dell'enfisema polmonare.

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza nell'uso di Prolastin nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Modo di somministrazione

Prolastin deve essere somministrato esclusivamente per infusione endovenosa dopo ricostituzione. La polvere liofilizzata deve essere disciolta con il solvente (40 ml di acqua per preparazioni iniettabili) come descritto nel paragrafo 6.6 e somministrata usando un adeguato set d'infusione (non incluso). La soluzione così preparata deve essere utilizzata entro 3 ore dalla sua ricostituzione.

La velocità di infusione non deve superare gli 0,08 ml/kg/min (equivalente a 6 ml/minuto in un paziente di 75 kg di peso). La velocità di infusione deve essere regolata in base alla tollerabilità per il paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Prolastin non deve essere somministrato a soggetti con:

- deficit selettivo di IgA che possiedano anticorpi anti-IgA, dato che questo può portare a reazioni allergiche incluso lo shock anafilattico;
- ipersensibilità nota agli inibitori dell'alfa₁-proteinasi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere anche paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ci si deve attenere alla velocità di infusione raccomandata al paragrafo 4.2. Se si verifica una qualsiasi reazione correlabile alla somministrazione di Prolastin, si deve ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione, in base alle condizioni cliniche del paziente.

È richiesta particolare attenzione nell'infusione in pazienti con insufficienza cardiaca grave ed in quelli a rischio di sovraccarico circolatorio dato che Prolastin può causare un incremento transitorio del volume ematico.

Ipersensibilità

In casi rari, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, anche in pazienti che hanno tollerato un trattamento precedente con l'inibitore dell'alfa₁-proteinasi umano. In caso di gravi reazioni d'ipersensibilità (con calo della pressione arteriosa < 90 mmHg, dispnea o perfino shock anafilattico) l'infusione di Prolastin deve essere interrotta immediatamente e devono essere messi in atto i trattamenti più idonei, se necessario anche quelli per lo shock.

Trattamento domiciliare

I dati sull'uso di Prolastin in trattamento domiciliare sono limitati.

I rischi potenziali associati al trattamento domiciliare sono correlati alla manipolazione e alla somministrazione del medicinale, oltre che alla gestione delle reazioni avverse. I pazienti in ogni caso devono essere informati sui segni delle reazioni di ipersensibilità.

La decisione se un paziente è adatto al trattamento domiciliare viene presa dal medico curante, il quale si deve assicurare che siano state fornite istruzioni adeguate (ad es. riguardo a ricostituzione, uso del set Mix2Vial, assemblaggio del set per infusione endovenosa, tecniche di infusione, tenuta di un diario del trattamento, identificazione delle reazioni avverse e misure da adottare in caso di comparsa di tali reazioni) e che l'uso sia controllato a intervalli regolari.

Agenti trasmissibili

Le misure standard adottate per prevenire le infezioni causate dall'uso di medicinali prodotti a partire dal sangue o dal plasma umano includono: la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e del plasma pool per i marcatori d'infezione specifici e l'inclusione, nel processo di produzione, dei passaggi necessari alla rimozione/inattivazione dei virus. Nonostante queste misure, non può essere totalmente escluso il rischio di trasmissione di agenti infettivi quando vengono somministrati prodotti derivati dal sangue o dal plasma umano. Questo riguarda anche virus o altri patogeni di origine sconosciuta od emergenti.

Le misure adottate sono considerate efficaci nei confronti dei virus incapsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV). Le misure adottate possono risultare di efficacia limitata contro i virus non-incapsulati come il virus dell'epatite A (HAV) e il parvovirus B19.

L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in stato di gravidanza (infezioni fetali) e per gli individui con immunodeficienza o con aumentata eritropoiesi (es. anemia emolitica).

Le vaccinazioni appropriate (epatite A e B) devono essere prese in considerazione nei pazienti trattati regolarmente/ripetutamente con inibitori delle proteasi derivati da plasma umano.

Tracciabilità

Ogni volta che Prolastin viene somministrato ad un paziente, il nome e il numero di lotto del prodotto devono essere chiaramente registrati, al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto di prodotto utilizzato.

Fumo

La terapia con Prolastin non può essere negata ai fumatori. Tuttavia, poiché l'efficacia di Prolastin a livello polmonare viene compromessa dal fumo di tabacco, si raccomanda vivamente la cessazione del fumo.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 110,4 mg (4,8 mmol) di sodio per flaconcino. Nel caso di un paziente di 75 kg di peso, questo equivale al 24,84% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono note interazioni di Prolastin con altri farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per Prolastin non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Non sono stati eseguiti studi sugli animali. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'inibitore dell'alfa₁-proteinasi sia escreto nel latte materno. L'escrezione dell'inibitore dell'alfa₁-proteinasi nel latte non è stata studiata negli animali. Deve essere presa la decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Prolastin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Prolastin per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Prolastin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il trattamento con Prolastin può causare reazioni note come febbre, sintomi simil-influenzali, dispnea, orticaria, nausea, ecc.

Tuttavia, possono manifestarsi reazioni immunologiche non comuni o rare, come con ogni trattamento con proteine, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità o reazione allergica a somministrazioni precedenti. Questo include reazioni allergiche come orticaria e dispnea, molto raramente anafilassi (vedere paragrafo 4.4).

Sintomi di possibile origine immunologica devono essere valutati prima che il paziente sia nuovamente trattato.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella presentata di seguito è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e livello di termine preferito).

Le frequenze sono state valutate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In corso di trattamento con Prolastin sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Classificazione per sistemi e organi	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$	Molto raro $< 1/10.000$
Disturbi del sistema immunitario	Orticaria	Reazioni da ipersensibilità	Shock anafilattico
Patologie del sistema nervoso	Capogiro/sensazione di intontimento, cefalea		
Patologie cardiache		Tachicardia	
Patologie vascolari		Ipotensione, Ipertensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea		
Patologie	Nausea		

gastrointestinali			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore articolare/artralgia	Dolore dorsale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brividi, febbre, sintomi simil-influenzali, dolore toracico		

Per informazioni sulla sicurezza virale, vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti gli effetti derivanti da sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere accuratamente controllato per l'insorgenza di possibili effetti indesiderati e, nel caso, devono essere instaurate le misure di supporto più idonee.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori delle proteinasi, codice ATC: B02AB02

L'inibitore dell'alfa₁-proteinasi è un normale costituente del sangue umano, la cui funzione è quella di inibire, oltre ad altri enzimi, l'elastasi neutrofila. L'inibitore dell'alfa₁-proteinasi ha un peso molecolare di 51 kDa e appartiene alla famiglia degli inibitori delle proteasi sieriche.

La patogenesi dell'enfisema in stati di carenza di inibitore dell'alfa₁-proteinasi si ritiene sia dovuta ad uno squilibrio biochimico cronico tra l'elastasi e l'inibitore dell'alfa₁-proteinasi. L'elastasi, che viene sintetizzata dalle cellule pro-infiammatorie nelle basse vie respiratorie, è in grado di degradare il tessuto elastico. Uno dei principali inibitori dell'elastasi è l'inibitore dell'alfa₁-proteinasi, che è deficitario nella malattia da carenza ereditaria di alfa₁-proteinasi. Di conseguenza, le strutture alveolari non sono più protette contro l'azione dell'elastasi rilasciata dai neutrofili nelle basse vie aeree e ad essa rimangono esposte cronicamente. Questo determina una progressiva degradazione del tessuto elastico e, quando la concentrazione di alfa₁-antitripsina nel siero scende al di sotto degli 80 mg/dL, a ciò si associa un aumento del rischio per lo sviluppo di enfisema.

In due studi osservazionali controllati, il rallentamento più significativo della riduzione nel grado di FEV₁ è stato osservato nei pazienti con FEV₁ compresa tra il 35 ed il 60% del predetto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, praticamente il 100% dell'inibitore dell'alfa₁-proteinasi somministrato è immediatamente disponibile in circolo. Il tasso di recupero medio in vivo è di 4,2 mg/dL per kg di peso corporeo. L'emivita in vivo è approssimativamente di 4,5 giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il principio attivo di Prolastin, l'inibitore dell'alfa₁-proteinasasi, si ottiene dal plasma umano e si comporta come un costituente endogeno del plasma. La somministrazione di una dose singola di Prolastin a varie specie animali, così come la somministrazione giornaliera in 5 giorni consecutivi a conigli, non ha evidenziato effetti tossici. Ulteriori studi preclinici a dosi ripetute (tossicità cronica, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione) non sono stati eseguiti: questi, infatti, non possono essere condotti con successo nei modelli animali convenzionali dato che è attesa la formazione di anticorpi come risultato della somministrazione di proteine umane eterologhe.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: sodio cloruro, sodio fosfato monobasico.
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, Prolastin non deve essere miscelato con medicinali o altre soluzioni per infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La soluzione ricostituita deve essere sempre somministrata entro 3 ore dalla sua preparazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non congelare.

Una volta ricostituita, la soluzione per infusione non deve essere conservata in frigorifero. Eliminare le frazioni di soluzione inutilizzate seguendo le normative locali.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere:

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma clorobutilica e capsula di alluminio.

Solvente:

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma clorobutilica e capsula di alluminio.

Confezioni:

Confezione singola di Prolastin 1000 mg, polvere e solvente per soluzione per infusione contenente:

1 flaconcino di polvere (1000 mg di inibitore dell'alfa₁-proteinasasi umano)

1 flaconcino di solvente (40 ml di acqua p.p.i)

1 dispositivo di trasferimento per la ricostituzione Mix2Vial.

Confezione multipla contenente:

4 confezioni singole di Prolastin 1000 mg, polvere e solvente per soluzione per infusione.

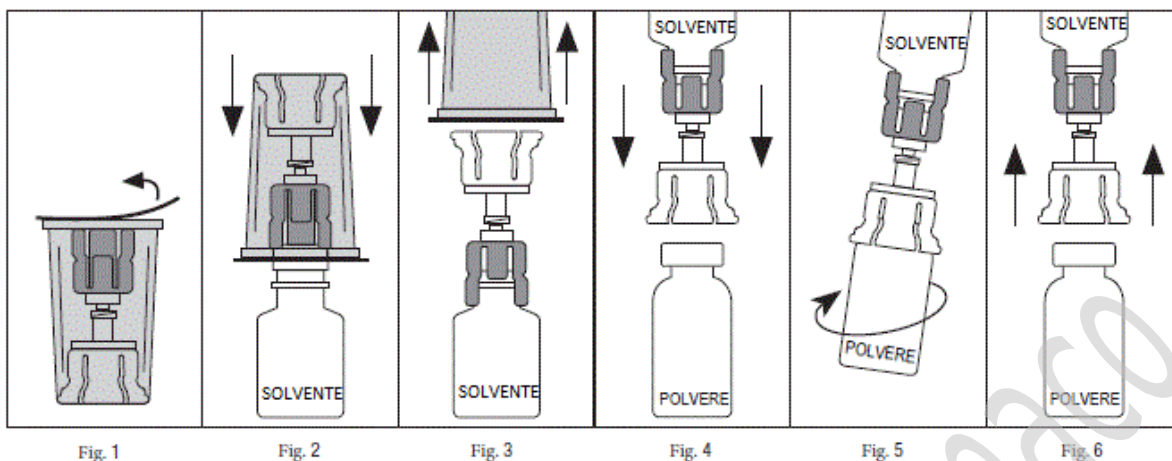
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere liofilizzata deve essere posta a contatto con il solvente e dissolta nel flaconcino contenente 40 ml di acqua per preparazioni iniettabili, come di seguito descritto. La soluzione ricostituita appare limpida od opalescente, incolore o leggermente verde giallognola. La ricostituzione totale deve essere ottenuta entro 5 minuti.

Preparazione della soluzione per infusione ricostituita

1. Operare in condizioni di asepsi (pulizia e sanitizzazione) al fine di mantenere la sterilità. Eseguire la procedura di ricostituzione su una superficie di lavoro piana.
2. Assicurarci che i flaconcini di Prolastin e del solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) siano a temperatura ambiente (20-25°C).
3. Togliere il cappuccio protettivo dal flaconcino di Prolastin e pulire la parte superiore del tappo con un tampone imbevuto di alcool. Lasciare che il tappo di gomma si asciughi.
4. Ripetere l'operazione anche con il flaconcino di acqua sterile.
5. Aprire la confezione sterile del Mix2Vial staccando il coperchio (**Figura 1**). Non rimuovere il dispositivo dalla confezione.
6. Posizionare il flaconcino del solvente in posizione verticale su una superficie piana. Tenendo il flaconcino di solvente in modo sicuro, spingere l'estremità blu del Mix2Vial verso il basso fino a quando la punta penetra nel tappo (**Figura 2**).
7. Rimuovere l'involucro esterno trasparente dal Mix2Vial e gettarlo (**Figura 3**).
8. Posizionare il flaconcino di Prolastin in posizione verticale su una superficie piana e invertire il flaconcino di solvente con il Mix2Vial ancora attaccato.
9. Tenendo il flaconcino di Prolastin saldamente su una superficie piana, spingere l'adattatore trasparente del Mix2Vial verso il basso fino a quando la punta penetra nel tappo (**Figura 4**). Il solvente verrà trasferito automaticamente nel flaconcino di Prolastin grazie al vuoto in esso contenuto.
Nota: se il Mix2Vial viene collegato in modo obliquo, si può avere una perdita di vuoto dal flaconcino del prodotto ed il solvente non verrà trasferito nel flaconcino del prodotto. Se il vuoto viene perso, utilizzare una siringa sterile e un ago per rimuovere l'acqua sterile dal flaconcino di solvente e iniettarla nel flaconcino di Prolastin, dirigendo il flusso del liquido contro la parete del flaconcino.
10. Con il flaconcino di solvente e quello di Prolastin ancora attaccati al Mix2Vial, agitare delicatamente (**Figura 5**) fino a quando la polvere è completamente disciolta. Non scuotere, per evitare la formazione di schiuma. La soluzione ricostituita deve essere limpida. Non utilizzare se si osserva la presenza di particelle o scolorimento.
11. Se è necessario più di un flaconcino di prodotto per ottenere la dose richiesta, ripetere le istruzioni di cui sopra utilizzando una nuova confezione di prodotto contenente un nuovo Mix2Vial. Non riutilizzare il Mix2Vial.
12. Rimuovere il Mix2Vial (**Figura 6**) e procedere con la somministrazione del prodotto in asepsi.



Usare solo soluzioni limpide. La soluzione ricostituita deve essere sempre somministrata entro 3 ore dalla sua ricostituzione. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Instituto Grifols, S.A. - Can Guasc, 2 - Parets del Vallès - 08150 Barcelona – SPAGNA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Prolastin “1000 mg/40 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione” – 1 flaconcino in vetro di polvere + 1 flaconcino in vetro di solvente + 1 set per ricostituzione e la somministrazione
AIC: 037709019

Prolastin “1000 mg/40 ml Polvere e solvente per soluzione per infusione” – 4x(1 flaconcino in vetro di polvere + 1 flaconcino in vetro di solvente + 1 set per ricostituzione e la somministrazione) AIC: 037709021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14 luglio 2009/ 22 marzo 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prolastin 4 000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione
Prolastin 5 000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Prolastin da 4 000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione:

Un flaconcino di polvere contiene circa 4000 mg di inibitore dell'alfa₁-proteinasi, umano*.

Dopo ricostituzione con 160 mL di solvente, la soluzione contiene circa 25 mg/mL di inibitore dell'alfa₁-proteinasi, umano.

Prolastin da 5 000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione:

Un flaconcino di polvere contiene circa 5000 mg di inibitore dell'alfa₁-proteinasi, umano*.

Dopo ricostituzione con 200 mL di solvente, la soluzione contiene circa 25 mg/mL di inibitore dell'alfa₁-proteinasi, umano.

* Prodotto dal plasma di donatori umani

Eccipienti con effetti noti:

Prolastin contiene 2,76 mg di sodio per mL di soluzione ricostituita (120 mmol/L).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Polvere o massa friabile: di colore bianco, giallo chiaro o marrone chiaro.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

La soluzione ricostituita appare da limpida a leggermente opalescente, incolore, verde chiaro, giallo chiaro o marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prolastin è indicato per la terapia cronica sostitutiva in soggetti con deficit documentato severo di inibitore dell'alfa₁-proteinasi (per es. genotipi PiZZ, PiZ(null), Pi(null)(null) e PiSZ). I pazienti devono seguire un trattamento farmacologico e non farmacologico ottimale e mostrare evidenza di malattia polmonare progressiva (per es. volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) ridotto rispetto al predetto, compromissione della capacità di camminare o aumento del numero di esacerbazioni) valutata da un operatore sanitario esperto nel trattamento del deficit di inibitore dell'alfa₁-proteinasi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e le prime infusioni devono essere supervisionate da medici con esperienza nelle patologie ostruttive croniche polmonari. Le infusioni successive possono essere somministrate da un operatore sanitario, vedere paragrafo 4.4.

La durata del trattamento è a discrezione del medico curante e non è previsto un limite specifico alla durata del trattamento stesso.

Posologia

Adulti, inclusi gli anziani

Salvo diversa prescrizione, la dose raccomandata di Prolastin di 60 mg/kg di peso corporeo, somministrata per infusione lenta una volta alla settimana (equivalente a 180 mL di soluzione ricostituita per infusione, contenente 25 mg/mL di inibitore dell'alfa₁-proteinasi, umano somministrati ad un paziente di 75 kg di peso) è in genere sufficiente a mantenere il livello sierico di inibitore dell'alfa₁-proteinasi costantemente al di sopra degli 80 mg/dL, che corrisponde ad una concentrazione polmonare di 1,3 μM. Teoricamente tali concentrazioni nel siero e nel fluido di rivestimento epiteliale sono considerate protettive contro un ulteriore peggioramento dell'enfisema polmonare.

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza nell'uso di Prolastin nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Modo di somministrazione

Prolastin deve essere somministrato esclusivamente per infusione endovenosa dopo ricostituzione.

La polvere liofilizzata deve essere disciolta con il solvente fornito nella confezione (acqua per preparazioni iniettabili) come descritto nel paragrafo 6.6 e somministrata usando un adeguato set d'infusione (non incluso).

La soluzione così preparata deve essere utilizzata entro 3 ore dalla sua ricostituzione.

La velocità di infusione non deve superare gli 0,08 mL/kg/min (equivalente a 6 mL/minuto in un paziente di 75 kg di peso). La velocità di infusione deve essere regolata in base alla tollerabilità per il paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Prolastin non deve essere somministrato a soggetti con:

- deficit selettivo di IgA che possiedano anticorpi anti-IgA, dato che questo può portare a reazioni allergiche incluso lo shock anafilattico;
- ipersensibilità nota agli inibitori dell'alfa₁-proteinasi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere anche paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ci si deve attenere alla velocità di infusione raccomandata al paragrafo 4.2. Se si verifica una qualsiasi reazione correlabile alla somministrazione di Prolastin, si deve ridurre la velocità di infusione o interrompere la somministrazione, in base alle condizioni cliniche del paziente.

È richiesta particolare attenzione nell'infusione in pazienti con insufficienza cardiaca grave ed in quelli a rischio di sovraccarico circolatorio dato che Prolastin può causare un incremento transitorio del volume ematico.

Ipersensibilità

In casi rari, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, anche in pazienti che hanno tollerato un trattamento precedente con l'inibitore dell'alfa₁-proteinasi, umano. In caso di gravi reazioni d'ipersensibilità (con calo della pressione arteriosa < 90 mmHg, dispnea o perfino shock anafilattico) l'infusione di Prolastin deve essere interrotta immediatamente e devono essere messi in atto i trattamenti più idonei, se necessario anche quelli per lo shock.

Trattamento domiciliare

I dati sull'uso di Prolastin in trattamento domiciliare sono limitati.

I rischi potenziali associati al trattamento domiciliare sono correlati alla manipolazione e alla somministrazione del medicinale, oltre che alla gestione delle reazioni avverse. I pazienti in ogni caso devono essere informati sui segni delle reazioni di ipersensibilità.

La decisione se un paziente è adatto al trattamento domiciliare viene presa dal medico curante, il quale si deve assicurare che siano state fornite istruzioni adeguate (ad es. riguardo a ricostituzione, uso del dispositivo di trasferimento per la ricostituzione, assemblaggio del set per infusione endovenosa, tecniche di infusione, tenuta di un diario del trattamento, identificazione delle reazioni avverse e misure da adottare in caso di comparsa di tali reazioni) e che l'uso sia controllato a intervalli regolari.

Agenti trasmissibili

Le misure standard adottate per prevenire le infezioni causate dall'uso di medicinali prodotti a partire dal sangue o dal plasma umano includono: la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e del plasma pool per i marcatori d'infezione specifici e l'inclusione, nel processo di produzione, dei passaggi necessari alla rimozione/inattivazione dei virus. Nonostante queste misure, non può essere totalmente escluso il rischio di trasmissione di agenti infettivi quando vengono somministrati prodotti derivati dal sangue o dal plasma umano. Questo riguarda anche virus e altri patogeni di origine sconosciuta od emergenti.

Le misure adottate sono considerate efficaci nei confronti dei virus incapsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV). Le misure adottate possono risultare di efficacia limitata contro i virus non-incapsulati come il virus dell'epatite A (HAV) e il parvovirus B19.

L'infezione da parvovirus B19 può essere grave per le donne in stato di gravidanza (infezioni fetali) e per gli individui con immunodeficienza o con aumentata eritropoiesi (es. anemia emolitica).

Le vaccinazioni appropriate (epatite A e B) devono essere prese in considerazione nei pazienti trattati regolarmente/ripetutamente con inibitori delle proteinasi derivati da plasma umano.

Tracciabilità

Ogni volta che Prolastin viene somministrato ad un paziente, il nome e il numero di lotto del prodotto devono essere chiaramente registrati, al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto di prodotto utilizzato.

Fumo

La terapia con Prolastin non può essere negata ai fumatori. Tuttavia, poiché l'efficacia di Prolastin a livello polmonare viene compromessa dal fumo di tabacco, si raccomanda vivamente la cessazione del fumo.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene circa 441,6 mg (19,2 mmol) di sodio per flaconcino da 4 000 mg e contiene circa 552 mg (24 mmol) di sodio per flaconcino da 5 000 mg.

Nel caso di un paziente di 75 kg di peso, il contenuto di sodio della dose raccomandata equivale al 24,84% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono note interazioni di Prolastin con altri farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per Prolastin non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Non sono stati eseguiti studi sugli animali. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'inibitore dell'alfa₁-proteinasi sia escreto nel latte materno. L'escrezione dell'inibitore dell'alfa₁-proteinasi nel latte non è stata studiata negli animali. Deve essere presa la decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Prolastin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Prolastin per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Prolastin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il trattamento con Prolastin può causare reazioni note come febbre, sintomi simil-influenzali, dispnea, orticaria, nausea, ecc.

Tuttavia, possono manifestarsi reazioni immunologiche non comuni o rare, come con ogni trattamento con proteine, anche quando il paziente non ha mostrato ipersensibilità o reazione allergica a somministrazioni precedenti. Questo include reazioni allergiche come orticaria o dispnea, molto raramente anafilassi (vedere paragrafo 4.4).

Sintomi di possibile origine immunologica devono essere valutati prima che il paziente sia nuovamente trattato.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella presentata di seguito è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e livello di termine preferito).

Le frequenze sono state valutate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In corso di trattamento con Prolastin sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Classificazione per sistemi e organi	Non comune $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Molto raro $< 1/10\ 000$
Disturbi del sistema immunitario	Orticaria	Reazioni da ipersensibilità	Shock anafilattico
Patologie del sistema nervoso	Capogiro/sensazione di intontimento, cefalea		
Patologie cardiache		Tachicardia	

Patologie vascolari		Ipotensione, Ipertensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea		
Patologie gastrointestinali	Nausea		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore articolare/artralgia	Dolore dorsale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brividi, febbre, sintomi simil-influenzali, dolore toracico		

Per informazioni sulla sicurezza virale, vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti gli effetti derivanti da sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere accuratamente controllato per l'insorgenza di possibili effetti indesiderati e, nel caso, devono essere instaurate le misure di supporto più idonee.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori delle proteinasi, codice ATC: B02AB02

L'inibitore dell'alfa₁-proteinasi è un normale costituente del sangue umano, la cui funzione è quella di inibire, oltre ad altri enzimi, l'elastasi neutrofila. L'inibitore dell'alfa₁-proteinasi ha un peso molecolare di 51 kDa e appartiene alla famiglia degli inibitori delle serin proteasi.

La patogenesi dell'enfisema in stati di carenza di inibitore dell'alfa₁-proteinasi si ritiene sia dovuta ad uno squilibrio biochimico cronico tra l'elastasi e l'inibitore dell'alfa₁-proteinasi. L'elastasi, che viene sintetizzata dalle cellule pro-infiammatorie nelle basse vie respiratorie, è in grado di degradare il tessuto elastico. Uno dei principali inibitori dell'elastasi è l'inibitore dell'alfa₁-proteinasi, che è deficitario nella malattia da carenza ereditaria di alfa₁-proteinasi. Di conseguenza, le strutture alveolari non sono più protette contro l'azione dell'elastasi rilasciata dai neutrofili nelle basse vie aeree e ad essa rimangono esposte cronicamente. Questo determina una progressiva degradazione del tessuto elastico e, quando la concentrazione di alfa₁-antitripsina nel siero scende al di sotto degli 80 mg/dL, a ciò si associa un aumento del rischio per lo sviluppo di enfisema.

In due studi osservazionali controllati, il rallentamento più significativo della riduzione nel grado di FEV₁ è stato osservato nei pazienti con FEV₁ compresa tra il 35 ed il 60% del predetto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, praticamente il 100% dell'inibitore dell'alfa₁-proteinasi somministrato è immediatamente disponibile in circolo. Il tasso di recupero medio in vivo è di 4,2 mg/dL per kg di peso corporeo. L'emivita in vivo è approssimativamente di 4,5 giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il principio attivo di Prolastin, l'inibitore dell'alfa₁-proteinasi, si ottiene dal plasma umano e si comporta come un costituente endogeno del plasma. La somministrazione di una dose singola di Prolastin a varie specie animali, così come la somministrazione giornaliera in 5 giorni consecutivi a conigli, non ha evidenziato effetti tossici. Ulteriori studi preclinici a dosi ripetute (tossicità cronica, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione) non sono stati eseguiti: questi, infatti, non possono essere condotti con successo nei modelli animali convenzionali dato che è attesa la formazione di anticorpi come risultato della somministrazione di proteine umane eterologhe.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere: sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, Prolastin non deve essere miscelato con medicinali o altre soluzioni per infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni

La soluzione ricostituita deve essere sempre somministrata entro 3 ore dalla sua preparazione.

Una volta ricostituita, la soluzione per infusione non deve essere conservata in frigorifero. Eliminare le frazioni di soluzione inutilizzate in conformità alla normativa locale vigente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere:

Flaconcino di vetro di tipo II con tappo in gomma clorobutilica e capsula di alluminio.

Solvente:

Flaconcino di vetro di tipo II con tappo in gomma bromobutilica e capsula di alluminio.

Confezioni:

Confezioni singole

Prolastin da 4 000 mg, polvere e solvente per soluzione per infusione contiene:

Un flaconcino di polvere (4 000 mg di inibitore dell'alfa₁-proteinasi, umano)

Un flaconcino di solvente (160 mL di acqua per preparazioni iniettabili)
Un dispositivo di trasferimento per la ricostituzione.

Prolastin da 5 000 mg, polvere e solvente per soluzione per infusione contiene:

Un flaconcino di polvere (5 000 mg di inibitore dell'alfa₁-proteinasì, umano)
Un flaconcino di solvente (200 mL di acqua per preparazioni iniettabili)
Un dispositivo di trasferimento per la ricostituzione.

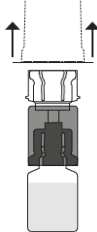
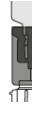
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere liofilizzata deve essere posta a contatto con il solvente e dissolta nel flaconcino fornito nella confezione contenente acqua per preparazioni iniettabili, come di seguito descritto. La soluzione ricostituita appare da limpida a leggermente opalescente, incolore, verde chiaro, giallo chiaro o marrone chiaro. La ricostituzione totale deve essere ottenuta entro 15 minuti.

Preparazione della soluzione per infusione ricostituita

1. Operare in condizioni di asepsi (pulizia e sanitizzazione) al fine di mantenere la sterilità. Eseguire la procedura di ricostituzione su una superficie di lavoro piana.
2. Assicurarsi che i flaconcini contenenti la polvere di Prolastin e il solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) siano a temperatura ambiente (20 – 25 °C).
3. Togliere il cappuccio protettivo dal flaconcino di Prolastin e dal flaconcino del solvente e pulire le ghiera e i tappi con un tampone imbevuto di alcol. Lasciare che i tappi di gomma si asciughino.

<p>4. Aprire la confezione sterile del dispositivo di trasferimento staccando il coperchio completamente. Non estrarre il dispositivo dalla confezione.</p>	<p>5. Collocare il flaconcino del solvente in posizione verticale su una superficie piana e tenerlo saldamente. Senza rimuovere la confezione esterna, spingere l'estremità blu dell'adattatore di trasferimento verso il basso fino a quando la punta penetra nel tappo e scatta in posizione. Non ruotare.</p>	<p>6. Rimuovere la confezione esterna trasparente dall'adattatore di trasferimento ed eliminarla.</p> 
<p>7. Collocare il flaconcino della polvere di Prolastin in posizione verticale sulla superficie. Capovolgere di 180° l'unità costituita dall'adattatore e dal flaconcino del solvente. Spingere con l'estremità trasparente/bianca dell'adattatore verso il basso - senza ruotare - fino a quando la punta penetra nel tappo e scatta in posizione.</p> 	<p>8. A causa del vuoto presente nel flaconcino della polvere, il trasferimento del solvente inizierà automaticamente. Attendere il completo trasferimento del solvente. Rimuovere l'adattatore con il flaconcino del solvente collegato, inclinandolo con un angolo di circa 45°.</p>	<p>9. Agitare delicatamente il flaconcino di Prolastin fino a quando la polvere è completamente disciolta. Non scuotere, per evitare la formazione di schiuma. Non toccare il tappo. Procedere con la somministrazione del prodotto in asepsi.</p>

10. Se è necessario più di un flaconcino di prodotto per ottenere la dose richiesta, ripetere le istruzioni di cui sopra utilizzando un'altra confezione di prodotto contenente un nuovo adattatore di trasferimento. Non riutilizzare l'adattatore.

Usare solo soluzioni da limpide a leggermente opalescenti, incolori, verde chiaro, giallo chiaro o marrone chiaro e prive di particolato visibile. La soluzione ricostituita deve essere sempre somministrata entro 3 ore dalla sua ricostituzione. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Instituto Grifols, S.A. - Can Guasch, 2 - Parets del Vallès - 08150 Barcelona – SPAGNA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

037709033 – “4000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino di polvere da 4000 mg in vetro + 1 flaconcino di solvente da 160 mL in vetro, con dispositivo di ricostituzione

037709045 – “5000 mg polvere e solvente per soluzione per infusione” 1 flaconcino di polvere da 5000 mg in vetro + 1 flaconcino di solvente da 200 mL in vetro, con dispositivo di ricostituzione

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): <http://www.agenziafarmaco.it>.