

KISA ÜRÜN BİLGİSİ



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'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:

Alfa₁-Proteinaz İnhibitörü (İnsan) 1000 mg

Yardımcı Maddeler:

Sodyum klorür	2.0 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 Alfa₁-PI etken maddesinin rekonstitüe üründeki yüksek bir konsantrasyonu sağlar.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Konjenital alfa₁-proteinaz inhibitörünün ciddi eksikliği olan hastalarda kullanılmakla birlikte anfizem gelişimini engelleme açısından uzun dönemli etkisi gösterilememiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

PROLASTIN-C, tek-kullanımlık flakonda yaklaşık 1000 mg liyofilize toz olarak mevcuttur. Ayrı bir 20 mL'lik flakonda sunulan steril enjeksiyonluk suda rekonstitüe edilir.

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

PROLASTIN-C, sadece intravenöz yoldan kullanılır.

- Tavsiye edilen PROLASTIN-C dozajı, haftada bir kez i.v. olarak uygulanan 60 mg/kg vücut ağırlığı'dır.
- Herhangi bir alfa₁-proteinaz ürünü ile etkililik son noktaları kullanılarak doz aralığı çalışmaları yürütülmemiştir.
- Her bir PROLASTIN-C flakon etiketi, mg cinsinden fonksiyonel olarak aktif alfa₁-PI miktarını (domuz pankreatik elastazı nötralize kapasitesi şeklinde belirtildiği gibi) gösterir.

Uygulama şekli:

Parenteral ilaçlar uygulama öncesinde yabancı partiküller ve renk değişimi açısından gözle kontrol edilmeli ve uygun görülürse kullanılmalıdır.

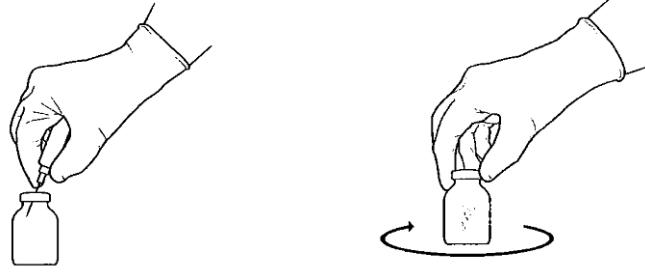
PROLASTIN-C, hastanın ilaca cevabı ve hastanın komforu ile belirlenen yaklaşık 0.08 mL/kg/dk'lık bir hızla verilebilir. Önerilen doz olan 60 mg/kg'ın infüze edilme süresi yaklaşık olarak 15 dakikadır.

PROLASTIN-C'yi diğer maddeler veya seyreltici çözeltiler ile karıştırmadan ayrı olarak infüze ediniz.

Sulandırma

Aseptik teknik kullanınız.

1. 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 flakona 45 derecelik bir açıda sokun (bkz. aşağıdaki şekil). Bu uygulama, ürün flakonunun duvarına karşı çözücünün akışını yönlendirecek ve köpüklenmeyi en aza indirecektir. Vakum, çözücü PROLASTIN-C flakonuna çekecektir.
7. Çözücü flakonunu ve transfer iğnesini çıkarın.
8. Çözücü ekler eklemeyi liyofilize keki dağıtmak için 10-15 saniye şiddetle, sonrasında ise toz tamamen çözününceye kadar flakonun çalkalayın (bkz. aşağıdaki şekil). Bir miktar köpüklenme oluşabilir, ancak bu ürünün kalitesini etkilemeyecektir.
9. Havuzda toplamadan önce, sulandırılmış flakonları 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).
10. Birkaç flakondan alınan sulandırılmış çözeltileri aseptik teknik kullanılarak boş, steril i.v. çözelti kaplarında birleştirin. Bu amaç için steril filtre iğnesi kullanın.
11. Sulandırılmış çözelti 25°C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanmalı ve sulandırılmış çözelti 3 saat içerisinde kullanılmalıdır.



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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

Geriatrik 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, geriatrik 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-Jacobs (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. PROLASTIN-C'de Varyant Creutzfeldt-Jacobs hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacobs 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 içerisinde 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 enfeksiyon) 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.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları gerçekleşebilir. Akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarının semptomları dikkatlice gözlemlenmelidir. Semptomların ortaya çıkması halinde infüzyon derhal durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

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 anafilaktik 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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

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

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik 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 aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi

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 insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilacın insan sütüne geçtiği bilindiğinden, PROLASTIN-C emziren kadına uygulanırken önlem alınması gerekmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PROLASTIN-C'nin araba veya makine kullanımını etkilediğine dair bir bildirim bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şu şekildedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor. (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktoid / anafilaktik reaksiyonlar da dahil olmak üzere aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Taşikardi

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Hipotansiyon, hipertansiyona

Solunum, göğüs bozuklukları, mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Nefes darlığı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem ağrısı, artralji

Seyrek: Sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, ateş, titreme, halsizlik, grip benzeri hastalık, sıcak basması

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: Solunum sistemi ilaçları

ATC-kodu: B02AB02

Alfa₁-PI eksikliği; Alfa₁-PI'nin düşük serum ve akciğer düzeyleri ile karakterize olan bir otozomal, ko-dominant, hereditör bozukluktur. Sigara kullanımı, alfa₁-PI eksikliği olan hastalarda amfizem gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Amfizem, daha ciddi genetik Alfa₁-PI eksiklik varyantları olan hastaların, tümü olmasa da birçoğunu etkilediğinden, Alfa₁-Proteinaz İnhibitörü (İnsan) ile ögmentasyon tedavisi yalnızca klinik olarak belirgin amfizemi olan şiddetli Alfa₁-PI eksikliğinden muzdarip hastalarda endikedir.

Sadece bazı Alfa₁-PI alelleri, klinik olarak belirgin Alfa₁-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 Alfa₁-PI düzeyleri mevcuttur. Pi (null)(null) varyantı olan bireylerin serumlarında, tespit edilemeyen Alfa₁-PI proteini bulunmaktadır. Bu düşük, yani 11 µM'den az Alfa₁-PI düzeyine sahip kişilerde, hayatları boyunca amfizem gelişme riski belirgin bir şekilde artmaktadır. Buna ek olarak, serum Alfa₁-PI düzeyleri yaklaşık 9 ila 23 µM arasında değişen PiSZ bireylerde, serum Alfa₁-PI düzeylerinin 11 µM'den düşük ya da yüksek olmasına bakılmaksızın amfizem gelişme riski oldukça yüksektir.

İntravenöz infüzyonla fonksiyonel proteaz inhibitör düzeylerinin yükseltilmesi, Alfa₁-PI eksikliği bulunan hastaların tedavisinde uygulanan bir yaklaşımdır. Amaçlanan teorik hedef nötrofil elastaz ve proteaz inhibitörleri arasındaki dengesizliği düzelterek alt solunum yolunun korunmasıdır. Bir Alfa₁-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 Alfa₁-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 Alfa₁-PI eksikliği olan bireylerin, normal PiMM bireylere kıyasla akciğer epitel zarı sıvısında artan nötrofil ve nötrofil elastaz konsantrasyonlarına sahip olduğu ve Alfa₁-PI düzeyi >11 µM olan bazı PiSZ bireylerin Alfa₁-PI eksikliğine bağlı amfizemi

olduğu gösterilmiştir. Bu gözlemler, takviye tedavisi sırasında uygun terapötik hedef serum Alfa₁-PI düzeyleri hakkındaki belirsizliğin altını çizmektedir.

Etki mekanizması

Amfizem patogenezinin, “proteaz-antiproteaz dengesizliği” modelinde de açıklandığı gibi geliştiği anlaşılmaktadır. Alfa₁-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 Alfa₁-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 Alfa₁-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 Alfa₁-PI eksikliği olan bireylerin çoğu kronik akciğer hastalığına neden olacak şekilde alveolar duvarların daha hızlı proteolizine maruz kalmaktadır. PROLASTIN®-C (Alfa₁-Proteinaz İnhibitörü [İnsan]) şiddetli Alfa₁-PI eksikliği ve amfizemi olan hastalarda Alfa₁-PI takviye tedavisi olarak görev yapmakta ve serum ile akciğer epitel zar sıvısındaki Alfa₁-PI düzeylerini artırıp korumaktadır.

Farmakodinamik Etkiler

Haftada bir kez 60 mg/kg v.a. dozunda uygulanan öncül PROLASTIN® (Alfa₁-Proteinaz İnhibitörü [İnsan]) ürünü ile yapılan kronik takviye tedavisi, PROLASTIN tedavisine başlamadan önce ölçülen düzeylere kıyasla, akciğerlerin alt solunum yolunda epitel zar sıvısındaki Alfa₁-PI düzeyleri ve fonksiyonel anti-nötrofil elastaz kapasitesini anlamlı şekilde artırmıştır. Ancak, önerilen dozda artan düzeylerin klinik yararı herhangi bir Alfa₁-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 Alfa₁-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 Alfa₁-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.

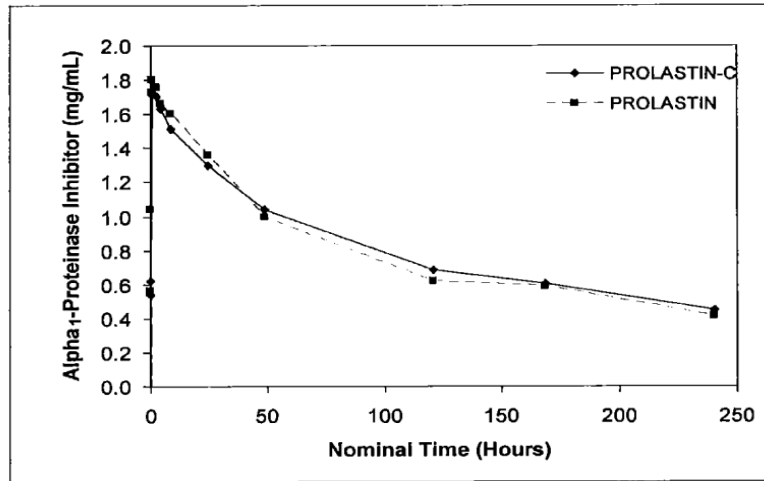
Çapraz geçiş periyodunu takip eden 8 haftalık açık etiketli tedavi fazında, tüm denekler 60 mg/kg vücut ağırlığı dozunda fonksiyonel PROLASTIN-C almışlardır.

Plazmadaki Alfa₁-PI'nin farmakokinetik parametreleri, fonksiyonel aktivite testlerinde, aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi, PROLASTIN-C tedavisi ve PROLASTIN tedavisinin karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

Plazmadaki Alfa₁-PI'nin Farmakokinetik Parametreleri

Tedavi	EAA _{0-7 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_{0-7gün}). PROLASTIN-C ve PROLASTIN'e ilişkin EAA_{0-7gün} 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 Alfa₁-PI'nin konsantrasyon (fonksiyonel aktivite) - zaman eğrileri gösterilmektedir.



PROLASTIN-C veya PROLASTIN ile Tedavi Sonrasında Ortalama Alfa₁-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 $16.9 \pm 2.3 \mu\text{M}$ ve PROLASTIN'in ortalama en düşük $16.7 \pm 2.7 \mu\text{M}$ ile sonuçlandığını göstermiştir. Fonksiyonel aktivite testini kullanarak, PROLASTIN-C tedavisi ortalama en düşük $11,8 \pm 2,2 \mu\text{M}$ ve PROLASTIN ortalama en düşük $11,0 \pm 2,2 \mu\text{M}$ 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 t_{maks}) gözlenmiştir. C_{maks} 'a ulaşıldığında (1.80 mg/dL (% CV=10), plazma Alfa₁-PI konsantrasyonları, görünür şekilde biekspansiyon olarak azalmıştır ve ortalama terminal yarı ömür 146 saattir (% CV = 17).

Haftada bir kez 60 mg/kg v.a. dozunda uygulanan öncül PROLASTIN® (Alfa₁-Proteinaz İnhibitörü [İnsan]) ürünü ile yapılan kronik takviye tedavisi, PROLASTIN tedavisine başlamadan önce ölçülen düzeylere kıyasla, akciğerlerin alt solunum yolunda epitel zar sıvısındaki Alfa₁-PI düzeyleri ve fonksiyonel anti-nötrofil elastaz kapasitesini anlamlı şekilde arttırmıştır. Ancak, önerilen dozda artan düzeylerin klinik yararı herhangi bir Alfa₁-PI ürünü ile yapılan yeteri kadar güçlü, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir.

Biyotransformasyon:

PROLASTIN-C'deki etkin madde olan Alfa₁-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/Doğrusal Olmama:

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 uyarılar

25°C'nin altındaki sıcaklıkta saklayınız.

Sulandırılmış çözelti 25°C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanmalı ve sulandırılmış çözelti 3 saat içerisinde kullanılmalıdır.

Çözelti şişesi kırılabilirliğinden dondurmayınız.

Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.

Son kullanım tarihinden sonra kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PROLASTIN-C kutuda;

- 1 adet izopren kauçuk karışım tıpalı, alüminyum mühürlü, plastik kapaklı toz içeren Tip I cam flakon,
- 1 adet bromobutil 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 alfa₁-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 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:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ