

MENTIONS LÉGALES

PROLASTIN 5000 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROLASTIN 5 000 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient environ 5 000 mg d'alpha-1 antitrypsine humaine*.

Après reconstitution avec 200 mL de solvant, la solution contient environ 25 mg/mL d'alpha-1 antitrypsine (humaine).

Produite à partir de plasma de donneurs humains.

Excipient(s) à effet notoire :

Prolastin contient 2,76 mg de sodium par mL de solution reconstituée (120 mmol/L).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion.

Poudre ou masse friable : de couleur blanche, jaune, clair ou marron clair.

Solvant : solution limpide et incolore.

La solution reconstituée apparaît comme une solution transparente à légèrement opalescente, incolore ou d'une couleur vert clair, jaune clair ou marron clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PROLASTIN est indiqué comme traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine sévère documenté (ex : génotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), et PiSZ).

Les patients doivent recevoir un traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal et montrer des signes de maladie pulmonaire évolutive (ex : diminution du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] attendu, réduction de la capacité de marche ou augmentation du nombre d'exacerbations) évalués par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des bronchopneumopathies chroniques obstructives et surveillé lors des premières perfusions. Les perfusions suivantes peuvent être administrées par un professionnel de santé, voir rubrique 4.4.

La durée du traitement est laissée à l'appréciation du médecin traitant. Aucune limite de durée de traitement spécifique n'a été fixée.

Posologie

Adultes, y compris personnes âgées

Sauf prescription contraire, la dose hebdomadaire est de 60 mg de principe actif par kg de poids corporel (équivalent à 180 mL de solution injectable / perfusion reconstituée, qui contient 25 mg/mL d'alpha-1 antitrypsine humaine pour un patient pesant 75 kg), administrée sous la forme d'une perfusion de courte durée qui suffit habituellement pour maintenir un taux d'alpha-1 antitrypsine sérique constant supérieur à 80 mg/dL correspondant à un taux de 1,3 µM au niveau des poumons. Ces taux dans le sang et dans le liquide recouvrant l'épithélium pulmonaire sont, en théorie, censés protéger contre l'aggravation de l'emphysème pulmonaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PROLASTIN dans la population pédiatrique (<18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

PROLASTIN ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse après reconstitution.

La poudre doit être dissoute avec le solvant fourni dans la boîte (eau pour préparations injectables) comme décrit dans la rubrique 6.6 et administrée en utilisant un set pour perfusion approprié (non fourni).

La solution reconstituée doit être administrée dans les 3 heures qui suivent sa préparation.

La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 0,08 mL/kg de poids par minute (correspond à 6 mL par minute pour un patient de 75 kg). Cette vitesse de perfusion peut être ajustée en fonction de la tolérance par le patient. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

PROLASTIN ne doit pas être utilisé chez les patients :

- souffrant d'un déficit en IgA sélectif, chez qui la présence d'anticorps anti-IgA a été démontrée, en raison du risque de réactions allergiques voire de choc anaphylactique.
- ayant une hypersensibilité à l'alpha-1 antitrypsine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir également rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La vitesse de perfusion recommandée indiquée à la rubrique 4.2 doit être respectée. En cas de survenue d'une réaction susceptible d'être liée à l'administration de PROLASTIN, la perfusion doit être ralentie ou arrêtée, en fonction de l'état clinique du patient.

PROLASTIN pouvant provoquer une augmentation transitoire du volume sanguin, la prudence s'impose plus particulièrement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère et chez les patients présentant un risque de surcharge volémique.

Hypersensibilité

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir, y compris chez les patients ayant toléré un traitement précédent par alpha-1 antitrypsine humaine. En cas de réaction d'hypersensibilité sévère (entraînant une baisse de la tension artérielle à moins de 90 mmHg, une dyspnée ou même un choc anaphylactique), le traitement par PROLASTIN doit être immédiatement interrompu et si nécessaire, un traitement adapté au choc doit être instauré.

Traitement à domicile

Les données sur l'utilisation de PROLASTIN à domicile sont limitées.

Les risques potentiels associés au traitement à domicile sont liés à la manipulation et à l'administration du médicament ainsi qu'à la prise en charge des réactions indésirables. Les patients doivent dans tous les cas être informés des signes de réaction d'hypersensibilité.

Le bien-fondé du traitement à domicile pour le patient est laissé à l'appréciation du médecin traitant, qui doit s'assurer qu'une formation appropriée est dispensée (concernant par exemple la reconstitution, l'utilisation du dispositif de transfert Mix2Vial, le branchement de la tubulure intraveineuse, les techniques de perfusion, la tenue à jour d'un carnet de traitement, l'identification des effets indésirables et la conduite à tenir en cas de survenue de tels effets) et que l'utilisation du médicament est réévaluée à intervalles réguliers.

Agents infectieux transmissibles

Les mesures standard destinées à prévenir les infections provoquées par l'utilisation des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humains, comprennent la sélection des donneurs, l'analyse des dons de sang individuels et des pools plasmatiques au niveau de certains marqueurs infectieux spécifiques ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication, d'étapes efficaces d'inactivation/élimination des virus. Malgré ces mesures, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humains sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et à d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés, notamment le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC). Les mesures prises peuvent avoir un effet limité contre les virus non enveloppés tels que le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19.

L'infection par le parvovirus B19 peut être grave chez la femme enceinte (infection fœtale) ainsi que chez les patients immunodéprimés ou ayant une augmentation de l'érythropoïèse (par exemple en cas d'anémie hémolytique).

Une vaccination appropriée (hépatite A et B) des patients recevant régulièrement ou de façon répétée de l'alpha-1 antitrypsine préparée à partir de plasma humain est recommandée.

Traçabilité

Chaque fois que PROLASTIN est administré à un patient, le nom et le numéro de lot du produit doivent être clairement enregistrés afin de conserver un lien entre le patient et le lot du produit.

Tabagisme

Le traitement de PROLASTIN ne peut pas être refusé aux fumeurs. Mais étant donné que l'efficacité de PROLASTIN peut être compromise par la présence de fumée dans les poumons, il est fortement recommandé à ces patients d'arrêter de fumer.

Teneur en sodium

Ce médicament contient environ 552,0 mg (24 mmol) de sodium par flacon de 5 000 mg. Dans le cas d'un patient pesant 75 kg, cela équivaut à 24,84 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ceci doit être pris en compte chez les patients qui suivent un régime contrôlé en sodium.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose d'aucunes données cliniques sur l'exposition à PROLASTIN pendant la grossesse. Aucune étude sur l'animal n'a été réalisée dans ce domaine. Lors de la prescription de PROLASTIN à des femmes enceintes, la prudence s'impose.

Allaitement

On ne sait pas si l'alpha-1 antitrypsine est excrétée dans le lait maternel humain. Le passage de l'alpha-1 antitrypsine dans le lait n'a pas été étudié chez l'animal. La décision de poursuivre/d'interrompre l'allaitement, de poursuivre/d'arrêter le traitement par PROLASTIN doit être prise en tenant compte de l'avantage de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par PROLASTIN pour la femme.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité chez l'animal n'a été réalisée avec PROLASTIN. L'inhibiteur alpha1-protéinase étant une protéine endogène humaine, aucun effet indésirable sur la fertilité n'est attendu lorsqu'il est administré aux doses recommandées.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

PROLASTIN n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le traitement par PROLASTIN peut provoquer des réactions connues telles que fièvre, symptômes pseudo-grippaux, dyspnée, urticaire, nausées, etc.

Comme avec tout traitement protéique, des réactions immunologiques peu fréquentes ou rares peuvent survenir, même lorsque le patient n'a pas présenté d'hypersensibilité ou de réaction allergique lors d'une administration antérieure. Il peut s'agir de réactions allergiques telles qu'urticaire ou dyspnée, et très rarement choc anaphylactique (voir rubrique 4.4).

Les symptômes pouvant être de nature immunologique doivent être évalués avant que le patient ne reprenne son traitement.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classification de systèmes d'organes MedDRA (SOC et niveau de terme préférentiel).

Les fréquences ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été observés dans le cadre de l'utilisation de PROLASTIN :

Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Très rare $< 1/10\,000$
Affections du système immunitaire	Urticaire	Réactions d'hypersensibilité	Choc anaphylactique
Affections du système nerveux	Vertiges/confusion/céphalées		
Affections cardiaques		Tachycardie	
Affections vasculaires		Hypotension/hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée		
Affections gastro-intestinales	Nausées		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs articulaires/arthralgies	Dorsalgies	
Troubles généraux et anomalies au niveau du site d'administration	Frissons, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, douleur thoracique		

En ce qui concerne la sécurité virale, voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Les conséquences du surdosage ne sont pas connues.

En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter d'éventuels effets indésirables et des mesures d'intervention doivent être disponibles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEUR DE PROTEASE, ALPHA-1 ANTITRYPSINE HUMAINE, Code ATC : B02AB02.

L'alpha-1 antitrypsine est un composant normal du sang humain qui inhibe l'activité de l'élastase du neutrophile et d'autres enzymes. L'alpha-1 antitrypsine a un poids moléculaire de 51 kDa et appartient à la famille des inhibiteurs de la sérine-protéase.

Mécanisme d'action :

Actuellement, on suppose que la pathogenèse de l'emphysème lié à un déficit en alpha-1 antitrypsine est attribuable à la perturbation biochimique chronique de l'équilibre entre l'élastase et l'alpha-1 antitrypsine. L'élastase, qui est synthétisée par les cellules pro-inflammatoires dans les voies respiratoires inférieures, est capable de dégrader les tissus élastiques. Un des principaux inhibiteurs de l'élastase est l'alpha-1 antitrypsine, absent en cas de déficit héréditaire en alpha-1 antitrypsine. Dans ce cas, les structures alvéolaires ne sont pas protégées contre l'élastase qui est libérée par les neutrophiles dans les voies respiratoires inférieures, à laquelle elles sont donc exposées de manière chronique.

Cette situation entraîne une dégradation progressive des tissus élastiques et lorsque les taux d'alpha-1 antitrypsine baissent en dessous de 80 mg/dL (correspondant à un taux de 1,3 µM au niveau des poumons), le risque d'emphysème augmente.

Effets pharmacodynamiques :

L'administration de PROLASTIN augmente et maintient les taux dans le sang et dans le liquide recouvrant l'épithélium pulmonaire de l'inhibiteur alpha1-protéinase, menant à une diminution de l'aggravation de l'emphysème pulmonaire.

Deux études observationnelles contrôlées ont montré que le ralentissement le plus significatif de la réduction du VEMS était celui observé chez les patients ayant un VEMS de 35 à 60 % de la valeur prédite.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse, 100 % de la dose de l'alpha-1 antitrypsine est directement disponible dans la circulation sanguine du patient. La récupération moyenne *in vivo* est de 4,2 mg/dL par kg de poids corporel. *In vivo*, le temps de demi-vie est d'environ 4,5 jours.

Les paramètres pharmacocinétiques qui ont été étudiés pour PROLASTIN dans l'étude ChAMP, une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, croisée, pour évaluer la comparabilité pharmacocinétique de l'alpha-1 MP (processus modifié) à celle de PROLASTIN chez 24 sujets adultes au déficit en alpha-1 antitrypsine (DAAT), sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Critère d'évaluation principale pharmacocinétique et autres paramètres pharmacocinétiques importants dérivés des résultats des tests sur l'efficacité

Traitement	AUC _{0-7 jours} Moyenne (%CV)	C _{max} Moyen (%CV)	t _{max} Médian (Fourchette)	t _{1/2} Moyenne (%CV)	C _{trough} moyen Moyenne (%CV)
	(mg*h/ml)	(mg/ml)	(h)	(h)	(mg/ml)
Prolastin	152,4 (16%)	1,848 (15%)	0,820 (0,25-2,90)	139,3 (18%)	0,574 (20%)

5.3. Données de sécurité préclinique

Le principe actif de PROLASTIN, l'alpha-1 antitrypsine, est obtenu à partir de plasma humain et se comporte comme un composant plasmatique endogène. L'administration d'une dose unique de PROLASTIN à différentes espèces animales aussi bien que l'administration de doses quotidiennes pendant 5 jours consécutifs à des lapins n'ont montré aucun effet toxique. On ne dispose pas d'études précliniques complémentaires sur l'administration de doses répétées (toxicité chronique, carcinogénicité, reprotoxicité). Il n'y aurait aucun intérêt à mener ces études sur les modèles animaux traditionnels étant donné qu'il est fort probable que les animaux développeraient des anticorps contre les protéines hétérologues humaines administrées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : chlorure de sodium, phosphate monosodique.

Solvant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou avec d'autres solutions pour perfusion.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

La solution préparée doit être utilisée dans les 3 heures suivant sa préparation.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

Une fois préparée, la solution pour perfusion ne peut plus être conservée au réfrigérateur. Éliminez la solution inutilisée conformément à la réglementation locale en vigueur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre : flacon en verre de type II avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle et opercule en aluminium.

Solvant : flacon en verre de type II avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle et opercule en aluminium.

Format des emballages extérieurs :

Présentations :

Emballages Unitaires

Chaque boîte de PROLASTIN 5 000 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion contient :

- un flacon de poudre (5000 mg d'alpha-1 antitrypsine humaine) ;
- un flacon de solvant (200 mL d'eau pour préparations injectables) ;
- un dispositif de transfert pour la reconstitution.

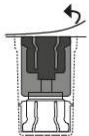
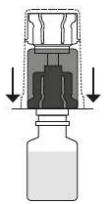
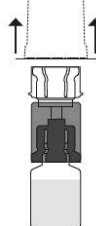
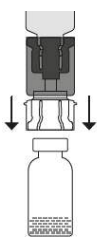
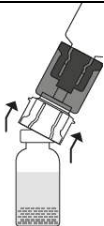
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La poudre doit être mélangée et dissoute dans le contenu du flacon d'eau pour préparations injectables fourni dans la boîte, comme décrit ci-dessous. La solution reconstituée apparaît comme une solution transparente à légèrement opalescente, incolore ou d'une couleur vert clair, jaune clair ou marron clair. La reconstitution totale doit être obtenue en 15 minutes.

Préparation de la solution reconstituée pour perfusion

1. Utiliser une technique aseptique (matériel propre et stérilisé) afin de maintenir la stérilité. La reconstitution doit être effectuée sur une surface de travail plane.
2. S'assurer que les flacons de PROLASTIN et de solvant (eau pour préparations injectables) sont à température ambiante (20 °C à 25 °C).
3. Retirer l'opercule du flacon de PROLASTIN et du flacon de solvant et nettoyer les bords et les bouchons avec un coton imprégné d'alcool. Laisser les bouchons en caoutchouc sécher.

4 Ouvrir l'emballage du dispositif de transfert stérile en retirant complètement le film protecteur. Ne pas sortir le dispositif de l'emballage.		5. Placer le flacon de solvant en position verticale sur la surface plane et le tenir fermement. Sans retirer l'emballage extérieur, appuyer verticalement sur l'extrémité bleue du dispositif de transfert jusqu'à ce que le perforateur pénètre dans le bouchon et que le dispositif s'enclenche. Eviter toute rotation.		6. Retirer l'emballage extérieur transparent du dispositif de transfert et l'éliminer.	
7. Placer le flacon de poudre de PROLASTIN en position verticale sur la surface plane. Retourner de 180° l'ensemble composé du dispositif de transfert et du flacon de solvant. Appuyer verticalement sur l'extrémité transparente/blanche du dispositif, sans faire de rotation, jusqu'à ce que le perforateur pénètre dans le bouchon et que le dispositif s'enclenche.		8. Grâce au vide dans le flacon de poudre, le transfert du solvant débutera automatiquement. Attendre que la totalité du solvant ait été transférée. Retirer le dispositif fixé au flacon de solvant en l'inclinant à un angle d'environ 45°.		9. Tourner doucement le flacon de PROLASTIN jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas agiter pour éviter la formation de mousse. Ne pas toucher le bouchon. Administrer le produit en utilisant une technique aseptique.	

10. Si plusieurs flacons sont nécessaires pour obtenir la dose requise, répéter les étapes ci dessus en utilisant le nouveau dispositif de transfert contenu dans chacun des flacons pour flacon neuf. Ne pas réutiliser un dispositif de transfert déjà utilisé.

Seules les solutions transparentes à légèrement opalescentes, incolores ou de couleur vert clair, jaune clair ou marron clair et exemptes de particules visibles peuvent être utilisées. La solution reconstituée doit toujours être utilisée dans les 3 heures qui suivent sa reconstitution. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GRIFOLS DEUTSCHLAND GMBH
COLMARER STRASSE 22
60528 FRANKFURT
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 813 0 7 : Poudre en flacon (verre) + 200 mL de solvant en flacon (verre) avec dispositif de transfert, boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

19/10/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2025

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession. Prix de de vente HT par UCD aux établissements de santé, 1 flacon (PROLASTIN 5000MG INJ) : 1 625,000 euros.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur la base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> et sur le site de l'Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé <http://ansm.sante.fr/>.

Pour tout besoin : réclamation qualité produit, déclaration d'un évènement indésirable, question d'information médicale et numéro d'appel d'urgence, veuillez-vous adresser à notre pharmacien responsable : + 33 (0)1 53 53 08 70 ou infomed.gf@grifols.com

Pour obtenir des informations sur le traitement de vos données personnelles, consultez notre politique de confidentialité « Relations avec les professionnels de la santé et contacts commerciaux » sur www.grifols.com. Si vous souhaitez transmettre une observation sur la qualité de l'information promotionnelle, veuillez-vous adresser à notre pharmacien responsable par mail : qualitevm@grifols.com Grifols France s'engage à respecter la "Charte pour l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments" et le référentiel de certification associé. Toutes les personnes employées par Grifols France et exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à la disposition des professionnels de santé rencontrés pour leur présenter les règles de déontologie formalisées par Grifols France et répondre à leurs questions à ce sujet. Ces règles de déontologie se trouvent également sur le site : www.grifols.com