

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

-----INDICACIONES Y USO-----

PROLASTIN-C es una preparación del Inhibidor de la alfa-1-Proteinasa que está indicada para el tratamiento crónico de reposición y mantenimiento en adultos con enfisema debido a deficiencia del Inhibidor de la alfa1-proteinasa (alfa1-PI o alfa1-antitripsina). El efecto de la terapia de reemplazo y mantenimiento con cualquier producto de alfa1-PI en las exacerbaciones pulmonares y en la progresión del enfisema en la deficiencia de alfa1-antitripsina no ha sido demostrado en ensayos clínicos controlados, aleatorios y adecuadamente facultados. PROLASTIN-C no está indicada como terapia para enfermedades pulmonares en pacientes en quienes no se ha establecido deficiencia grave de alfa1-PI. No existe evidencia clínica de los efectos a largo plazo para el tratamiento crónico de reposición y mantenimiento con Prolastin-C.

-----DOSIS Y ADMINISTRACIÓN-----

La dosis recomendada de PROLASTIN-C es 60 mg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana.

No se han llevado a cabo estudios de determinación de la dosis que utilicen criterios de valoración de la eficacia con ningún producto inhibidor de alfa₁-proteinasa.

PROLASTIN-C debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad de aproximadamente 0.08 ml/kg/min según la respuesta y comodidad del paciente ‡(2)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

PROLASTIN-C se suministra en frasco-ampollas de 1000 mg, de un solo uso, con un frasco-ampolla separado de 20 ml de agua estéril para inyección, USP. (3)

Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

-----CONTRAINDICACIONES-----

Pacientes con deficiencia de IgA que tienen anticuerpos contra la IgA. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Los pacientes con nivel deficiente de IgA que tienen anticuerpos contra la IgA tienen mayor riesgo de desarrollar reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad graves. (5.1)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

- Este producto se elabora a partir de plasma humano y puede contener agentes infecciosos, tales como virus y, en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. (5.2)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más comunes en relación con los medicamentos durante los ensayos clínicos en $\geq 1\%$ de los sujetos fueron escalofríos, malestar general, dolor de cabeza, sarpullido, sofocos y prurito. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con GRIFOLS CHILE, S.A. teléfono +56 2 23557200 o e-mail: chile@grifols.com.

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

Embarazo: No existen datos en humanos ni en animales. Solo debe utilizarse si es claramente necesario. (8.1)

Para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE, véase la sección 17.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ~~CONTENIDO*~~

- | | |
|---|--|
| <p>1 INDICACIONES Y USO</p> <p>2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN</p> <p>2.1 Preparación y manipulación</p> <p>2.2 Administración</p> <p>3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES</p> <p>4 CONTRAINDICACIONES</p> <p>5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</p> <p>5.1 Sensibilidad</p> <p>5.2 Depuración viral</p> <p>6 REACCIONES ADVERSAS</p> <p>6.1 Experiencia de los ensayos clínicos</p> <p>6.2 Experiencia posterior a la comercialización</p> <p>7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS</p> <p>8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS</p> | <p>11 DESCRIPCIÓN</p> <p>12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA</p> <p>12.1 Mecanismo de acción</p> <p>12.2 Farmacodinámica</p> <p>12.3 Farmacocinética</p> <p>14 ESTUDIOS CLÍNICOS</p> <p>15 REFERENCIAS</p> <p>16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN</p> <p>17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE</p> |
|---|--|

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

Grifols Therapeutics Inc.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN Folleto de información al Profesional

Inhibidor de la alfa₁-proteínasa (humana)

PROLASTIN[®]-C

Preparación liofilizada para solución inyectable con diluyente

1 INDICACIONES Y USO

PROLASTIN-C es una preparación del Inhibidor de la alfa-1-Proteínasa que está indicada para el tratamiento crónico de reposición y mantenimiento en adultos con enfisema debido a deficiencia del Inhibidor de la alfa₁-proteínasa humana (alfa₁-PI), también conocida como alfa₁-antitripsina. El efecto de la terapia de reemplazo y mantenimiento con cualquier producto de alfa₁-PI en las exacerbaciones pulmonares y en la progresión del enfisema en la deficiencia de alfa₁-antitripsina no ha sido demostrado en ensayos clínicos controlados, aleatorios y adecuadamente facultados. PROLASTIN-C no está indicada como terapia para enfermedades pulmonares en pacientes en quienes no se ha establecido deficiencia grave de alfa₁-PI. **No existe evidencia clínica de los efectos a largo plazo para el tratamiento crónico de reposición y mantenimiento con Prolastin-C.**

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Solo para uso por vía intravenosa.

La dosis recomendada de PROLASTIN-C es 60 mg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana. No se han llevado a cabo estudios de determinación de la dosis que utilicen criterios de valoración de la eficacia con ningún producto inhibidor de alfa₁-proteínasa. Cada frasco-ampolla de PROLASTIN-C contiene la cantidad impresa en la etiqueta de alfa₁-PI funcionalmente activa en miligramos (conforme lo determina la capacidad para neutralizar la elastasa pancreática porcina) como se indica en la etiqueta.

PROLASTIN-C debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad de aproximadamente 0.08 ml/kg/min según la respuesta y tolerancia del paciente. La dosis recomendada de 60 mg/kg requiere aproximadamente 15 minutos para infundirse.

2.1 Preparación y manipulación

- No congelar.
- Podría romperse el frasco del diluyente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

- PROLASTIN-C y el diluyente deben estar a temperatura ambiente antes de la reconstitución.
- Inspeccionar visualmente el PROLASTIN-C para detectar partículas y decoloración antes de preparación y uso.
- Después de la reconstitución, PROLASTIN-C debe almacenarse a temperatura ambiente y administrarse dentro de las 3 horas.
- PROLASTIN-C debe administrarse solo, sin mezclar con otros agentes o soluciones diluyentes.
- El producto reconstituido de varios frasco-ampollas puede reservarse en un recipiente vacío y estéril para solución IV, usando la técnica aséptica.
- No utilizar después de la fecha de caducidad.

2.2 Administración

Cada estuche del producto contiene un frasco-ampolla de PROLASTIN-C de un solo uso, un frasco-ampolla de 20 ml de agua estéril para inyección (diluyente), una aguja de transferencia estéril codificada por colores y una aguja filtro estéril. Administrar **inmediatamente** después de la reconstitución.

Reconstitución

Usar la técnica aséptica.

1. PROLASTIN-C y el diluyente deben estar a temperatura ambiente antes de la reconstitución.
2. Quite las tapas plásticas abatibles de cada frasco-ampolla.
3. Limpie las superficies expuestas del tapón con alcohol y déjelas secar.
4. Retire la cubierta plástica del extremo corto de la aguja de transferencia. Inserte el extremo expuesto de la aguja a través del centro del tapón del frasco-ampolla del DILUYENTE.
5. Quite la cubierta en el otro extremo de la aguja de transferencia girándola cuidadosamente.
6. Invierta el frasco-ampolla del DILUYENTE e inserte la aguja incluida en el frasco-ampolla del PRODUCTO en un ángulo de 45° (Figura A a continuación). Esto dirigirá el chorro del diluyente contra la pared del frasco-ampolla del producto y reducirá al mínimo la formación de espuma. El vacío extraerá el diluyente hacia el frasco-ampolla del PRODUCTO.
7. Retire el frasco-ampolla del DILUYENTE y la aguja de transferencia.
8. Inmediatamente después de agregar el diluyente, gire vigorosamente durante 10 a 15 segundos para deshacer por completo el liofilizado y, luego, gire de manera continua hasta que el polvo se haya disuelto totalmente (Figura B a continuación). Se formará un poco de espuma, pero esto no afecta la calidad del producto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

9. Inspeccione visualmente el frasco-ampolla para detectar partículas y decoloración antes de su administración. En ocasiones, unas cuantas partículas pequeñas pueden permanecer después de la reconstitución. Si las partículas son visibles, elimínelas por pasaje a través de un filtro estéril (p. ej., un filtro de 15 micrones) utilizado para administrar hemoderivados (no suministrado).
10. El producto reconstituido de varios frasco-ampolla es puede reservarse en un recipiente vacío y estéril para solución IV, usando la técnica aséptica. Para este propósito, se proporciona una aguja filtro estéril.

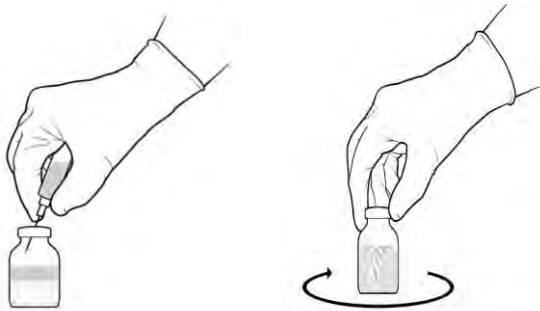


FIGURA A

FIGURA B

Vida de anaquel

PROLASTIN-C debe almacenarse a temperaturas que no excedan los 25 °C (77 °F) durante el período indicado por la fecha de caducidad que figura en su etiqueta.

Precauciones especiales para el almacenamiento

Se debe evitar el congelamiento ya que podría romperse el frasco del diluyente.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

PROLASTIN-C se suministra en frasco-ampollas de 1000 mg, de un solo uso, con un frasco-ampolla separado de 20 ml de agua estéril para inyección, USP.

Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

4 CONTRAINDICACIONES

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

PROLASTIN-C está contraindicado en pacientes con deficiencia de IgA que tienen anticuerpos contra la IgA, debido al riesgo de hipersensibilidad grave.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Sensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Si se observara evidencia de una reacción de hipersensibilidad aguda, la infusión debe suspenderse prontamente y deben administrarse medidas contrarias adecuadas y terapia de apoyo [*véase Información de orientación para el paciente (17)*].

PROLASTIN-C puede contener trazas de IgA. Los pacientes con anticuerpos conocidos contra la IgA, que pueden estar presentes en pacientes con deficiencia selectiva o grave de IgA, tienen mayor riesgo de desarrollar reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad potencialmente graves. PROLASTIN-C está contraindicado en pacientes con anticuerpos contra IgA.

5.2 Depuración viral

Los productos elaborados a partir de plasma humano pueden implicar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus y, en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). En cada uno de los 2 estudios aleatorios y doble ciego, en los cuales el producto predecesor, PROLASTIN® [inhibidor de la alfa₁-proteínasa (humana)], fue comparado con otros productos de alfa₁-PI, hubo un solo caso de seroconversión de parvovirus B19 en las ramas de PROLASTIN en cada ensayo. En cada caso, no se pudo determinar si el parvovirus B19 se había adquirido de PROLASTIN o de la comunidad. Sin embargo, durante estudios clínicos con PROLASTIN-C, no hubo casos informados emergentes de los tratamientos de hepatitis B, hepatitis C, VIH o infecciones virales de parvovirus B19. Además, el proceso de PROLASTIN-C incorpora medidas adicionales de seguridad del plasma y reducción viral que minimizan el riesgo residual de transmisión de virus [*véase Descripción (11)*].

El médico deberá analizar los riesgos y los beneficios de este producto con el paciente antes de prescribírsele o administrárselo [*véase Información de orientación para el paciente (17)*]. Todas las infecciones que un médico considere que posiblemente hayan sido transmitidas por este producto deberán ser informadas por el médico o por otro proveedor de cuidados médicos a Grifols Chile, S.A (+56 2 23557200)

6 REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa más grave observada durante los estudios clínicos con PROLASTIN-C fue sarpullido abdominal y en las extremidades en un sujeto. El sarpullido se resolvió después de tratamiento ambulatorio con antihistamínicos y esteroides. Se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

observaron dos casos de sarpullido abdominal pruriginoso menos severo después de continuar con el medicamento, a pesar del tratamiento constante con antihistamínicos y esteroides, lo que provocó que se retirara al sujeto del ensayo.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el fármaco y observadas en $\geq 1\%$ de los sujetos que recibieron PROLASTIN-C fueron escalofríos, malestar general, dolor de cabeza, sarpullido, sofocos y prurito.

6.1 Experiencia de los ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas no pueden compararse directamente con las tasas de otros ensayos clínicos, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se llevaron a cabo dos estudios clínicos separados con PROLASTIN-C: 1) un estudio de seguridad de una sola rama, de etiqueta abierta y de 20 semanas en 38 sujetos y 2) un estudio de comparabilidad farmacocinética cruzado, doble ciego, aleatorio y de 16 semanas frente a PROLASTIN en 24 sujetos, seguido de un tratamiento de etiqueta abierta de 8 semanas con PROLASTIN-C. De esta manera, 62 sujetos estuvieron expuestos a PROLASTIN-C en ensayos clínicos. Las reacciones adversas que los investigadores consideraron que estaban relacionadas con el fármaco y que ocurrieron en el 1.6% de los sujetos (un sujeto en cada uno) tratados con PROLASTIN-C fueron malestar general, dolor de cabeza, sarpullido, sofocos y prurito. El 3.2% (2 sujetos) de los sujetos tratados con PROLASTIN-C presentó escalofríos relacionados con el fármaco.

Los eventos adversos que ocurrieron independientemente de la causalidad en $\geq 5\%$ de los sujetos en las primeras 8 semanas de tratamiento se muestran en la Tabla 1. Los eventos adversos que ocurrieron en las primeras 8 semanas de tratamiento se muestran en la tabla a fin de controlar las duraciones de los diferentes tratamientos de los estudios de seguridad y farmacocinética (Pharmacokinetic, PK) (20 semanas frente a dos períodos de 8 semanas).

Tabla 1: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los sujetos en las primeras 8 semanas de tratamiento *independientemente de la causalidad*

Evento adverso	PROLASTIN [®] -C N.º de sujetos: 62	PROLASTIN [®] N.º de sujetos: 24
	N.º de sujetos con EA (porcentaje de todos los sujetos)	N.º de sujetos con EA (porcentaje de todos los sujetos)
Náusea	4 (6.5%)	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

Infección del tracto urinario	4 (6.5%)	0
Dolor de cabeza	3 (4.8%)	2 (8.3%)
Artralgia	2 (3.2%)	2 (8.3%)

Fuente: Estudios 11815 y 11816

La Tabla 2 a continuación muestra la tasa global de eventos adversos (> 0.5%), independientemente de la causalidad, como un porcentaje de infusiones recibidas.

Tabla 2: Frecuencia del evento adverso como % de todas las infusiones (> 0.5%) independientemente de la causalidad

Evento adverso	PROLASTIN [®] -C	PROLASTIN [®]
	Cant. de infusiones: 1132	Cant. de infusiones: 192
	N.º de EA (porcentaje de todas las infusiones)	N.º de EA (porcentaje de todas las infusiones)
Infección del tracto respiratorio superior	9 (0.8%)	1 (0.5%)
Infección del tracto urinario	8 (0.7%)	0
Náusea	7 (0.6%)	0
Dolor de cabeza	4 (0.4%)	3 (1.6%)
Artralgia	2 (0.2%)	2 (1.0%)

Fuente: Estudios 11815 y 11816

La Tabla 3 a continuación muestra las tasas globales de eventos adversos ($\geq 5\%$), en las primeras ocho semanas de tratamiento, que empezaron durante o dentro de las 72 horas después de haber finalizado una infusión de PROLASTIN-C o PROLASTIN.

Tabla 3: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los sujetos durante o dentro de las 72 horas después de haber finalizado una infusión en las primeras 8 semanas de tratamiento independientemente de la causalidad

Evento adverso	PROLASTIN [®] -C	PROLASTIN [®]
	N.º de sujetos: 62	N.º de sujetos: 24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

	N.º de sujetos con EA (porcentaje de todos los sujetos)	N.º de sujetos con EA (porcentaje de todos los sujetos)
Infección del tracto urinario	4 (6.5%)	0
Dolor de cabeza	3 (4.8%)	2 (8.3%)

Fuente: Estudios 11815 y 11816

En el estudio farmacocinético cruzado de 24 semanas, 8 sujetos informaron diez exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Durante la fase cruzada y doble ciega de 16 semanas, 4 sujetos (17%) tuvieron un total de 4 exacerbaciones durante el tratamiento con PROLASTIN-C y 4 sujetos (17%) tuvieron un total de 4 exacerbaciones durante el tratamiento con PROLASTIN. Ocurrieron dos exacerbaciones adicionales en 2 sujetos (8%) durante el período de tratamiento de etiqueta abierta de 8 semanas con PROLASTIN-C. La tasa global de exacerbaciones pulmonares durante el tratamiento con cualquiera de los productos fue de 0.9 exacerbaciones por sujeto/año.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Debido a que el informe de reacciones adversas posterior a la comercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con precisión la frecuencia de estas reacciones ni establecer una relación causal con la exposición al producto.

Se han identificado e informado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización del producto predecesor, PROLASTIN:

- *Respiratorias: disnea*
- *Cardíacas: taquicardia*
- *Piel y tejidos subcutáneos: sarpullido*
- *Generales/del cuerpo en su conjunto: dolor torácico, escalofríos, enfermedad seudogripal*
- *Inmunes: hipersensibilidad*
- *Vasculares: hipotensión, hipertensión (incluso aumentos pasajeros de la presión arterial)*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

PROLASTIN-C debe administrarse solo, sin mezclar con otros agentes o soluciones diluyentes.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**8.1 Embarazo**

Categoría C de embarazo. No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con PROLASTIN-C. No se sabe si PROLASTIN-C puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada ni si puede afectar la capacidad reproductiva. PROLASTIN-C debe administrarse a una mujer embarazada solo si fuera evidentemente necesario.

8.3 Madres lactantes

Se desconoce si PROLASTIN-C se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución al administrar PROLASTIN-C a una mujer lactante.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en la población pediátrica.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de PROLASTIN-C no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años y mayores para determinar si responden de manera distinta de los sujetos más jóvenes. Al igual que para todos los pacientes, la dosificación para los pacientes geriátricos debe adecuarse a su situación general.

11 DESCRIPCIÓN

El inhibidor de la alfa₁-proteínasa (humana), PROLASTIN-C, es una preparación estéril, estable, liofilizada del inhibidor de la alfa₁-proteínasa humana purificada (alfa₁-PI), también conocida como alfa₁-antitripsina. PROLASTIN-C se utiliza en terapia para pacientes con enfisema debido a la deficiencia congénita de la alfa₁-antitripsina. PROLASTIN-C se produce por medio de modificaciones del proceso de PROLASTIN que dan como resultado una pureza mejorada del producto y una concentración más alta de la misma sustancia activa, alfa₁-PI, en el producto reconstituido. PROLASTIN-C se suministra en forma de polvo liofilizado, estéril, de color blanco a beige.

La actividad específica de PROLASTIN-C es ≥ 0.7 mg de alfa₁-PI funcional por cada mg de proteína total. PROLASTIN-C tiene una pureza de $\geq 90\%$ de alfa₁-PI (proteína alfa₁-PI/proteína total). Cada frasco-ampolla contiene aproximadamente 1000 mg de alfa₁-PI funcionalmente activa. Cuando se reconstituye con 20 ml de agua estéril para inyección, USP, PROLASTIN-C tiene un pH

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

de 6.6 a 7.4, un contenido de sodio de 100 a 210 mM, un contenido de cloruro de 60 a 180 mM y un contenido de fosfato de sodio de 13 a 25 mM.

Cada frasco-ampolla de PROLASTIN-C contiene la cantidad etiquetada de alfa₁-PI funcionalmente activa en miligramos por frasco-ampolla (mg/ frasco-ampolla), según lo determinado por la capacidad para neutralizar la elastasa pancreática porcina. PROLASTIN-C no contiene conservantes y debe administrarse por vía intravenosa.

PROLASTIN-C se prepara mediante fraccionamiento con etanol frío del plasma humano agrupado con base en las modificaciones y los refinamientos del método de Cohn (1) usando la purificación mediante la precipitación con polietilenglicol (Polyethylene Glycol, PEG), la cromatografía de intercambio aniónico y la cromatografía de intercambio catiónico. Todo el plasma fuente utilizado en la fabricación de este producto es no reactivo (negativo) por los métodos de prueba serológica autorizados por la FDA para el antígeno de superficie de la hepatitis B (Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg) y los anticuerpos para el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2, y es negativo por tecnologías de amplificación de ácidos nucleicos (Nucleic Acid Technologies, NAT) autorizadas por la FDA para el VHC y el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Además, todo el plasma fuente es negativo para el virus de hepatitis B (VHB), ya sea por un ensayo autorizado por la FDA o un ensayo NAT de investigación. El objetivo de la prueba NAT de investigación del virus de hepatitis B (VHB) es detectar niveles bajos de ácido nucleico viral; sin embargo, la relevancia de un resultado negativo para la prueba NAT de investigación del VHB no se ha establecido. Por el proceso interno de NAT, todo el plasma fuente es negativo para el virus de la hepatitis A (VHA). Como un paso final de seguridad del plasma, todos los pools de plasma para fabricación se analizan por métodos de pruebas serológicas y por NAT. Con el fin de proporcionar garantía adicional con respecto al perfil de seguridad viral de PROLASTIN-C, se han llevado a cabo estudios *in vitro* para validar la capacidad del proceso de fabricación para reducir el título infeccioso de una amplia variedad de virus con diversas propiedades fisicoquímicas. Estos estudios evaluaron la inactivación o eliminación de virus clínicamente relevantes, incluido el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y el virus de la hepatitis A (VHA), así como los siguientes virus modelos: virus de la diarrea viral bovina (VDVB), un sustituto del virus de la hepatitis C; virus de la seudorrabia (Pseudorabies Virus, PRV), un sustituto de los virus de ADN encapsulados grandes (por ejemplo, el virus del herpes); virus de estomatitis vesicular (VEV), un modelo para los virus encapsulados; reovirus tipo 3 (Reo3), un modelo no específico para los virus no encapsulados, y parvovirus porcino (Porcine Parvovirus, PPV), un modelo para el parvovirus humano B19.

El proceso de fabricación de PROLASTIN-C cuenta con varios pasos (fraccionamiento con etanol frío, precipitación con PEG y filtración de profundidad) que son importantes para purificar la alfa₁-PI y eliminar los posibles virus contaminantes. Dos pasos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

más, el tratamiento con solvente/detergente y la nanofiltración para eliminación de virus de 15 nm, se incluyen en el proceso como pasos dedicados de reducción de patógenos. El paso de tratamiento con solvente/detergente inactiva de manera eficaz los virus encapsulados (tales como VIH-1, VEV, VHB y VHC). El paso de nanofiltración para eliminación de virus de 15 nm se ha implementado para reducir el riesgo de transmisión de virus encapsulados y no encapsulados tan pequeños como 18 nm. La tabla a continuación muestra la capacidad de reducción de virus de cada paso del proceso y la reducción acumulada de virus para el proceso según se determinaron en los estudios de validación viral, estudios en los cuales los virus se adicionaron deliberadamente al modelo de proceso para estudiar la reducción viral. Además, el paso de tratamiento con solvente/detergente inactiva $\geq 5.4 \log_{10}$ del virus del Nilo Occidental, un virus encapsulado y clínicamente relevante. Los estudios han demostrado que cada paso proporciona una reducción robusta de virus en todo el rango de producción en cuanto a parámetros de operación clave.

Tabla 4: Reducción de virus (\log_{10}) para el proceso de fabricación de PROLASTIN®-C

Paso del proceso de fabricación	Virus encapsulados				Virus no encapsulados		
	VIH-1	VDV B	PRV	VEV	Reo 3	VH A	PPV
Fraccionamiento con etanol frío	1.5	1.7	2.5	ND†	\geq 2.1	1.4	1.0
Precipitación con PEG	4.3	2.8	3.3	ND	3.3	3.0	3.2
Filtración de profundidad	\geq 4.7	4.0	\geq 4.8	ND	\geq 4.0	\geq 2.8	\geq 4.4
Tratamiento con solvente/detergente	\geq 6.2	\geq 4.6	\geq 4.3	5.1	NA†	NA	NA
Nanofiltración para eliminación de virus de 15 nm	\geq 6.9	\geq 4.7	\geq 5.2	\geq 5.1	\geq 4.3	\geq 5.5	4.2
Reducción de virus acumulada	\geq	\geq	\geq	\geq	\geq	\geq	\geq

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

	23.	17.	20.	10.	13.	12.	12.
	6	8	1	2	7	7	8

† No determinado. La inactivación o eliminación de VSV solo se determinó para los pasos de tratamiento con solvente/detergente y nanofiltración para eliminación de virus de 15 nm.

†† No aplica. Este paso solo es eficaz contra virus encapsulados.

Además, se investigó el proceso de fabricación en cuanto a su capacidad para reducir la ineffectividad de un agente experimental de encefalopatía espongiforme transmisible (Transmissible Spongiform Encephalopathy, TSE), que se considera un modelo para los agentes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ) y la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (vECJ). Los estudios del proceso de fabricación de PROLASTIN-C demuestran que se logra una reducción mínima de 6 log₁₀ de la ineffectividad de TSE. Estos estudios proporcionan una garantía razonable de que se eliminarían niveles bajos de ineffectividad del agente de ECJ/vECJ, si los hubiera en el material inicial.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La deficiencia del inhibidor de la alfa₁-proteínasa (alfa₁-PI) (deficiencia de AAT) es un trastorno hereditario, autosómico y codominante, caracterizado por niveles bajos de alfa₁-PI en suero y pulmones. (2-5). El tabaquismo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfisema en pacientes con deficiencia del inhibidor de la alfa₁-proteínasa (6). Debido a que el enfisema afecta a muchas personas, pero no a todas las que tienen las variantes genéticas más graves de deficiencia de alfa₁-PI, **la terapia de reemplazo con inhibidor de la alfa₁-proteínasa (humana) está indicada solo para pacientes con deficiencia grave de alfa₁-PI que tienen enfisema clínicamente evidente.**

Solo algunos alelos de alfa₁-PI están asociados con la deficiencia clínicamente aparente de AAT (7,8). Aproximadamente, el 95% de todos los pacientes con deficiencia grave de AAT son homocigotos para el alelo PiZ (8). Las personas con la variante PiZZ generalmente tienen niveles de alfa₁-PI en suero inferiores al 35% del nivel normal promedio (2,4). Las personas con la variante Pi(nulo)(nulo) tienen proteína alfa₁-PI no detectable en suero (2,3). Las personas con estos niveles bajos de alfa₁-PI en suero, es decir, menos de 11 µM, tienen un riesgo marcadamente mayor de desarrollar enfisema durante su vida. Además, se considera que las personas con PiSZ, cuyos niveles de alfa₁-PI en suero varían de aproximadamente 9 a 23 µM (9), tienen un riesgo moderadamente mayor de desarrollar enfisema, sin importar si sus niveles de alfa₁-PI son inferiores o superiores a 11 µM.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

El aumento de los niveles del inhibidor de proteasa funcional por medio de infusión intravenosa es un enfoque a la terapia para pacientes con deficiencia de AAT. El objetivo teórico previsto es brindar protección al tracto respiratorio inferior mediante la corrección del desequilibrio entre la elastasa neutrófila y los inhibidores de la proteasa. No se ha demostrado en ensayos clínicos controlados, aleatorios y con suficiente poder estadístico si la terapia de reemplazo con cualquier producto de alfa₁-PI realmente protege el tracto respiratorio inferior de los cambios enfisematosos progresivos. Aunque históricamente se ha supuesto que el mantenimiento de los niveles de alfa₁-PI en suero sanguíneo (medidos antigénicamente) superiores a 11 μM podría proporcionar protección de elastasa antineutrófila terapéuticamente relevante (10), esto no se ha probado. Las personas con deficiencia grave de alfa₁-PI han demostrado que tienen mayores concentraciones neutrófilas y de elastasa neutrófila en el líquido del revestimiento epitelial pulmonar en comparación con las personas con PiMM normal, y algunas personas con PiSZ y alfa₁-PI superior a 11 μM tienen enfisema debido a la deficiencia de alfa₁-PI. Estas observaciones resaltan la incertidumbre relacionada con el nivel objetivo terapéutico adecuado de alfa₁-PI en suero durante la terapia de reemplazo.

12.1 Mecanismo de acción

Se entiende que la patogénesis del enfisema evoluciona como se describe en el modelo de “desequilibrio de la proteasa-antiproteasa” (11). Se entiende que alfa₁-PI es la antiproteasa principal en el tracto respiratorio inferior, donde inhibe la elastasa neutrófila (Neutrophil Elastase, NE) (12). Las personas sanas normales producen suficiente alfa₁-PI para controlar la NE producida por los neutrófilos activados y, así, pueden prevenir una proteólisis inadecuada del tejido pulmonar por la NE. Las condiciones que aumentan la acumulación de neutrófilos y la activación en el pulmón, tales como una infección respiratoria y el tabaquismo, aumentarán a su vez los niveles de NE. Sin embargo, las personas que tienen deficiencia grave de alfa₁-PI endógena no pueden mantener una defensa antiproteasa adecuada y, además, y se ha demostrado que tienen mayores concentraciones neutrófilas y de NE en el líquido del revestimiento epitelial pulmonar. Debido a estos factores, muchas personas (pero no todas) que tienen deficiencia grave de alfa₁-PI endógena están sujetas a una proteólisis más rápida de las paredes alveolares, lo que lleva a enfermedades pulmonares crónicas. PROLASTIN®-C [inhibidor de la alfa₁-proteínasa (humana)] sirve como terapia de reemplazo de la alfa₁-PI en la población de pacientes con deficiencia grave de alfa₁-PI y enfisema, que actúa para aumentar y mantener los niveles de alfa₁-PI en suero y en el líquido del revestimiento epitelial pulmonar.

12.2 Farmacodinámica

La terapia de reemplazo crónica con el producto predecesor, PROLASTIN® [inhibidor de la alfa₁-proteínasa (humana)], administrado semanalmente en dosis de 60 mg/kg de peso corporal, da como resultado niveles significativamente elevados de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

alfa₁-PI y capacidad funcional de elastasa antineutrófila en el líquido del revestimiento epitelial del tracto respiratorio inferior del pulmón, comparado con los niveles previos al comienzo de la terapia con PROLASTIN (11-13). Sin embargo, no se ha demostrado el beneficio clínico de los niveles elevados en la dosis recomendada en ensayos clínicos controlados, aleatorios y con suficiente poder estadístico para cualquier producto de alfa₁-PI.

12.3 Farmacocinética

El estudio farmacocinético (PK) fue un ensayo cruzado, doble ciego y aleatorios en el que se comparó PROLASTIN-C con PROLASTIN y que se llevó a cabo en 24 sujetos adultos de entre 40 y 72 años de edad con deficiencia grave de AAT. Diez sujetos eran hombres y 14 sujetos eran mujeres. A doce sujetos se les asignó aleatoriamente cada secuencia de tratamiento. Todos los sujetos, excepto uno, tenían el genotipo PiZZ y el sujeto restante tenía el PiSZ. Todos los sujetos habían recibido terapia previa de alfa₁-PI con PROLASTIN durante por lo menos 1 mes.

Los sujetos del estudio fueron asignados aleatoriamente para recibir 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN o PROLASTIN-C funcional semanalmente, por infusión IV, durante el primer período de tratamiento de 8 semanas.

Después de la última dosis del primer período de tratamiento de 8 semanas, los sujetos se sometieron a toma secuencial de muestras de sangre para análisis de PK y, luego se cruzaron al tratamiento alternativo durante el segundo período de tratamiento de 8 semanas. Tras el último tratamiento del segundo período de tratamiento de 8 semanas, los sujetos se sometieron a toma secuencial de muestras de sangre para análisis de PK. Además, se extrajeron muestras de sangre para determinar las concentraciones mínimas antes de la infusión en las semanas 6, 7 y 8, así como antes de la infusión en las semanas 14, 15 y 16.

En la fase del tratamiento de etiqueta abierta de 8 semanas posterior al periodo cruzado, todos los sujetos recibieron 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN-C funcional.

Los parámetros farmacocinéticos de alfa₁-PI en plasma, con base en los ensayos de actividad funcional, mostraron una comparabilidad entre el tratamiento con PROLASTIN-C y el tratamiento con PROLASTIN, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos de alfa₁-PI en plasma

Tratamiento	AUC _{0-7días} (h*mg/ml) Media (%CV)	C _{máx.} (mg/ml) Media (%CV)	t _{1/2} (h) Media (%CV)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

PROLASTIN®-C (n=22 o 23)	155.9 (17%)	1.797 (10%)	146.3 (16%)
PROLASTIN® (n=22 o 23)	152.4 (16%)	1.848 (15%)	139.3 (18%)

El parámetro farmacocinético clave fue el área bajo la curva de concentración-tiempo (Area Under the Concentration-Time Curve, $AUC_{0-7\text{días}}$) del plasma después de 8 semanas de tratamiento con PROLASTIN-C o PROLASTIN. El intervalo de confianza del 90% (0.97-1.09) para la razón de $AUC_{0-7\text{días}}$ para PROLASTIN-C y PROLASTIN indicó que los 2 productos son equivalentes farmacocinéticamente. La Figura 1 muestra la concentración (actividad funcional) frente a las curvas de tiempo de α_1 -PI después de la administración por vía intravenosa de PROLASTIN-C y PROLASTIN.

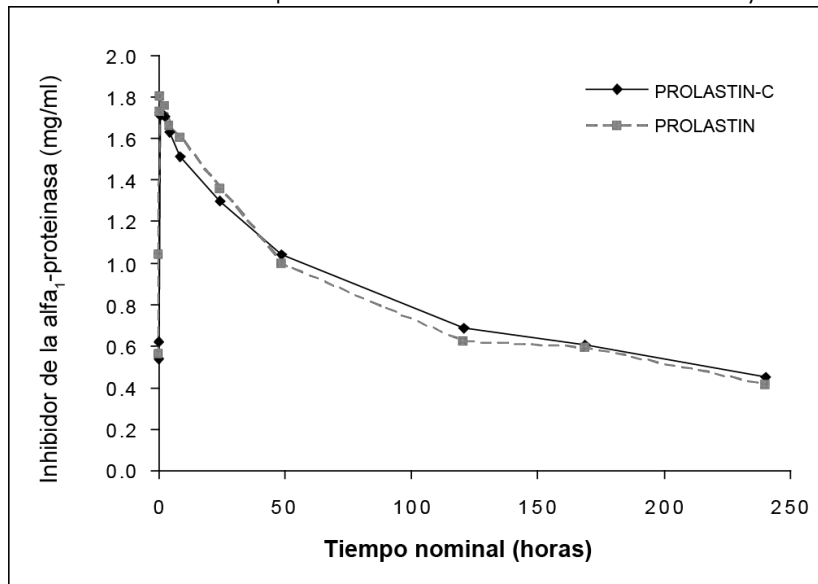


Figura 1: Concentración (actividad funcional) media de α_1 -PI en plasma frente a las curvas de tiempo después del tratamiento con PROLASTIN-C o PROLASTIN

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

Los niveles mínimos de concentración medidos durante el estudio de PK por medio de un ensayo de contenido antigénico mostraron que el tratamiento con PROLASTIN-C dio como resultado una concentración mínima media de $16.9 \pm 2.3 \mu\text{M}$ y con PROLASTIN dio como resultado una concentración mínima media de $16.7 \pm 2.7 \mu\text{M}$. Utilizando el ensayo de actividad funcional, PROLASTIN-C dio como resultado una concentración mínima media de $11.8 \pm 2.2 \mu\text{M}$ y PROLASTIN dio como resultado una concentración mínima media de $11.0 \pm 2.2 \mu\text{M}$.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Un total de 62 sujetos únicos fueron estudiados en 2 estudios clínicos. Además del estudio farmacocinético descrito en [12.3], se llevó a cabo un estudio de seguridad de una sola rama, de etiqueta abierta y multicéntrico para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de PROLASTIN-C. En este estudio, 38 sujetos fueron tratados con infusiones IV semanales de 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN-C durante 20 semanas. La mitad de los sujetos no había recibido terapia de reemplazo previa con alfa₁-PI antes de ingresar en el estudio y la otra mitad estaba recibiendo terapia de reemplazo con PROLASTIN antes de ingresar en el estudio. Se confirmó un diagnóstico de deficiencia grave de AAT mediante la demostración del genotipo PiZZ en 32 de los 38 sujetos (84.2%), y 6 de los 38 sujetos (15.8%) presentaron otros alelos que se sabe producen una deficiencia grave de AAT. Estos grupos fueron distribuidos equitativamente entre las cohortes con tratamiento previo y sin tratamiento previo. Los resultados del estudio se analizan en [6.2]. La eficacia clínica de PROLASTIN-C o de cualquier producto de alfa₁-PI para influir en el curso del enfisema pulmonar o las exacerbaciones pulmonares no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados, aleatorios y con suficiente poder estadístico.

15 REFERENCIAS

1. Coan MH, Brockway WJ, Eguizabal H, et al. Preparation and properties of alpha1-proteinase inhibitor concentrate from human plasma. *Vox Sang.* 1985;48(6):333-42.
2. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med.* 1988;84(Suppl 6A):13-31.
3. Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, et al. The alpha1-antitrypsin gene and its mutations: Clinical consequences and strategies for therapy. *Chest.* 1989;95:196-208.
4. Hutchison DCS. Natural history of alpha-1-protease inhibitor deficiency. *Am J Med.* 1988;84(Suppl 6A):3-12.
5. Hubbard RC, Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med.* 1988;84(Suppl 6A):52-62.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

6. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:818-900.
7. Crystal RG. α -1-Antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease; genetic basis and strategies for therapy. J Clin Invest. 1990;85:1343-52.
8. World Health Organization. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. 1997;75:397-415.
9. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, et al. Clinical features of individuals with PI*SZ phenotype of α -1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:1718-25.
10. American Thoracic Society. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. Am Rev Respir Dis. 1989;140:1494-7.
11. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:S49-S52.
12. Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, Rennard SI, Crystal RG. Antielastases of the human alveolar structures; Implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. J Clin Invest. 1981;68:889-98.
13. Gadek JE, Crystal RG. Alpha1-antitrypsin deficiency. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederickson DS, et al, eds. The Metabolic Basis of Inherited Disease. 5th ed. New York, McGraw-Hill. 1983;p.1450-67.

16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

PROLASTIN-C se suministra en un kit que contiene ~~un~~ frasco-ampolla de polvo liofilizado de PROLASTIN-C de un solo uso, ~~un~~ frasco-ampolla de 20 ml de agua estéril para inyección, USP, ~~una~~ aguja de transferencia y ~~una~~ aguja filtro. La actividad funcional total de α ₁-PI, en miligramos, se indica en la etiqueta del frasco-ampolla de PROLASTIN-C. PROLASTIN-C se suministra en las siguientes presentaciones:

Número NDC de la caja (kit)	Actividad funcional aproximada de α ₁ -PI	Diluyente
13533-700-01	1000 mg	20 ml
13533-700-02	1000 mg	20 ml

PROLASTIN-C debe almacenarse Indicar condiciones de almacenamiento según lo aprobado en el registro sanitario.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLASTIN-C LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 mg, CON SOLVENTE

Informe a los pacientes sobre los signos de reacciones de hipersensibilidad, que incluyen urticaria, urticaria general, opresión en el tórax, disnea, sibilancias, desmayos, hipotensión y anafilaxia. Se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del producto y que se pongan en contacto con su médico o que busquen atención de emergencia inmediatamente, dependiendo de la gravedad de la reacción, si estos síntomas ocurren.

Informe a los pacientes que PROLASTIN-C se elabora a partir de plasma humano y que puede contener agentes infecciosos que pueden causar enfermedades (p. ej., virus y, en teoría, el agente ECJ). Informe a los pacientes de que existe el riesgo de que PROLASTIN-C pueda transmitir un agente infeccioso, pero que ese riesgo se ha reducido mediante la evaluación de los donadores de plasma en cuanto a la exposición previa a ciertos virus, mediante el análisis del plasma donado para detectar ciertas infecciones virales y mediante la inactivación o eliminación de ciertos virus durante la fabricación. (Véase Advertencias y precauciones [5.2]). Informe a los pacientes que se ha demostrado que la administración de PROLASTIN-C aumenta el nivel de alfa₁-PI en plasma, pero que el efecto de este aumento en las exacerbaciones pulmonares y en el índice de progresión del enfisema no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados, aleatorios y con suficiente poder estadístico para cualquier producto de alfa₁-PI.

Fabricado por:

Grifols Therapeutics Inc.

Research Triangle Park, NC 27709 EE. UU.

N.º de licencia de los EE. UU. 1871

08941835

Importado y Distribuido por

Grifols Chile, S.A.

AV Americo Vespucio 2242

Conchali – Santiago Chile