

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prolastina 1000 mg, pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska innehåller: 1000 mg alfa₁-proteinashämmare, human. 1 ml av den färdigberedda lösningen innehåller 25 mg alfa₁-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. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Pulver: Vitt till beige pulver

Vätska: Klar färglös lösning

Den färdigberedda lösningen är klar till opaliserande, färglös till svagt gulaktig grön färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Prolastina används vid långtidssubstitutionsterapi hos individer med dokumenterad allvarlig alfa₁-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 administreringsätt

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.

Dosering

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 alfa₁-proteinashämmare (human) hos en patient som väger 75 kg), givet som korttidsinfusion, vanligen tillräckligt för att hålla serum alfa₁-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 lösningsmedlet (40 ml 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 alfa₁-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 iaktas 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 alfa₁-proteinashämmare. I händelse av svår överkänslighetsreaktion (med ett blodtrycksfall till <90 mmHg, dyspné, eller till och med anafylaktisk 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 Mix2Vial set, ihopsättning av infusions slangar, 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 proteinshämmare.

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 110,4 mg (4,8 mmol) natrium per flaska. För en patient som väger 75 kg motsvarar detta 24,84% av WHO:s 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 alfa₁-proteinshämmare passerar över i modersmjölk. Utsöndringen av alfa₁-proteinshämmare 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 ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)".

Följande biverkningar har observerats vid Prolastinabehandling:

Organsystem	Mindre vanliga $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$
Immunsystemet	Urtikaria	Överkänslighetsreaktioner	Anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk		
Hjärtat		Takykardi	
Blodkärl		Hypotension, hypertension	
Andningsvägar, bröstorg 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 symtom, 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 Överdoser

Följderna av överdosering är inte kända.

Vid överdosering ska patienten observeras noggrant för förekomst av biverkningar och understödande behandlingsåtgärder finnas tillgängliga efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: proteinashämmare, ATC-kod B02AB02

Alfa₁-proteinashämmare är en naturlig beståndsdel i humant blod som hämmar aktiviteten hos flera enzym däribland neutrofilelastas. Alfa₁-proteinashämmare har en molekylvikt på 51 kDa och tillhör familjen serinproteinashämmare.

Patogenesen för emfysemet vid alfa₁-proteinashämmarbrist anses bero på en kronisk biokemisk obalans mellan elastas och alfa₁-proteinashämmare. Elastas, som syntetiseras av proinflammatoriska celler i de nedre luftvägarna, kan bryta ner bindväv. En av de huvudsakliga elastashämmarna är alfa₁-proteinashämmare, vilken saknas vid ärftlig alfa₁-proteinashämmarbrist. Detta resulterar i 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-alfa₁-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 alfa₁-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 alfa₁-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, reproduktionseffekter) 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

Pulver:

Natriumklorid

Natriumdivätefosfat

Vätska:

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.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Får ej frysas.

Färdigberedd infusionsvätska, lösning ska ej förvaras i kylskåp.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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 alfa₁-proteinhämmare, human),

En injektionsflaska med vätska (40 ml vatten för injektionsvätskor),

Ett överföringsset Mix2Vial® för beredning av lösning.

Multiförpackning innehåller:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

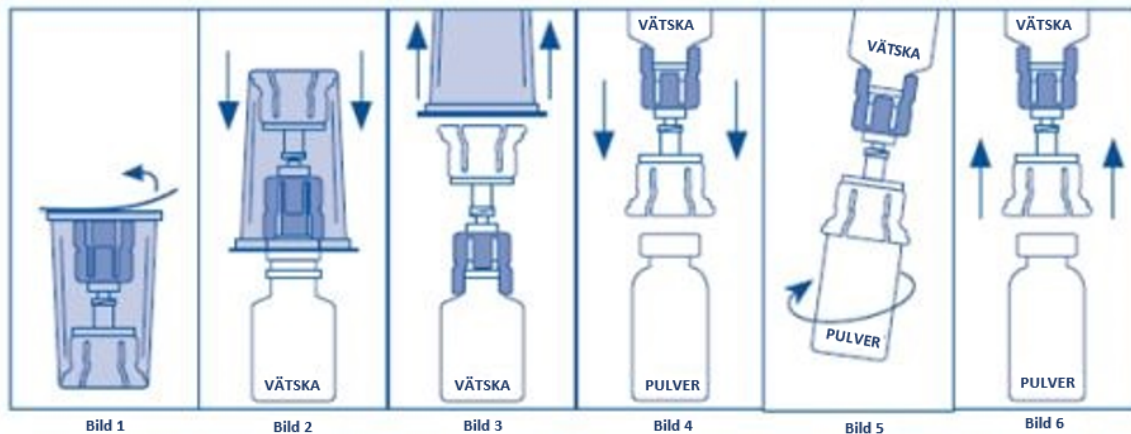
Det torra pulvret ska komma i kontakt med och lösas i innehållet i en flaska med 40 ml vatten för injektionsvätskor, enligt beskrivning nedan. Den färdigberedda lösningen skall vara klar till svagt opaliserande och färglös till svagt gulaktig grön färg. Lösningen bör vara fullständigt upplöst inom 5 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 yta.
2. Säkerställ att injektionsflaskorna med Prolastina (pulver) och lösningsmedel (sterilt vatten för injektion) har uppnått rumstemperatur (20-25°C)
3. Ta bort skyddshylsan från injektionsflaskan med Prolastina och rengör toppen av proppen med alkoholindränkt tuss. Låt gummiproppen torka.
4. Upprepa detta med injektionsflaskan med sterilt vatten.
5. Öppna den sterila förpackningen med överföringssetet Mix2Vial® genom att dra av locket (**Bild 1**). Ta inte ut överföringssetet ur förpackningen.
6. Placera injektionsflaskan med vätska upprätt på ett plant underlag. Håll injektionsflaskan i ett stadigt grepp, tryck den blå delen av Mix2Vial rakt ned tills spetsen tränger igenom proppen (**Bild 2**).
7. Ta bort den yttre genomskinliga förpackningen från Mix2Vial och kassera den (**Bild 3**).
8. Placera injektionsflaskan med Prolastina upprätt på en plan yta och vänd injektionsflaskan med vätska upp och ned medan Mix2Vial fortfarande sitter kvar.
9. Håll injektionsflaskan med Prolastin i ett stadigt grepp på den plana ytan, tryck den genomskinliga delen av Mix2Vial rakt ner tills spetsen tränger igenom proppen (**Bild 4**). Vakuumet i injektionsflaskan med Prolastina överför automatiskt lösningsmedlet till injektionsflaskan.
Obs: Om Mix2Vial monteras snett, kan vakuumet försvinna från injektionsflaskan och lösningsmedlet kommer då inte att överföras till pulverflaskan. Om vakuumet försvinner, använd en steril spruta och nål för att föra över det sterila vattnet från injektionsflaskan och injicera det i injektionsflaskan med Prolastina genom att låta vätskan rinna längs flaskans vägg.
10. Medan injektionsflaskorna med lösningsmedel respektive Prolastina fortfarande är kopplade till Mix2Vial, snurra försiktigt (**Bild 5**) tills allt pulver är fullständigt upplöst. Skaka inte för att

undvika skumbildning. Den färdigberedda lösningen ska vara klar. Använd inte lösningen om den innehåller partiklar eller ändrar färg..

11. Eftersom mer än en injektionsflaska kommer att behövas för att uppnå önskad dos, upprepa instruktionerna ovan med ytterligare en förpackning med en ny Mix2Vial. Återanvänd inte Mix2Vial.
12. Ta bort Mix2Vial-överföringssetet (**Bild 6**) och administrera preparatet med aseptisk teknik.



Endast klara lösningar 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

2022-12-07