KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROLASTIN-C 1000 mg IV infüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir flakonda;

Etkin madde:
$Alfa_1$-Proteinaz İnhibitörü (İnsan) 1000 mg

Yardımcı Maddeler:

Sodyum klorür	2 mmol
Sodyum fosfat	0,4 mmol

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

I.V. enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon

PROLASTIN-C; beyaz-bej renkli, steril, liyofilize tozdur.
PROLASTIN-C, havuzdaki insan plazmasından polietilen glikol (PEG) çöktürmesi, anyon değişim kromatografisi ve katyon değişim kromatografisi yöntemleri ile saflaştırılma sonucu edilir. PROLASTIN-C prosesi ile geliştirilmiş ürün saflığı ve $Alfa_1$-PI ($Alfa_1$ antitripsin eksikliği) etken maddesinin rekonstitüe üründeki yüksek bir konsantrasyonu sağlanır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

PROLASTIN-C, şiddetli kalıtsal $Alfa_1$-PI eksikliğine bağlı amfizem klinik kanıtı olan yetişkinlerde kronik destek ve idame tedavisi için belirtilen bir $Alfa_1$-Proteinaz İnhibitörüdür (İnsan) ($Alfa_1$-PI).

PROLASTIN-C antijenik ve fonksiyonel (anti-nötrofil elastaz kapasitesi, ANEC) serum seviyelerini ve antijenik akciğer epitel zar sıvısındaki $Alfa_1$-PI seviyelerini artırır.

Kullanım Kısıtlamaları

PROLASTIN-C de dahil olmak üzere herhangi bir Alfa1-PI ile destek tedavisinin, pulmoner atakları ve $Alfa_1$-PI eksikliğinde amfizemin ilerlemesi üzerindeki etkisi, randomize, kontrollü

klinik çalışmalarda kesin olarak gösterilmemiştir. PROLASTIN-C ile kronik destek veya idame tedavisinin uzun vadeli etkilerini gösteren klinik veriler mevcut değildir. PROLASTIN-C, şiddetli $Alfa_1$-PI eksikliğinin saptanmadığı hastalarda akciğer hastalığının tedavisi için endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Sadece intravenöz kullanım içindir

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

- Tavsiye edilen PROLASTIN-C dozajı, haftada bir kez i.v. olarak uygulanan 60 mg/kg vücut ağırlığı'dır.
- Herhangi bir $Alfa_1$-PI ürünü ile etkililik sonlanım noktaları kullanılarak doz aralığı çalışmaları yürütülmemiştir.
- Her bir PROLASTIN-C flakon etiketi ve kutusu, mg cinsinden fonksiyonel olarak aktif $Alfa_1$-PI miktarını (domuz pankreatik elastazı nötralize etme kapasitesine göre belirlenir) gösterir.

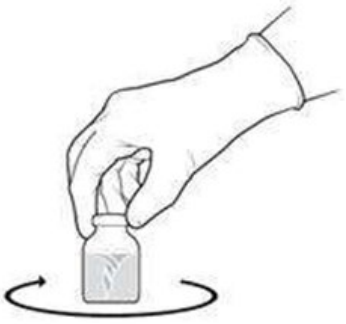
Uygulama şekli:

Hazırlama ve Sulandırma

1. Açılmamış PROLASTIN-C ve çözücü flakonlarını, sulandırma öncesinde oda sıcaklığına getirin.
2. Her flakonun plastik kapaklarını çıkarın.
3. Flakon başlığını alkollü bez ile temizleyin ve yüzeyin kurumasını bekleyin.
4. İğnenin kısa ucundan plastik başlığı çıkarın. İğnenin açılan ucunu çözücü flakon tıpasının merkezine doğru sokun.
5. İğnenin diğer ucundaki kılıfı dikkatli bir şekilde kavrayın ve çıkarmak için dikkatle çevirin.
6. Çözücü flakonunu ters çevirin ve eklenen iğneyi PROLASTİN-C flakona 45 derecelik bir açıda sokun (Şekil A). Bu uygulama, ürün flakonunun duvarına karşı çözücünün akışını yönlendirecek ve köpüklenmeyi en aza indirecektir. Vakum, çözücüyü PROLASTIN-C flakonuna çekecektir.
7. Çözücü flakonunu ve transfer iğnesini çıkarın.
8. Çözücüyü ekler eklemez liyofilize keki dağıtmak için 10-15 saniye şiddetle, sonrasında ise toz tamamen çözününceye kadar flakonu çalkalayın (Şekil B). Bir miktar köpüklenme oluşabilir, ancak bu ürünün kalitesini etkilemeyecektir.
9. Havuzda toplamadan önce, sulandırılmış PROLASTİN-C'yi yabancı partikül ve renk değişimi açısından gözle inceleyin. Sulandırma sonrası flakon içerisinde bazen birkaç küçük partikül kalabilir. Parçacıklar gözle görülüyorsa, kan ürünlerinin uygulanması sırasında da kullanılan steril bir filtreden geçirerek yok edin (örn. 15 mcm'lik filtre).(ürünle birlikte verilmez)
10. Birkaç flakondan alınan sulandırılmış PROLASTİN-C'yi aseptik teknik kullanılarak boş, steril i.v. çözelti kaplarında birleştirin. Bu amaç için steril filtre iğnesi kullanın.
11. Sulandırılmış çözelti oda sıcaklığında saklanmalı ve 3 saat içerisinde kullanılmalıdır.



ŞEKİL A



ŞEKİL B

** PROLASTIN-C bir hastaya uygulandığı zaman, hasta ve ürünün parti numarası arasındaki bağı oluşturmak için, ürünün adı ve parti numarasının kaydedilmesi önemle tavsiye edilmektedir.

Uygulama

Parenteral müstahzarlar uygulama öncesinde, çözelti ve kabın uygun olduğu durumlarda partikül madde ve renk değişimi açısından görsel olarak kontrol edilir.

PROLASTIN-C diğer maddeler veya seyreltici çözeltiler ile karıştırmadan ayrı olarak uygulanır.

PROLASTIN-C, hastanın yanıtı ve rahatlığına göre 0,08 ml/kg/dak hızla intravenöz yoldan uygulanır. Önerilen 60 mg/kg dozajın uygulanması yaklaşık 15 dakika sürer.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer/Böbrek yetmezliği
Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
PROLASTIN-C ile yapılan klinik çalışmalara, genç hastalara göre daha farklı yanıt verip vermeyeceklerini belirleyebilecek, 65 yaş ve üzeri yeterli sayıda hasta dahil edilmemiştir. Bütün hastalarda olduğu gibi, geriyatrik hastalarda dozlama genel durumlarına uygun olarak ayarlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Ürünün etkin maddesine ve yardımcı maddelerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

PROLASTIN-C, ciddi aşırı duyarlılık riski nedeniyle, IgA'ya karşı antikorlara (anti-IgA antikoru) sahip, IgA eksikliği bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:

Virüs güvenliği

PROLASTIN-C, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt- Jakob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. PROLASTIN-C'de Varyant Creutzfeldt- Jakob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt- Jakob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içersinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal infeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

$Alfa_1$-Proteinaz İnhibitörü (İnsan) ile önceki tedaviyi tolere etmiş hastalarda dahi aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Anafilaksi dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. İnfüzyon boyunca yaşamsal belirtileri izleyin ve hastayı dikkatle gözlemleyin. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirti ve semptomları arasında prürit; yaygın ürtiker; sıcak basması; şişmiş dudaklar, dil veya uvula; hırıltılı solunum; göğüs sıkışması; dispne; hipotansiyon ve senkop yer bulunabilir. Aşırı duyarlılık belirtileri ortaya çıkarsa, PROLASTIN-C infüzyonunu derhal durdurun ve uygun tedaviye başlayın. Herhangi bir akut anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonun tedavisi için epinefrin ve diğer uygun tedavileri hazır bulundurun.

PROLASTIN-C eser miktarda IgA içerir. IgA'ya karşı antikor geliştirdiği bilinen ve seçici veya şiddetli IgA eksikliği olan hastalarda, potansiyel olarak şiddetli aşırı duyarlılık ve anaflaktik reaksiyon geliştirme riski daha yüksektir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 2,4 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sigara içmek
Tütün dumanı, amfizem gelişimi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle, sigaranın bırakılması ve çevresel tütün dumanından kaçınılması şiddetle tavsiye edilir.

İzlenebilirlik
PROLASTIN-C hastaya uygulandığında, hasta ile ürünün parti numarası arasında bağlantı kurmak üzere ürün adı ve parti numarasının kaydedilmesi önerilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

PROLASTIN-C, diğer maddelerle ya da seyreltme çözeltileri ile karıştırılmadan tek başına uygulanmalıdır.

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediatrik popülasyon:
Pediatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda PROLASTIN-C kullanımı ile ilgili herhangi bir veri yoktur. İnsan fetüslerine yönelik olası riskleri bilinmediğinden, PROLASTIN-C çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkili bir kontrasepsiyon yöntemi ile beraber kullanılmalıdır. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığında doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda PROLASTIN-C kullanımı ile ilgili olarak ilaçla ilişkili riski hakkında bilgi verecek veri bulunmamaktadır. PROLASTIN-C ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. hamile bir kadına uygulandığında PROLASTIN-C'nin fetüse zarar verip vermeyeceği veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. PROLASTIN-C hamile bir kadına sadece açıkça ihtiyaç duyulması halinde verilmelidir. ABD genel popülasyonunda, klinik olarak tanınan hamileliklerde majör doğum kusuru ve düşük riskinin tahmini arka planı sırasıyla %2 - 4 ve %15 – 20'dir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik /ve-veya /embriyonal /fetal gelişim /ve-veya /doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
PROLASTIN-C gerekli olmadıkça (sadece açık ve net bir şekilde ihtiyaç duyulması halinde hamile bir kadına verilmesi gerekmektedir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

PROLASTIN-C'nin anne sütünde bulunup bulunmadığına, emzirilen bebek üzerindeki etkisine veya süt üretimi üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Emzirmenin gelişimsel ve sağlık açısından faydaları, annenin PROLASTIN-C'ye olan klinik ihtiyacı ve PROLASTIN-C'nin emzirilen bebek üzerindeki olası yan etkileri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
PROLASTIN-C'nin üreme yeteneği ve fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tedavi sırasında baş dönmesi yaşanabilir, hastaların araç veya makine kullanmadan önce baş dönmesinin geçmesini beklemeleri gerekir. Bu nedenle PROLASTIN-C, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif düzeyde bir etkiye sahip olabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

PROLASTIN-C ile yapılan klinik çalışmalar sırasında gözlenen en ciddi advers reaksiyon bir gönüllüde görülen karın ve ekstremite döküntüsüydü. PROLASTIN-C alan gönüllülerde >%5 oranında gözlenen en yaygın advers reaksiyon üst solunum yolu enfeksiyonuydu.

Alpha1-PI ürünlerinin kullanımı sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şu şekildedir.
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 - < 1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 - <1/100); seyrek (≥1/10.000 - < 1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor.
(eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers Reaksiyonların Sıklığı			
	Yaygın (≥1/100 ila <1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)	Seyrek (<1/10.000 ila <1/1000)	Bilinmiyor
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları				Lenf nodu ağrısı
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık reaksiyonları (taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon, senkop, oksijen tüketiminde azalma ve faringeal ödem dahil)		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi, baş ağrısı	Parestezi	Hipoestezi	

Göz hastalıkları				Gözde şişlik
Vasküler hastalıklar		Yüz kızarması		
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	Dispne			
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı			
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Ürtiker, döküntü (eksfolyatif ve yaygın/generalize döküntü dahil)	Hiperhidroz, kaşıntı	Yüzde şişlik
Genel hastalıklar ve uygulama yeri durumları		Asteni, infüzyon yeri reaksiyonları (infüzyon yeri hematomu dahil)	Göğüs ağrısı, titreme, ateş	

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 3599).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PROLASTIN-C'nin, önerilen dozu dışında kullanımı önerilmediğinden doz aşımı değerlendirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, Antifibrinolitikler, Proteinaz İnhibitörleri
ATC-kodu: B02AB02

Etki Mekanizması
$Alfa_1$-PI eksikliği; $Alfa_1$-PI'nin düşük serum ve akciğer düzeyleri ile karakterize olan bir otozomal, ko-dominant, herediter bozukluktur. Sigara kullanımı, $alfa_1$-PI eksikliği olan hastalarda amfizem gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Amfizem, daha ciddi genetik $Alfa_1$-PI eksiklik varyantları olan hastaların, tümü olmasa da birçoğunu etkilediğinden, $Alfa_1$-Proteinaz İnhibitörü (İnsan) ile ögmentasyon tedavisi yalnızca klinik olarak belirgin amfizemi olan şiddetli $Alfa_1$-PI eksikliğinden muzdarip hastalarda endikedir.

Sadece bazı $Alfa_1$-PI alelleri, klinik olarak belirgin $Alfa_1$-PI eksikliği ile ilişkilendirilmektedir. Ciddi derecede eksikliği olan tüm hastaların yaklaşık % 95'i, PiZ aleli için homozigottur. PiZZ varyantı olan bireylerde, tipik olarak, ortalama normal düzeyin % 35'inden az serum $Alfa_1$-PI düzeyleri mevcuttur. Pi (null)(null) varyantı olan bireylerin serumlarında, tespit edilemeyen $Alfa_1$-PI proteini bulunmaktadır. Bu düşük, yani 11 µM'den az $Alfa_1$-PI düzeyine sahip

kişilerde, hayatları boyunca amfizem gelişme riski belirgin bir şekilde artmaktadır. Buna ek olarak, serum Alfa$_1$-PI düzeyleri yaklaşık 9 ila 23 µM arasında değişen PiSZ bireylerde, serum Alfa$_1$-PI düzeylerinin 11 µM'den düşük ya da yüksek olmasına bakılmaksızın amfizem gelişme riski oldukça yüksektir.

İntravenöz infüzyonla fonksiyonel proteaz inhibitör düzeylerinin yükseltilmesi, Alfa$_1$-PI eksikliği bulunan hastaların tedavisinde uygulanan bir yaklaşımdır. Amaçlanan teorik hedef nötrofil elastaz ve proteaz inhibitörleri arasındaki dengesizliği düzelterek alt solunum yolunun korunmasıdır. Bir Alfa$_1$-PI ürünü ile ögmentasyon tedavisinin alt solunum yolunu progresif amfizematöz değişikliklerden gerçekten koruyup korumayacağı, yeterince güce sahip, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir. Geçmişten bu yana kan serum Alfa$_1$-PI düzeylerinin (antijenik olarak ölçülen) 11 µM'nin üstünde tutulmasının terapötik olarak anlamlı anti-nötrofil elastaz koruması sağladığı iddia edilmiş olsa da , bu iddia henüz kanıtlanmamıştır. Ciddi Alfa$_1$-PI eksikliği olan bireylerin, normal PiMM bireylere kıyasla akciğer epitel zarı sıvısında artan nötrofil ve nötrofil elastaz konsantrasyonlarına sahip olduğu ve Alfa$_1$-PI düzeyi >11 µM olan bazı PiSZ bireylerin Alfa$_1$-PI eksikliğine bağlı amfizemi olduğu gösterilmiştir. Bu gözlemler, takviye tedavisi sırasında uygun terapötik hedef serum Alfa$_1$-PI düzeyleri hakkındaki belirsizliğin altını çizmektedir.

Amfizem patogenezinin, "proteaz-antiproteaz dengesizliği" modelinde de açıklandığı gibi geliştiği anlaşılmaktadır. Alfa$_1$-PI'nin, alt solunum yolunda nötrofil elastazı (NE) inhibe eden primer antiproteaz olduğu bilinmektedir. Normal sağlıklı bireyler aktive nötrofiller tarafından üretilen NE kontrolü için yeterli Alfa$_1$-PI üretmekte ve dolayısıyla NE tarafından akciğer dokusunun uygun olmayan proteolizi önlenmektedir. Solunum enfeksiyonu ve sigara kullanımı gibi akciğerde nötrofil birikimini ve aktivasyonunu artıran koşullar, nihayetinde NE düzeylerini artıracaktır. Bununla birlikte, endojen Alfa$_1$-PI düzeyleri oldukça eksik olan bireyler, uygun antiproteaz savunması sağlayamaz ve buna ek olarak, akciğer epitel zarı sıvısında artan nötrofil ve NE konsantrasyonlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Bu faktörlerden dolayı, endojen Alfa$_1$-PI eksikliği olan bireylerin çoğu kronik akciğer hastalığına neden olacak şekilde alveolar duvarların daha hızlı proteolizine maruz kalmaktadır. PROLASTIN®-C (Alfa$_1$-Proteinaz İnhibitörü [İnsan]) şiddetli Alfa$_1$-PI eksikliği ve amfizemi olan hastalarda Alfa$_1$-PI takviye tedavisi olarak görev yapmakta ve serum ile akciğer epitel zar sıvısındaki Alfa$_1$-PI düzeylerini artırıp korumaktadır.

Farmakodinamik Etkiler
Haftada bir kez 60 mg/kg v.a. dozunda uygulanan öncül PROLASTIN® (Alfa$_1$-Proteinaz Inhibitörü [İnsan]) ürünü ile yapılan kronik takviye tedavisi, PROLASTIN tedavisine başlamadan önce ölçülen düzeylere kıyasla, akciğerlerin alt solunum yolunda epitel zar sıvısındaki Alfa$_1$-PI düzeyleri ve fonksiyonel anti-nötrofil elastaz kapasitesini anlamlı şekilde artırmıştır. Ancak, önerilen dozda artan düzeylerin klinik yararı herhangi bir Alfa$_1$-PI ürünü ile yapılan yeteri kadar güçlü, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Çapraz geçişli farmakokinetik çalışması (PK), PROLASTIN-C ile PROLASTIN'i, şiddetli Alfa$_1$-PI eksikliği olan 40 ila 72 yaşındaki 24 yetişkin hastada karşılaştıran randomize, çift kör

bir çalışmadır. Deneklerden 10'u erkek ve 14'ü ise kadındır. On iki denek, her bir tedavi sırasına randomize edilmiştir. Bir denek dışında, tüm denekler PiZZ genotipine sahip olup, kalan denek PiSZ'e sahiptir. Tüm denekler, daha önce PROLASTIN ile en az 1 ay süreyle $Alfa_1$-PI tedavisi görmüşlerdir.

Çalışmanın denekleri, ilk 8 haftalık tedavi süresi boyunca, intravenöz infüzyon yoluyla haftada bir 60 mg/kg vücut ağırlığı dozunda fonksiyonel PROLASTIN-C veya PROLASTIN'e randomize edilmişlerdir. İlk 8 haftalık tedavi periyodundaki en son dozdan sonra deneklerden, PK analizi için seri olarak kan numuneleri alınmıştır ve daha sonra, ikinci 8 haftalık tedavi periyoduna yönelik alternatif tedaviye çapraz olarak geçirilmiştir. İkinci 8 haftalık tedavi periyodundaki son tedavinin ardından deneklerden, PK analizi için seri olarak kan numunesi alınmıştır. Ayrıca, infüzyon öncesinde, 6., 7. ve 8. Haftada ve infüzyon öncesinde 14.,15. ve 16. haftada, en düşük düzeyler için kan numuneleri alınmıştır.

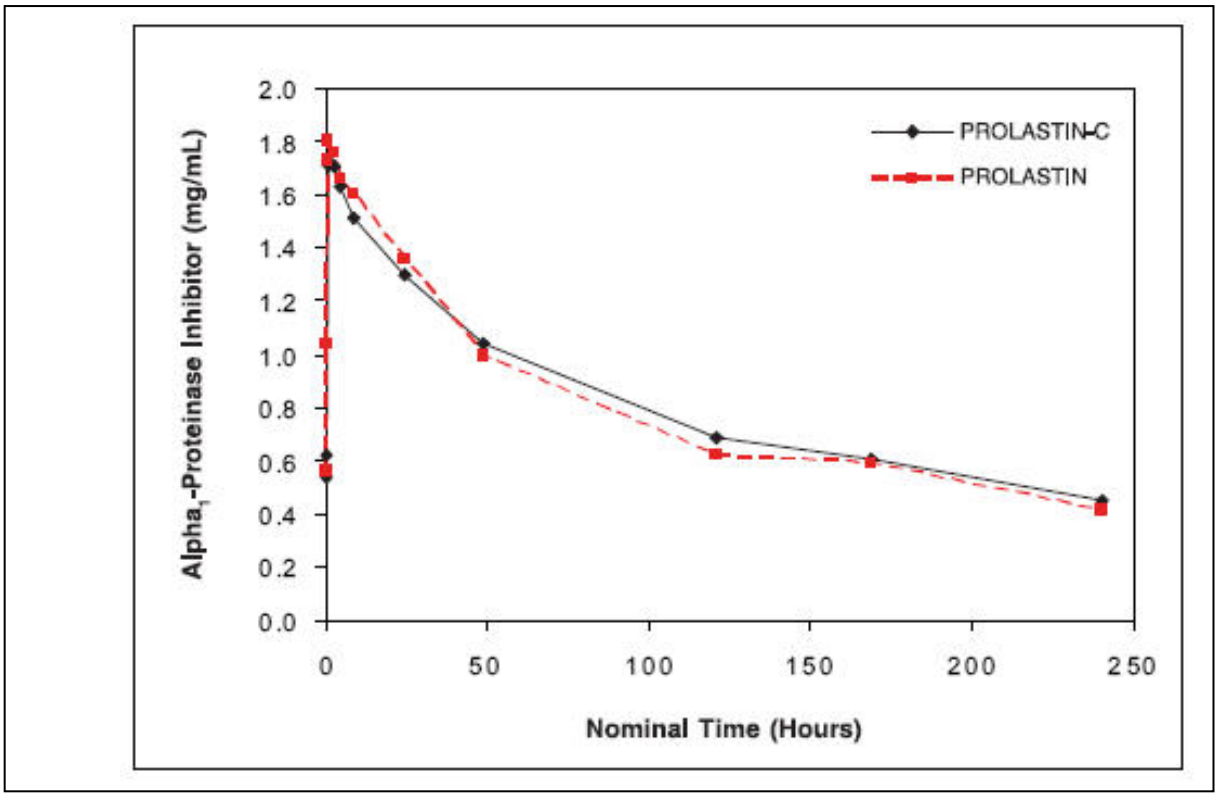
Çapraz geçiş periyodunu takip eden 8 haftalık açık etiketli tedavi fazında, tüm denekler 60 mg/kg vücut ağırlığı dozunda fonksiyonel PROLASTIN-C almışlardır.

Plazmadaki $Alfa_1$-PI'nin farmakokinetik parametreleri, fonksiyonel aktivite testlerinde, aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi, PROLASTIN-C tedavisi ve PROLASTIN tedavisinin karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

Plazmadaki $Alfa_1$-PI'nin Farmakokinetik Parametreleri

Tedavi	$EAA_{0\text{-}7\ gün}$ (saat*mg/mL) Ortalama (% CV)	C_{maks} (mg/mL) Ortalama (% CV)	$T_{1/2}$ (saat) Ortalama (% CV)
PROLASTIN®-C (n=22 veya 23)	155,9 (% 17)	1,797 (% 10)	146,3 (% 16)
PROLASTIN® (n=22 veya 23)	152,4 (% 16)	1,848 (% 15)	139,3 (% 18)

Temel farmakokinetik parametre, PROLASTIN-C veya PROLASTIN ile 8 haftalık tedavinin ardından plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alandır ($EAA_{0\text{-}7gün}$). PROLASTIN-C ve PROLASTIN'e ilişkin $EAA_{0\text{-}7gün}$ oranı için % 90 güven aralığı (0,97-1,09), 2 ürünün farmakokinetik açıdan eşdeğer olduğunu göstermiştir. Aşağıdaki şekilde, PROLASTIN-C ve PROLASTIN'in intravenöz olarak uygulanmasından sonra $Alfa_1$-PI'nin konsantrasyon (fonksiyonel aktivite)- zaman eğrileri gösterilmektedir.



PROLASTIN-C veya PROLASTIN ile Tedavi Sonrasında Ortalama Alfa$_1$-PI Konsantrasyonu (Fonksiyonel Aktivite) – Zaman Eğrileri

Antijenik içerik tayini yoluyla yapılan çapraz geçişli PK çalışması süresince ölçülen en düşük değerler, PROLASTIN-C tedavisinin ortalama en düşük 16,9 ± 2,3 µM ve PROLASTIN'in ortalama en düşük 16,7 ± 2,7 µM ile sonuçlandığını göstermiştir. Fonksiyonel aktivite testini kullanarak, PROLASTIN-C tedavisi ortalama en düşük 11,8 ± 2,2 µM ve PROLASTIN ortalama en düşük 11,0 ± 2,2 µM ile sonuçlanmıştır.

Emilim:
PROLASTIN-C intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır, dolayısıyla emilim geçerli değildir.

Dağılım:
PROLASTIN®-C'nin farmakokinetik özellikleri, 24 hastadan oluşan çapraz geçişli bir çalışmada araştırılmıştır. Yaklaşık 15 dakika süren bir intravenöz PROLASTIN-C infüzyonundan sonra, maksimum plazma Alfa1-PI konsantrasyonları, infüzyonun başlangıcından sonraki 0,673 saatte (medyan tmaks) gözlenmiştir. Cmaks'a ulaşıldığında (1,80 mg/dL (% CV=10), plazma Alfa1-PI konsantrasyonları, görünür şekilde biekspонansiyal olarak azalmıştır ve ortalama terminal yarı ömür 146 saattir (% CV = 17).

Haftada bir kez 60 mg/kg v.a. dozunda uygulanan öncül PROLASTIN® (Alfa$_1$-Proteinaz Inhibitörü [İnsan]) ürünü ile yapılan kronik takviye tedavisi, PROLASTIN tedavisine başlamadan önce ölçülen düzeylere kıyasla, akciğerlerin alt solunum yolunda epitel zar sıvısındaki Alfa$_1$-PI düzeyleri ve fonksiyonel anti-nötrofil elastaz kapasitesini anlamlı şekilde arttırmıştır. Ancak, önerilen dozda artan düzeylerin klinik yararı herhangi bir Alfa$_1$-PI ürünü ile yapılan yeteri kadar güçlü, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir.

Biyotransformasyon:
PROLASTIN-C'deki etkin madde olan $Alfa_1$-Proteinaz İnhibitörü (Human) bir protein olduğu için, endojen proteinlerdekine benzer şekilde peptidlere ve aminoasitlere bozunması beklenir. Klasik biyotransformasyon çalışmaları yapılmamıştır.

Eliminasyon:
PROLASTIN-C'nin vücuttan atılmasına ilişkin kesin yol bilinmemektedir, ancak yukarıda belirtildiği gibi proteolitik enzimlerle biyotransformasyon yoluyla olması muhtemeldir 24 hastada yapılan farmakokinetik çalışmada, PROLASTIN-C'nin ortalama terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) 146 saat olmuştur (% CV = 17).

Doğrusallık/DoğrusalOlmama:
PROLASTIN-C'nin farmakokinetiğinin doğrusallığı veya doğrusal olmaması araştırılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Etkin madde, alfa1-proteinaz inhibitörü, insan plazmasından elde edilmektedir ve endojen plazma bileşeni gibi davranmaktadır. PROLASTIN'in ardışık beş gün boyunca tavşanlara uygulanması da dahil olmak üzere tekli dozunun çeşitli hayvanlara uygulanması sonucunda hiçbir toksik etki gözlemlenmemiştir. Tekrarlanan dozlar (kronik toksisite, kanserojenlik, üreme toksisitesi) ile ilave klinik öncesi çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Bu çalışmalar heterolog insan proteinlerinin uygulanması sonucunda antikorların oluşacağı tahmin edildiğinden konvansiyonel hayvan modelleri üzerinde uygulanamaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sodyum klorür
Sodyum fosfat
Enjeksiyonluk su
6.2. Geçimsizlikler

PROLASTIN-C diğer tıbbi ürünler ya da çözeltiler ile karıştırılmadan tek başına verilmelidir.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki sıcaklıkta saklayınız.
Sulandırılmış çözelti 25°C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanmalı ve sulandırılmış çözelti 3 saat içerisinde kullanılmalıdır.
Çözelti şişesi kırılabileceğinden dondurmayınız.
Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.
Son kullanım tarihinden sonra kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PROLASTIN-C kutuda;

- 1 adet izopren veya klorobutil gri kauçuk tıpalı, alüminyum mühürlü, plastik kapaklı toz içeren Tip I cam flakon,
- 1 adet klorobutil kauçuk tıpalı, geçme kapaklı, 20 mL'lik steril enjeksiyonluk su içeren Tip I cam flakon,
- 1 adet transfer iğnesi,
- 1 adet filtre iğnesinden oluşan set halinde sunulmaktadır.

Toplam alfa$_1$-PI fonksiyonel aktivitesi, miligram cinsinden, PROLASTIN-C flakonunun üzerinde bulunan etikette belirtilmektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir**.**

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir-İstanbul
Tel: 0216 4284029
Faks: 0216 4284086

8. RUHSAT NUMARASI

2014/694

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.09.2014
Ruhsat yenileme tarihi: 07.10.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ