**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prolastina 1000 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska med pulver innehåller ca 1000 mg alfa$_1$-proteinashämmare, human*.
Efter beredning med 40 ml lösningsmedel, innehåller lösningen ca 25 mg/ml alfa$_1$-proteinashämmare (human).

*Tillverkat från human plasma från donatorer.

Hjälpämnen med känd effekt:
Prolastina innehåller 2,76 mg natrium per ml färdigberedd lösning (120 mmol/l).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Pulver eller spröd substans: Vitt eller svagt gult eller svagt brunt
Vätska: Klar färglös lösning

Den färdigberedda lösningen är klar till svagt opaliserande, färglös, svagt grön, svagt gul eller svagt brun.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Prolastina används vid långtidssubstitutionsterapi hos individer med dokumenterad allvarlig alfa$_1$-proteinashämmarbrist (t.ex. genotyper PiZZ, PiZ(0), Pi(0,0) och PiSZ). Patienterna ska stå på optimal farmakologisk och icke-farmakologisk behandling och visa tecken på progressiv lungsjukdom (t.ex. lägre forcerad expiratorisk volym per sekund (FEV1) än förväntat, nedsatt gångförmåga eller ökat antal exacerbationer), som utvärderats av sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av alfa-1-proteinashämmarbrist.

### 4.2 Dosering och administreringssätt

Läkare med erfarenhet av behandling av patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom ska initiera behandlingen och övervaka de första infusionerna. Efterföljande infusioner kan administreras av annan sjukvårdspersonal, se avsnitt 4.4.
Behandlingstidens längd bestäms av den behandlande läkaren. Det finns ingen specifik tidsbegränsning för behandlingen.

<u>Dosering</u>

*Vuxna, inklusive äldre patienter*
Om inget annat föreskrivs är en veckodos på 60 mg aktiv substans/kg kroppsvikt (motsvarar 180 ml beredd infusionsvätska, lösning innehållande 25 mg/ml alfa$_1$-proteinashämmare (human) hos en patient som väger 75 kg), givet som korttidsinfusion, vanligen tillräckligt för att hålla serum alfa$_1$-

proteinashämmarnivån konstant över 80 mg/dl. Detta motsvarar en pulmonell nivå på 1,3 µM. Denna nivå i serum samt lungepitelvätska beräknas vara miniminivå för att skydda mot ytterligare förvärring av lungemfysemet.

Barn och ungdomar
Det finns ingen erfarenhet från behandling av barn och ungdomar under 18 år.

Administreringssätt
Prolastina ska endast administreras genom intravenös infusion efter beredning.
Det torra pulvret måste lösas med det sampackade lösningsmedlet (vatten för injektionsvätskor) enligt beskrivning i avsnitt 6.6. och administreras genom att använda ett passande infusionsset (ej inkluderat).
Läkemedlet ska användas inom tre timmar efter beredning.

Infusionshastigheten ska inte överstiga 0,08 ml/kg kroppsvikt per minut (motsvarar 6 ml per minut hos en patient som väger 75 kg). Infusionshastigheten kan justeras baserat på vad patienten tolererar.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## 4.3 Kontraindikationer

Prolastina ska inte användas hos patienter med:
- selektiv IgA-brist som har antikroppar mot IgA, eftersom allvarliga allergiska reaktioner och även anafylaktisk chock kan uppstå,
- överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet alfa$_1$-proteinashämmare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se även avsnitt 4.4).

## 4.4 Varningar och försiktighet

Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 ska följas. Om någon reaktion uppstår som kan ha samband med Prolastina-administrering, ska infusionshastigheten sänkas eller administreringen avbrytas beroende på patientens kliniska tillstånd.

Eftersom Prolastina kan skapa en övergående blodvolymökning, ska särskild försiktighet iakttas hos patienter med svår hjärtsvikt och hos patienter med risk för cirkulatorisk överbelastning.

Överkänslighet
Överkänslighetsreaktioner kan inträffa i sällsynta fall, även hos patienter som tolererat tidigare behandling med human alfa$_1$-proteinas-hämmare. I händelse av svår överkänslighetsreaktion (med ett blodtrycksfall till <90 mmHg, dyspné, eller till och med anaflylaktisk chock), ska Prolastinabehandlingen omedelbart avbrytas och en lämplig terapi, med behandling av chock om nödvändigt, initieras.

Behandling i hemmet
Det finns begränsade data om användning av Prolastina för hembehandling. Möjliga risker i samband med hembehandling har att göra med hantering och administrering av läkemedlet samt hantering av biverkningar. Patienterna ska informeras om tecken på överkänslighetsreaktioner.

Beslut om huruvida en patient lämpar sig för hembehandling ska fattas av den behandlande läkaren, som ska säkerställa att lämplig träning ges (såsom beredning av lösningen, användning av överföringsset för beredning, ihopsättning av infusionsslangar, infusionstekniker, upprätthållande av behandlingsdagbok, identifiering av biverkningar och hantering av dessa om biverkningar uppstår) och att användningen ses över med jämna mellanrum.

Överförbara agens
Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för

specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunobristvirus (HIV), hepatit B virus (HBV) och hepatit C virus (HCV). Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus som hepatit A och parvovirus B19.
Parvovirus B19-infektion kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t.ex. vid hemolytisk anemi).

Adekvat vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/upprepat behandlas med plasmaderiverade proteinashämmare.

Spårbarhet
Varje gång Prolastina ges till en patient skall produktnamn och satsnummer tydligt dokumenteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

Rökning
Rökare kan inte nekas behandling med Prolastina, men eftersom effekten påverkas negativt av tobaksrök, rekommenderas rökstopp å det starkaste.

Natriuminnehåll
Läkemedlet innehåller ca 110,4 mg (4,8 mmol) natrium per 1000 mg injektionsflaska. För en patient som väger 75 kg motsvarar natriuminnehållet i rekommenderad dos 24,84% av WHOs rekommenderade maximala dagsintag om 2 g natrium för en vuxen. Detta bör beaktas hos patienter som ordinerats en natriumreducerad kost.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga kända interaktioner mellan Prolastina och andra läkemedel.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
För Prolastina saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier har inte utförts. Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning
Det är inte känt om $alfa_1$-proteinashämmare passerar över i modersmjölk. Utsöndringen av $alfa_1$-proteinashämmare i mjölk har inte studerats hos djur. Vid beslut om att fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta behandlingen med Prolastina ska man beakta nyttan av amning för barnet och nyttan av Prolastinabehandling för modern.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Prolastina har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen
Behandling med Prolastina kan ge upphov till kända biverkningar såsom feber, influensaliknande symtom, dyspné, urtikaria, illamående etc. Mindre vanliga eller sällsynta immunologiska biverkningar kan emellertid uppstå liksom vid andra behandlingar med proteinläkemedel, även när patienten inte uppvisat överkänslighet eller allergisk reaktion vid tidigare administrering. Detta innefattar allergiska reaktioner såsom urtikaria eller dyspné, och i mycket sällsynta fall anafylaxi (se avsnitt 4.4).

Symtom som kan vara av immunologiskt ursprung ska utvärderas innan ytterligare behandling ges.

Tabell över biverkningar
I tabellen nedan presenteras de biverkningar enligt MedDRA-systemets klassificering av organ (SOC och Preferred Term (PT) Level). Frekvensen har utvärderats enligt följande konvention: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)".

Följande biverkningar har observerats vid Prolastinabehandling:

| **Organsystem** | **Mindre vanliga ≥1/1000, <1/100** | **Sällsynta ≥1/10 000, <1/1000** | **Mycket sällsynta <1/10 000** |
|---|---|---|---|
| **Immunsystemet** | Urtikaria | Överkänslighets-reaktioner | Anafylaktisk chock |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | Yrsel, huvudvärk | | |
| **Hjärtat** | | Takykardi | |
| **Blodkärl** | | Hypotension, hypertension | |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** | Dyspné | | |
| **Hud och subkutan vävnad** | Utslag | | |
| **Magtarmkanalen** | Illamående | | |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** | Ledsmärta/artralgi | Ryggsmärta | |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** | Frossa, feber, influensaliknande symptom, bröstsmärta | | |

För information om virussäkerhet se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

### 4.9 Överdosering

Följderna av överdosering är inte kända.
Vid överdosering ska patienten observeras noggrant för förekomst av biverkningar och understödjande behandlingsåtgärder finnas tillgängliga efter behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: proteinashämmare, ATC-kod B02AB02

Alfa$_1$-proteinashämmare är en naturlig beståndsdel i humant blod som hämmar aktiviteten hos flera enzym däribland neutrofilelastas. Alfa$_1$-proteinashämmare har en molekylvikt på 51 kDa och tillhör familjen serinproteinashämmare.

Patogenesen för emfysemet vid alfa$_1$-proteinashämmarbrist anses bero på en kronisk biokemisk obalans mellan elastas och alfa$_1$-proteinashämmare. Elastas, som syntetiseras av proinflammatoriska celler i de nedre luftvägarna, kan bryta ner bindväv. En av de huvudsakliga elastashämmarna är alfa$_1$-proteinashämmare, vilken saknas vid ärftlig alfa$_1$-proteinashämmarbrist. Detta resulterar i att att den alveolära strukturen är oskyddad mot det elastas som frisätts av neutrofilerna i de nedre luftvägarna, och blir därför kroniskt exponerad för detta. Detta leder till progressiv nedbrytning av bindvävnaden och när serum-alfa$_1$-antitrypsinnivåerna sjunker under 80 mg/dl är detta förenat med ökad risk för utvecklande av emfysem.
I två kontrollerade, observationella registerstudier har den mest signifikanta minskningen av försämringshastigheten av FEV1 observerats hos patienter med FEV1 på 35 – 60 % (av förväntat).

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering är så gott som 100% av alfa$_1$-proteinashämmardosen omedelbart tillgänglig i patientens blodomlopp. I medeltal är återvinningskvoten för substansen *in vivo* 4,2 mg/dl per kg kroppsvikt.
Halveringstiden *in vivo* är uppskattningsvis 4,5 dagar.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den aktiva substansen i Prolastina är alfa$_1$-proteinashämmare vilken utvinns ur human plasma och beter sig som en endogen plasmabeståndsdel. Administrering av en enkeldos Prolastina till olika djurarter, såväl som administrering av dagliga doser under fem på varandra följande dagar till kaniner, visade inga tecken på toxicitet. Prekliniska studier med upprepad dosering (kronisk toxicitet, karcinogenicitet, reproduktioneffekter) har ej genomförts. Dessa studier kan inte på ett användbart sätt genomföras i konventionella djurmodeller eftersom antikroppar förväntas bildas som ett resultat av administrering av heterologa humanproteiner.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

<u>Pulver:</u>
Natriumklorid
Natriumdivätefosfat

<u>Vätska:</u>
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller andra infusionsvätskor.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.
Den färdigberedda lösningen ska alltid användas inom tre timmar efter beredning.
Färdigberedd infusionsvätska, lösning ska ej förvaras i kylskåp.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25ºC.
Får ej frysas.
För förvaringsanvisningar efter beredning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver:
Injektionsflaska av typ I-glas med klorobutylgummipropp och aluminiumförsegling.

Vätska:
Injektionsflaska av typ I-glas med klorobutylgummipropp och aluminiumförsegling.

Förpackningsstorlekar:
Enkelförpackning
Prolastina 1000mg, pulver och vätska till infusionsvätska, lösning innehåller:
En injektionsflaska med pulver (1000 mg alfa$_1$-proteinahämmare, human),
En injektionsflaska med vätska (40 ml vatten för injektionsvätskor),
Ett överföringsset för beredning av lösning.

Multiförpackning innehåller:
4 enkelförpackningar Prolastina 1000 mg, pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

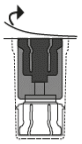
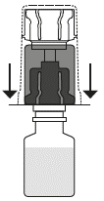
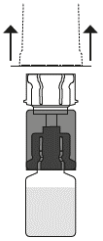
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

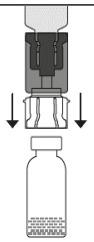
## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det torra pulvret ska komma i kontakt med och lösas upp av innehållet i den sampackade injektionsflaskan med 40 ml vatten för injektionsvätskor, enligt beskrivning nedan. Den färdigberedda lösningen skall vara klar till svagt opaliserande, färglös, svagt grön, svagt gul eller svagt brun. Lösningen bör vara fullständigt upplöst inom 5 minuter.

**Beredning av färdig infusionsvätska, lösning:**

1. Använd aseptisk (ren och desinficerad) teknik för att säkerställa fortsatt sterilitet. Beredningen av lösningen ska göras på en plan arbetsyta.
2. Säkerställ att injektionsflaskorna med Prolastina (pulver) och lösningsmedel (sterilt vatten för injektion) har uppnått rumstemperatur (20-25ºC)
3. Ta bort skyddshylsan både från injektionsflaskan med Prolastina och injektionsflaskan med lösningsmedlet och rengör injektionsflaskornas översta kanter och proppar med en alkoholindränkt tuss. Låt gummipropp torka.

| | | |
|---|---|---|
| 4. Öppna den sterila förpackningen med överförings-setet genom att helt dra av locket. Ta inte ut överföringssetet ur förpackningen.  | 5. Placera injektionsflaskan med vätska upprätt på ett plant underlag och håll den i ett stadigt grepp.  Utan att ta bort den yttre förpackningen, tryck den blå delen av överföringssetet rakt ned tills spetsen tränger igenom proppen och fastnar. Undvik att vrida. | 6. Ta bort den yttre genomskinliga förpackningen från överföringssetet och kassera den.  |

| | | |
|---|---|---|
| 7. Placera injektionsflaskan med Prolastina pulver upprätt på arbetsytan. Vänd enheten med överföringsetet och lösningsmedelsflaskan upp och ned 180°. Tryck den genomskinliga/vita delen av överföringssetet rakt ner – utan att vrida – tills spetsen tränger igenom proppen och fastnar.  | 8. Vakuumet i injektionsflaskan med Prolastina pulvret gör att lösningsmedlet överförs automatiskt.Vänta tills lösningsmedlet helt har förts över. Dra bort överföringssetet med den sammankopplade lösningsmedelsflaskan, genom att vinkla det 45°. | 9. Snurra försiktigt injektionsflaskan med Prolastina pulver tills allt pulver är fullständigt upplöst. Skaka inte för att undvika skumbildning. Rör inte gummiproppen. Administrera preparatet med aseptisk teknik. |

10. Om mer än en injektionsflaska kommer att behövas för att uppnå önskad dos, upprepa instruktionerna ovan med ytterligare en förpackning innehållande ett nytt överföringsset. Återanvänd inte överföringssetet.

Endast klara till svagt opaliserande lösningar, färglösa, svagt gröna, svagt gula eller svagt bruna och utan synbara partiklar ska användas. Den färdigberedda lösningen ska alltid användas inom tre timmar efter beredning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Straße 22
60528 Frankfurt
Tyskland
Tel.: +49 69/660 593 100
Epost: info.germany@grifols.com

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23127

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2007-04-20/2021-03-21

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-20

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
http://www.lakemedelsverket.se