

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prolastin 1000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 injectieflacon met poeder bevat:

1000 mg humaan alfa₁-proteïnaseremmer

1 ml gereconstitueerde oplossing bevat 25 mg humaan alfa₁-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

Poeder: Wit tot beige poeder

Oplosmiddel: heldere, kleurloze oplossing

De gereconstitueerde oplossing ziet er helder tot ondoorzichtig uit met een kleurloze tot licht geelgroene kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Prolastin is geïndiceerd voor langdurige aanvullende therapie bij patiënten met een gedocumenteerd ernstig tekort aan alfa₁-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 alfa₁-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.

Version 14 – modification in therap. indication (genotypes)

Previous version: 13 – shelf-life extens/stopper Page 1 of 8

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 alfa₁-proteïnaseremmer bevat voor een patiënt van 75 kg) als kortdurende infusie gewoonlijk voldoende om de alfa₁-proteïnaseremmer-spiegel in het serum constant boven 80 mg/dl te houden, hetgeen overeenkomt met een spiegel van 1,3 µM 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 oplosmiddel (40 ml water voor injectie) 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 alfa₁-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 Mix2Vial-set, 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 chargennummer 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 110,4 mg (4,8 mmol) natrium per injectieflacon. In het geval van een patiënt van 75 kg is dit overeenkomend 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 alfa₁-proteïnaseremmer wordt uitgescheiden in de moedermelk. De uitscheiding van alfa₁-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:

Systeem-/orgaanklassen	Soms > 0,1% tot < 1%	Zelden > 0,01% tot < 0,1%	Zeer Zelden < 0,01%
Immuunsysteemaandoeningen	Urticaria	Overgevoeligheidsreacties	Anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid / versufte toestand hoofdpijn		
Hartaandoeningen		Tachycardie	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie Hypertensie	

Systeem-/orgaanklassen	Soms > 0,1% tot < 1%	Zelden > 0,01% tot < 0,1%	Zeer Zelden < 0,01%
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag		
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.

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

Alfa₁-proteïnaseremmer is een normaal bestanddeel van humaan bloed, dat de activiteit remt van neutrofielastase en andere enzymen. Alfa₁-proteïnaseremmer heeft een molecuulgewicht van 51 kDa en behoort tot de familie van serineproteaseremmers.

Momenteel wordt aangenomen dat de pathogenese van emfyseem bij alfa₁-proteïnaseremmertekort toe te schrijven is aan een chronische biochemische imbalance tussen elastase en alfa₁-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 alfa₁-proteïnaseremmer, dat ontbreekt bij erfelijk alfa₁-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 alfa₁-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.

Version 14 – modification in therap. indication (genotypes)

Previous version: 13 – shelf-life extens/stopper

Page 5 of 8

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening is vrijwel 100% van de dosis alfa₁-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, alfa₁-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 injectie

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.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

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

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Poeder:

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

Oplosmiddel:

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

Verpakkingsgrootten:

Enkele verpakking Prolastin 1000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie bevat:

Version 14 – modification in therap. indication (genotypes)

Previous version: 13 – shelf-life extens/stopper Page 6 of 8

- 1 injectieflacon met poeder (1000 mg alfa₁-proteïnaseremmer, humaan),
- 1 injectieflacon met oplosmiddel (40 ml water voor injectie),
- 1 Mix2Vial transferadapter voor reconstitutie.

Bundelverpakking bevat:

- 4 enkele verpakkingen Prolastin 1000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

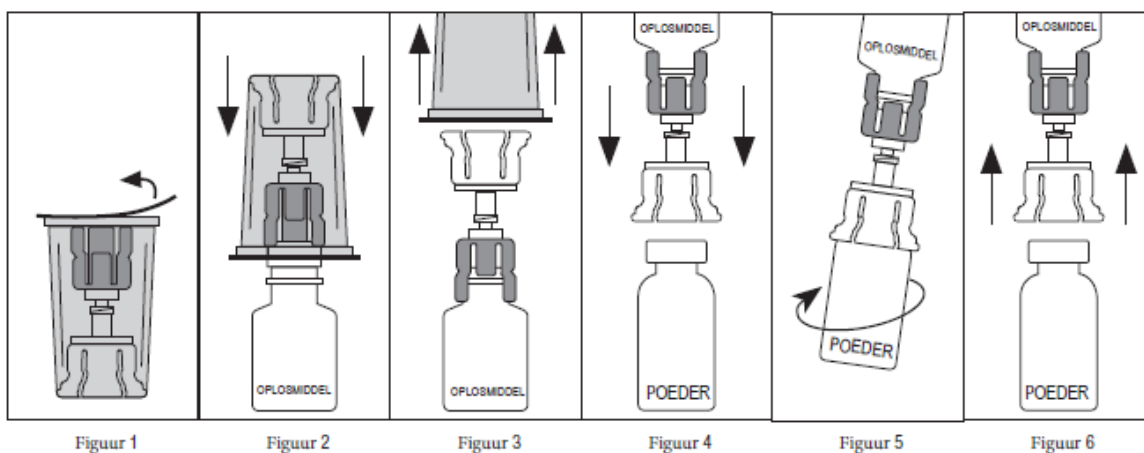
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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 een injectieflacon die 40 ml water voor injectie bevat, zoals hieronder beschreven. De gereconstitueerde oplossing is helder tot opalescent met een heldere tot licht geelgroene kleur. Totale reconstitutie moet binnen 5 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 en het oplosmiddel (steriel water voor injecties) op kamertemperatuur (20-25°C) zijn.
3. Verwijder de beschermkap van de Prolastin injectieflacon en reinig de top van de stop met een alcoholvatje. Laat de rubberen stop drogen.
4. Herhaal deze stap met de injectieflacon met steriel water.
5. Verwijder de dekfolie om de steriele verpakking van de Mix2Vial te openen (**Figuur 1**). Haal het geheel niet uit de verpakking.
6. Zet de injectieflacon met oplosmiddel rechtop op een horizontaal werkblad. Houd de injectieflacon met oplosmiddel stevig vast, druk het blauw uiteinde van de Mix2Vial recht naar beneden tot de pin door de dop gestoken is (**Figuur 2**).
7. Verwijder de doorzichtige buitenverpakking van de Mix2Vial en gooi deze weg (**Figuur 3**).
8. Zet de injectieflacon met Prolastin rechtop op een vlak werkblad, en draai de injectieflacon met oplosmiddel met de Mix2Vial er nog steeds aan vast op zijn kop.
9. Terwijl u de injectieflacon met Prolastin stevig vasthoudt op het werkblad, drukt u het heldere uiteinde van de Mix2Vial recht naar beneden tot de pin door de stop gestoken is (**Figuur 4**). Het oplosmiddel wordt automatisch in de injectieflacon met Prolastin gezogen door het vacuüm.
Opmerking: Als de Mix2Vial onder een hoek wordt gekoppeld, kan het vacuüm in de injectieflacon met product verstoord worden en wordt het oplosmiddel niet in de injectieflacon gezogen. Als het vacuüm aangetast is, gebruik dan een steriele spuit en naald om het steriele water uit de injectieflacon met oplosmiddel op te zuigen en in de injectieflacon met Prolastin te spuiten, waarbij u de vloeistof tegen de wand van de injectieflacon spuit.
10. Houd de injectieflacons nog steeds aan elkaar gekoppeld met de Mix2Vial en zwier dit zachtjes (**Figuur 5**) tot het poeder volledig is opgelost. Niet schudden om schuimvorming te voorkomen. De gereconstitueerde oplossing moet helder zijn. Niet gebruiken als u partikelvorming of verkleuring waarneemt.
11. Aangezien er meer dan één injectieflacon met product nodig zal zijn om de vereiste dosis te bereiken, herhaalt u de instructies hierboven met elke verdere verpakking met een nieuw Mix2Vial. Gebruik de Mix2Vial niet opnieuw.
12. Verwijder de Mix2Vial (**Figuur 6**) en dien het product toe met een aseptische techniek.



Alleen heldere oplossingen 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. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Prolastin 1000 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie, RVG 33396.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2006
 Datum van laatste verlenging: 21 maart 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.1: 5 november 2022