

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prolastin 4000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Prolastin 5000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Prolastin 4000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:*

Een injectieflacon met poeder bevat ongeveer 4000 mg humaan alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer\*

Na reconstitutie met 160 ml oplosmiddel bevat de oplossing ongeveer 25 mg/ml humaan alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer.

*Prolastin 5000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:*

Een injectieflacon met poeder bevat ongeveer 5000 mg humaan alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer\*

Na reconstitutie met 200 ml oplosmiddel bevat de oplossing ongeveer 25 mg/ml humaan alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer.

\*Geproduceerd uit het plasma van menselijke donoren.

Hulpstoffen met bekend effect:

Prolastin bevat 2,76 mg natrium per ml gereconstitueerde oplossing (120 mmol/l).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Wit of lichtgeel of lichtbruin poeder, al dan niet samengeklonterd.

Oplosmiddel: heldere, kleurloze oplossing.

De gereconstitueerde oplossing ziet er helder tot licht ondoorzichtig uit, en is kleurloos, lichtgroen, lichtgeel of lichtbruin.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Prolastin is geïndiceerd voor langdurige aanvullende therapie bij patiënten met een gedocumenteerd ernstig tekort aan alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer [bv. genotypes PiZZ, PiZ(nul), Pi (nul,nul), en PiSZ]. Patiënten moeten een optimale farmacologische en niet-farmacologische behandeling krijgen, en moeten bewijs van een progressieve longziekte vertonen (bv. lager geforceerd expiratoir volume per seconde (FEV1) voorspeld, verminderd loopvermogen of toegenomen aantal exacerbaties), zoals geëvalueerd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmerdeficiëntie.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Artsen die ervaring hebben met chronische obstructieve longziekten moeten de behandeling starten en toezicht houden bij de eerste infusies. Daaropvolgende infusies kunnen worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, zie rubriek 4.4.

De duur van de behandeling is ter beoordeling aan de behandelend arts. Er is geen specifieke grens gesteld aan de duur van de behandeling.

#### Dosering

##### *Volwassenen, inclusief ouderen:*

Tenzij anders voorgeschreven, is een wekelijkse dosis van 60 mg werkzaam bestanddeel per kg lichaamsgewicht (equivalent met 180 ml gereconstitueerde oplossing voor infusie, die 25 mg/ml humaan  $\alpha_1$ -proteïnaseremmer bevat voor een patiënt van 75 kg) als kortdurende infusie gewoonlijk voldoende om de  $\alpha_1$ -proteïnaseremmer-spiegel in het serum constant boven 80 mg/dl te houden, hetgeen overeenkomt met een spiegel van 1,3  $\mu\text{M}$  in de longen. Deze spiegels in het serum en epitheelbedekkende vloeistof worden in theorie geacht bescherming te bieden tegen verdere verslechtering van het longemfyseem.

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen ervaring opgedaan met het gebruik van Prolastin bij kinderen en jongeren beneden 18 jaar.

#### Wijze van toediening

Prolastin mag uitsluitend intraveneus met een infusie na reconstitutie worden toegediend.

Het droge poeder moet worden opgelost met het meegeleverde oplosmiddel (water voor injecties) zoals beschreven in rubriek 6.6, 'Speciale voorzorgsmaatregelen...' en dient te worden toegediend met een geschikte infusieset (niet inbegrepen).

De bereide oplossing moet binnen 3 uur na bereiding gebruikt worden.

De infusiesnelheid dient niet hoger te zijn dan 0,08 ml/kg lichaamsgewicht per minuut (komt overeen met 6 ml per minuut bij een patiënt van 75 kg). Deze infusiesnelheid kan worden aangepast, afhankelijk van hoe goed de patiënt ze verdraagt.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3. Contra-indicaties**

Prolastin mag niet worden gebruikt door patiënten met

- selectief IgA tekort, waarvan bekend is dat ze antistoffen tegen IgA hebben, omdat zich in dat geval allergische reacties of zelfs een anafylactische shock kunnen voordoen,
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie ook rubriek 4.4).

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De aanbevolen infusiesnelheid die in rubriek 4.2 wordt gegeven, moet worden aangehouden. Als een reactie optreedt die mogelijk verband houdt met de toediening van Prolastin, moet de snelheid van het infuus worden verlaagd of moet de toediening worden stopgezet, al naargelang wat vereist is volgens de klinische toestand van de patiënt.

Omdat Prolastin een tijdelijke toename van het bloedvolume kan veroorzaken, is vooral voorzichtigheid geboden bij patiënten met ernstig hartfalen en patiënten met kans op volume overbelasting.

#### Overgevoeligheid

Zelden kunnen overgevoeligheidsreacties optreden, ook bij patiënten die een eerdere behandeling met humaan  $\alpha_1$ -proteïnaseremmer goed verdroegen. In het geval van een hevige overgevoeligheidsreactie (met een daling van de bloeddruk tot < 90 mm Hg, dyspneu of zelfs anafylactische shock), dient de behandeling met Prolastin onmiddellijk gestopt te worden en dient passende behandeling, met zonodig een shock-behandeling, in gang gezet te worden.

#### Behandeling thuis

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel als behandeling thuis. Mogelijke risico's die gepaard gaan met behandeling thuis houden verband met de hantering en toediening van het geneesmiddel alsook met de behandeling van bijwerkingen. Patiënten moeten in ieder geval ingelicht worden over tekenen van overgevoelighedsreacties.

De beslissing of een patiënt in aanmerking komt voor behandeling thuis wordt door de behandelend arts genomen die ervoor moet zorgen dat de aangewezen training wordt gegeven (bijvoorbeeld met betrekking tot reconstitutie, gebruik van de transferadapter voor reconstitutie, assemblage van intraveneuze slangen, infusietechnieken, onderhoud van een behandeling dagboek, identificatie van bijwerkingen en te nemen maatregelen in het geval dergelijke reacties optreden) en dat het gebruik regelmatig wordt gecontroleerd.

#### Overdraagbare agentia

De standaardmaatregelen om infecties, veroorzaakt door het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma, te voorkomen bestaan uit donorselectie, screenen van individuele bloeddonaties en van plasmapools op specifieke indicatoren voor infecties, en inclusie van effectieve productiestappen voor de inactivatie/verwijdering van virussen. Desondanks kan mogelijke overdracht van pathogenen niet geheel worden uitgesloten bij gebruik van medicijnen bereid uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of nieuw opkomende virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden geacht effectief te zijn tegen 'enveloped' virussen, zoals humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV). De genomen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn tegen 'non-enveloped' virussen, zoals hepatitis A-virus en parvovirus B19.

Parvovirus B19-infectie kan schadelijke gevolgen hebben voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en voor personen met immunodeficiëntie of toegenomen erythroïese (b.v. hemolytische anemie).

Passende vaccinatie (hepatitis A en B) dient te worden overwogen voor patiënten die regelmatig/herhaaldelijk met humane, uit plasma bereide proteïnaseremmers behandeld worden.

#### Traceerbaarheid

Bij iedere toediening van Prolastin aan de patiënt, moeten de naam en het chargenummer goed vastgelegd worden om de relatie tussen patiënt en productcharge te behouden.

#### Roken

Prolastin-therapie kan rokers niet worden geweigerd. Maar, omdat de werkzaamheid van Prolastin in gevaar wordt gebracht door de aanwezigheid van tabaksrook in de longen, wordt stoppen met roken sterk aanbevolen.

#### Natriumgehalte

Dit medicijn bevat ongeveer 441,6 mg (19,2 mmol) natrium per injectieflacon van 4000 mg en 552,0 mg (24 mmol) natrium per injectieflacon van 5000 mg.

In het geval van een patiënt van 75 kg komt de hoeveelheid natrium in de aanbevolen dosis overeen met 24,84% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor volwassenen.

Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interacties bekend tussen Prolastin en andere geneesmiddelen.

#### 4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen klinische data van Prolastin beschikbaar over blootstelling tijdens de zwangerschap. Er zijn geen dierproeven uitgevoerd. Bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen dient voorzichtigheid betracht te worden.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer wordt uitgescheiden in de moedermelk. De uitscheiding van alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer in melk is niet bestudeerd bij dieren. Het besluit om door te gaan of te stoppen met borstvoeding of om door te gaan of te stoppen met Prolastin-therapie dient te worden genomen met inachtneming van het voordeel van borstvoeding voor het kind dan wel het voordeel van Prolastin-therapie voor de vrouw.

#### 4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Prolastin heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8. Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Behandeling met Prolastin kan bekende reacties zoals koorts, griepachtige verschijnselen, dyspneu, urticaria, misselijkheid e.d. veroorzaken.

Echter, zoals bij elke behandeling met een eiwit het geval is, kunnen soms of zelden immunologische reacties optreden, ook wanneer de patiënt geen overgevoeligheid of allergische reactie vertoonde bij eerdere toedieningen. Dit zouden allergische reacties zoals urticaria of dyspneu, of heel zelden anafylaxie kunnen zijn (zie rubriek 4.4).

Symptomen van mogelijk immunologische aard dienen geëvalueerd te worden voordat de patiënt opnieuw behandeld wordt.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft bijwerkingen weer volgens de systeem/orgaanklasse van MedDRA (niveau van SOC en van voorkeursterm (Preferred Term of PT)).

Frequenties zijn geëvalueerd overeenkomstig de volgende afspraak: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van Prolastin:

<b>Systeem-/orgaanklassen</b>	<b>Soms</b> > 0,1% tot < 1%	<b>Zelden</b> > 0,01% tot < 0,1%	<b>Zeer Zelden</b> < 0,01%
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Urticaria	Overgevoeligheidsreacties	Anafylactische shock
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid / versufte toestand hoofdpijn		
<b>Hartaandoeningen</b>		Tachycardie	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hypotensie Hypertensie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Dyspneu		
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>	Huiduitslag		

Systeem-/orgaanklassen	Soms > 0,1% tot < 1%	Zelden > 0,01% tot < 0,1%	Zeer Zelden < 0,01%
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Gewrichtspijn / artralgie	Rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Rillingen, koorts, griepachtige verschijnselen, pijn op de borst		

Voor informatie over virale veiligheid zie rubriek 4.4.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### 4.9. Overdosering

Gevolgen van overdosering zijn niet gerapporteerd.

In geval van overdosering dient de patiënt nauwlettend te worden geobserveerd voor het optreden van bijwerkingen; ondersteunende maatregelen dienen zo nodig beschikbaar te zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: proteïnaseremmer

ATC-code: B02AB02

Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer is een normaal bestanddeel van humaan bloed, dat de activiteit remt van neutrofielastase en andere enzymen. Alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer heeft een molecuulgewicht van 51 kDa en behoort tot de familie van serineproteaseremmers.

Momenteel wordt aangenomen dat de pathogenese van emfyseem bij alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmertekort toe te schrijven is aan een chronische biochemische imbalance tussen elastase en alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer.

Elastase, dat wordt gesynthetiseerd door pro-inflammatoire cellen in de lagere luchtwegen, is in staat om elastisch weefsel af te breken. Een van de belangrijkste remmers van elastase is alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer, dat ontbreekt bij erfelijk alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmertekort. Dientengevolge blijven de alveolaire structuren onbeschermd tegen elastase, dat wordt afgegeven door neutrofielen in de lagere luchtwegen, waaraan zij daardoor chronisch worden blootgesteld.

Dit leidt tot progressieve afbraak van het elastische weefsel en, indien de alfa<sub>1</sub>-antitrypsinespiegel in serum daalt tot beneden de 80 mg/dl, neemt hierbij de kans op emfyseemontwikkeling toe.

In twee gecontroleerde, observatiestudies werd de meest significante vertraging in afname van FEV1 waargenomen bij patiënten met een FEV1-waarde van 35% tot 60% van de voorspelde waarde.

### 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening is vrijwel 100% van de dosis alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer direct beschikbaar in de bloedsomloop van de patiënt. De gemiddelde *in vivo* opbrengst is 4,2 mg/dl per kg lichaamsgewicht. De *in vivo* halfwaardetijd is ongeveer 4½ dag.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het werkzame bestanddeel van Prolastin, alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer, wordt verkregen uit humaan plasma en gedraagt zich als lichaamseigen plasmacomponent. Toediening van een enkelvoudige dosis Prolastin aan verschillende diersoorten, zowel als toediening van dagelijkse doses gedurende 5 opeenvolgende dagen aan konijnen, lieten geen toxische effecten zien. Aanvullende preklinische studies met herhaalde toediening (chronische toxiciteit, carcinogeniteit, voortplantingstoxiciteit) werden niet uitgevoerd. Deze studies kunnen niet zinvol worden uitgevoerd in conventionele diermodellen omdat verwacht kan worden dat antilichamen gevormd zullen worden ten gevolge van toediening van heterologe humane eiwitten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Poeder: Natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaat

Oplosmiddel: water voor injecties

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan compatibiliteitsonderzoeken mag Prolastin niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of andere oplossingen voor infusie.

### **6.3. Houdbaarheid**

3 jaar

De bereide oplossing dient altijd binnen 3 uur na bereiding gebruikt te worden.

Eenmaal bereide oplossing voor infusie dient niet in de koelkast bewaard te worden. Gooi ongebruikte oplossing weg volgens lokale voorschriften.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Poeder:

Type II glazen injectieflacon met chloorbutyl rubberen stop en een aluminium beschermkap.

Oplosmiddel:

Type II glazen injectieflacon met broombutyl rubberen stop en een aluminium beschermkap.

#### **Verpakkingsgrootten:**

Enkele verpakkingen:

Prolastin 4000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie bevat:

- 1 injectieflacon met poeder (4000 mg humaan alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer),
- 1 injectieflacon met oplosmiddel (160 ml water voor injecties),
- 1 transferadapter voor reconstitutie.

Prolastin 5000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie bevat:

- 1 injectieflacon met poeder (5000 mg humaan alfa<sub>1</sub>-proteïnaseremmer),
- 1 injectieflacon met oplosmiddel (200 ml water voor injecties),

- 1 transferadapter voor reconstitutie.

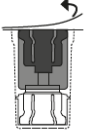
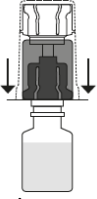
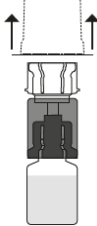
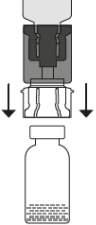
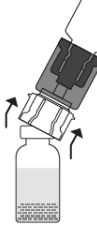

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het droge poeder moet in aanraking komen en worden opgelost in de totale hoeveelheid oplosmiddel van de meegeleverde injectieflacon die water voor injecties bevat, zoals hieronder beschreven. De gereconstitueerde oplossing is helder tot licht opalescent en is kleurloos, lichtgroen, lichtgeel of lichtbruin. Totale reconstitutie moet binnen 15 minuten bereikt zijn.

### Bereiding van de gereconstitueerde oplossing voor infusie

1. Gebruik een aseptische techniek (schoon en gedesinfecteerd) om steriliteit te behouden. Voer de reconstitutieprocedure uit op een vlak werkblad.
2. Zorg ervoor dat de injectieflacons van Prolastin met poeder en met oplosmiddel (steriel water voor injecties) op kamertemperatuur (20-25°C) zijn.
3. Verwijder de beschermkap van de Prolastin injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel en reinig de randen en de stoppen met een alcoholwatje. Laat de rubberen stoppen drogen.

<p>4. Verwijder de dekfolie om de steriele verpakking van de transferadapter te openen. Haal het geheel niet uit de verpakking.</p> 	<p>5. Zet de injectieflacon met oplosmiddel rechtop op een horizontaal werkblad. Houd de injectieflacon met oplosmiddel stevig vast. Verwijder de buitenverpakking niet. Druk het blauw uiteinde van de transferadapter recht naar beneden tot de pin door de dop gestoken is en het oppervlak doorbreekt. Voorkom rotatie.</p> 	<p>6. Verwijder de doorzichtige buitenverpakking van de transferadapter en gooi deze weg.</p> 
<p>7. Zet de Prolastin injectieflacon met poeder rechtop op een vlak werkblad. Draai de injectieflacon met oplosmiddel met de transferadapter er nog steeds aan vast op zijn kop. Druk het heldere/witte uiteinde van de transferadapter recht naar beneden – zonder te roteren – tot de pin door de stop gestoken is en het oppervlak doorbreekt.</p> 	<p>8. Door het vacuüm in de injectieflacon met poeder start de overdracht van het oplosmiddel automatisch. Wacht tot de volledige overdracht van het oplosmiddel klaar is. Verwijder de adapter met de aangesloten injectieflacon met oplosmiddel in een hoek van ongeveer 45°.</p> 	<p>9. Draai de Prolastin-flacon voorzichtig rond totdat het poeder volledig is opgelost. Niet schudden om schuimvorming te voorkomen. Raak de stop niet aan. Ga verder met de toediening van het product volgens een aseptische techniek.</p> 

10. Als er meer dan één injectieflacon met product nodig is om de vereiste dosis te bereiken, herhaalt u de instructies hierboven met elke verdere verpakking met een nieuwe transferadapter. Gebruik de transferadapter niet opnieuw.

Alleen heldere tot licht ondoorzichtige oplossingen, kleurloos, lichtgroen, lichtgeel of lichtbruin van kleur en vrij van zichtbare deeltjes mogen gebruikt worden. De gereconstitueerde oplossing moet altijd binnen 3 uur na bereiding worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Grifols Deutschland GmbH  
Colmarer Straße 22  
60528 Frankfurt  
Duitsland  
Tel: +49 69/660 593 100  
E-mail: info.germany@grifols.com

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Prolastin 4000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie RVG 130975.  
Prolastin 5000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie RVG 130976.

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**