



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 1079

BUENOS AIRES, 08 FEB 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017096-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;  
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR SACIFIA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto PROLASTIN C / INHIBIDOR DE ALFA 1 PROTEÍNAS Forma farmacéutica y concentración: Inyectable liofilizado 1000mg autorizado por el Certificado N° 43.157.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 124 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1079

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 117, 131, y 145 y de los proyectos de prospectos de fojas 104 a 116, 118 a 130 y 132 a 144 para la Especialidad Medicinal denominada PROLASTIN C / INHIBIDOR DE ALFA 1 PROTEINASA Forma farmacéutica y concentración: Inyectable liofilizado 1000mg autorizado por el Certificado N° 43.157. propiedad de la firma TUTEUR SACIFIA anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.157 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de



DISPOSICIÓN N° 1079

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese  
PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-017096-10-1

DISPOSICION N° 1079

99

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



## PROLASTIN®-C

Inhibidor de Alfa<sub>1</sub>-Proteinasa (Humano) 1000 mg

Polvo Liofilizado para Inyectable

VENTA BAJO RECETA

Industria Norteamericana

## COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla con liofilizado luego de reconstituido contiene:

	<b>1000 mg</b>
Inhibidor de Alfa <sub>1</sub> -proteinasa (Humano)	1000 mg
Sodio	100-210 mM
Cloruro	60-180 mM
Fosfato de sodio	15 - 25 mM

Cada frasco ampolla con diluyente contiene:

Agua estéril para inyección 20 ml

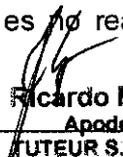
## DESCRIPCIÓN

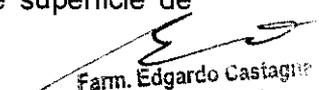
El Inhibidor de Alfa<sub>1</sub>-Proteinasa (Humano), PROLASTIN-C, es un preparado liofilizado estéril, estable, de inhibidor de alfa<sub>1</sub>-proteinasa (Alfa<sub>1</sub>-PI) humano purificado, también conocido como alfa<sub>1</sub>-antitripsina. PROLASTIN-C está indicado para uso en la terapia de pacientes con enfisema debido a deficiencia congénita de alfa<sub>1</sub>-antitripsina. PROLASTIN-C se produce a través de modificaciones en el proceso de PROLASTIN que dan lugar a una pureza mejorada del producto y una mayor concentración de la misma sustancia activa, Alfa<sub>1</sub>-PI, en el producto reconstituido.

PROLASTIN-C se suministra como un polvo liofilizado estéril blanco a beige. La actividad específica de PROLASTIN-C es  $\geq 0,7$  mg de Alfa<sub>1</sub>-PI funcional por mg de proteína total. PROLASTIN-C tiene una pureza de  $\geq 90\%$  de Alfa<sub>1</sub>-PI. Cada frasco ampolla contiene aproximadamente 1000 mg de Alfa<sub>1</sub>-PI funcionalmente activo. Cuando se reconstituye con 20 ml de agua para inyección estéril, PROLASTIN-C tiene un pH de 6,6-7,4, con un contenido de sodio de 100-210 mM, un contenido de cloruro de 60-180 mM y un contenido de fosfato de sodio de 15-25 mM.

Cada frasco ampolla de PROLASTIN-C contiene la cantidad declarada de Alfa<sub>1</sub>-PI funcionalmente activo en miligramos por frasco ampolla (mg/frasco ampolla), según lo determinado por la capacidad de neutralizar la elastasa pancreática porcina. PROLASTIN-C no contiene conservantes y debe administrarse por vía endovenosa.

PROLASTIN-C se prepara por fraccionamiento por etanol en frío a partir de mezclas de plasma humano, basado en modificaciones y refinamientos del método de Cohn<sup>(1)</sup> utilizando purificación por precipitación con polietilenglicol (PEG), cromatografía de intercambio aniónico y cromatografía de intercambio catiónico. Todo el plasma fuente utilizado en la elaboración de este producto es no reactivo (negativo) para el antígeno de superficie de

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Fam. Edgardo Castagnier  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos para el virus de hepatitis C (VHC) y para el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2, por métodos de ensayo serológicos autorizados por la FDA; también es negativo para el VHC y el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), por Tecnologías de Ácidos Nucleicos (NAT) autorizadas por la FDA. Además; todo el plasma fuente es negativo para el virus de hepatitis B (VHB), por un ensayo NAT ya sea autorizado por la FDA o de investigación. El objetivo de la prueba de investigación de NAT VHB es la detección de niveles bajos de ácido nucleico viral; sin embargo, no ha sido establecido el significado de un resultado negativo para la prueba de investigación de NAT VHB. Todo el plasma fuente es negativo para el virus de hepatitis A (VHA) por NAT realizado durante el proceso. Como medida de seguridad final de plasma, todas las mezclas de plasma para elaboración se someten a los métodos de prueba serológicos y de NAT.

Para proporcionar mayor garantía del perfil de seguridad viral de PROLASTIN-C, se realizaron estudios *in vitro* para validar la capacidad del proceso de elaboración para reducir el título infeccioso de una amplia gama de virus con propiedades físico-químicas diversas. Estos estudios evaluaron la inactivación o eliminación de virus clínicamente relevantes, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y virus de hepatitis A (VHA), así como los virus modelo siguientes: virus de la diarrea viral bovina (VDVB), como modelo del virus de hepatitis C; virus de la pseudorabia (VPR), como modelo de los grandes virus de ADN envueltos (por ejemplo, el herpes virus); virus de la estomatitis vesicular (VSV), como modelo de virus con envoltura; reovirus tipo 3 (Reo3), como modelo no específico para virus no envueltos; y parvovirus porcino (PVP), como modelo para el parvovirus humano B19.

El proceso de elaboración de PROLASTIN-C consta de varias etapas (Fraccionamiento con Etanol en Frío, Precipitación con PEG y Filtración en Profundidad) que son importantes para purificar el Alfa<sub>1</sub>-PI, así como para la eliminación de virus contaminantes potenciales. En el proceso se incluyen dos etapas adicionales, Tratamiento con Solvente/Detergente y Eliminación de Virus por Nanofiltración por 15 nm, como medidas destinadas a la reducción de patógenos. La etapa de Tratamiento con Solvente/Detergente inactiva eficazmente a los virus con envoltura (tales como VIH-1, VSV, VHB y VHC). La etapa de Eliminación de Virus por Nanofiltración por 15 nm se ha implementado para reducir el riesgo de transmisión de virus envueltos y no envueltos tan pequeños como 18 nm. La siguiente tabla presenta la capacidad de reducción de virus de cada etapa del proceso y la reducción de virus acumulado para el proceso, determinada en los estudios de validación viral en los que se introdujo virus deliberadamente a un modelo de proceso con el fin de estudiar la reducción viral. Además, la etapa de Tratamiento con Solvente/Detergente inactiva  $\geq 5,4 \log_{10}$  de virus del Nilo Occidental, un virus envuelto clínicamente relevante. Los estudios han demostrado que cada etapa proporciona una reducción robusta de virus a lo largo del rango de producción para los parámetros de operación clave.

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

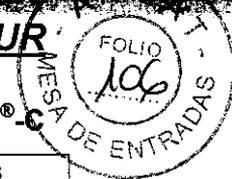


Tabla 1: Reducción de Virus (log<sub>10</sub>) para el proceso de elaboración de PROLASTIN®-C

Etapa del Proceso	Virus Envueltos				Virus No Envueltos		
	VIH-1	VDVB	VPR	VSV	Reo3	VHA	PVP
Fraccionamiento Frío con Etanol	3,4	3,5	3,9	ND <sup>†</sup>	≥2,1	1,4	1,0
Precipitación con PEG	4,3	2,8	3,3	ND	3,3	3,0	3,2
Filtración en Profundidad	≥4,7	4,0	≥4,8	ND	≥4,0	≥2,8	≥4,4
Tratamiento con Solvente/Detergente	≥6,2	≥4,6	≥4,3	5,1	NA <sup>††</sup>	NA	NA
Eliminación por Nanofiltración por 15 nm	≥6,9	≥4,7	≥5,2	≥5,1	≥4,3	≥5,5	4,2
Reducción de Virus Acumulada	≥25,5	≥19,6	≥21,5	≥10,2	≥13,7	≥12,7	≥12,8

<sup>†</sup> No Determinado. La inactivación y/o eliminación de VSV sólo fue determinada para las etapas de Tratamiento con Solvente/Detergente y eliminación por Nanofiltración por 15 nm.

<sup>††</sup> No aplicable. Este paso sólo es eficaz contra los virus envueltos.

Además, el proceso de elaboración fue investigado para su capacidad para reducir la infectividad de un agente experimental de encefalopatía esponjiforme transmisible (EET), considerado como un modelo para los agentes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (vECJ) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Los estudios sobre el proceso de elaboración de PROLASTIN-C demuestran que se logra una reducción mínima de 6 log<sub>10</sub> de la infectividad de EET. Estos estudios proporcionan una garantía razonable de que si en el material de partida estuvieran presentes bajos niveles de infectividad del agente de la vECJ/ECJ, serían eliminados.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de la enzima alfa<sub>1</sub>-proteínasa.

**INDICACIONES**

PROLASTIN-C es una preparación de inhibidor de alfa<sub>1</sub>-proteínasa que está indicado para la terapia de reemplazo y el mantenimiento crónico en adultos con enfisema debido a deficiencia de inhibidor de alfa<sub>1</sub>-proteínasa (Alfa<sub>1</sub>-PI, deficiencia de alfa<sub>1</sub>-antitripsina). El efecto de la terapia de reemplazo con cualquier producto de Alfa<sub>1</sub>-PI en las exacerbaciones pulmonares y en la progresión del enfisema en la deficiencia de alfa<sub>1</sub>-antitripsina no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados, randomizados, de poder estadístico adecuado. PROLASTIN-C no está indicado como terapia para pacientes con enfermedad pulmonar en quienes no se ha establecido una deficiencia severa de Alfa<sub>1</sub>-PI.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

La deficiencia de inhibidor de Alfa<sub>1</sub>-proteínasa (Alfa<sub>1</sub>-PI) (deficiencia AAT) es un trastorno hereditario, autosómico, co-dominante, caracterizado por niveles bajos de Alfa<sub>1</sub>-PI en suero y pulmón<sup>(2-5)</sup>. Fumar es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfisema en pacientes con deficiencia de inhibidor de alfa<sub>1</sub>-proteínasa<sup>(6)</sup>. Debido a que el enfisema afecta a muchos, pero no a todos los individuos con las variantes genéticas más graves de la deficiencia de Alfa<sub>1</sub>-PI, la **terapia de reemplazo con inhibidor de alfa<sub>1</sub>-proteínasa (humano) sólo se indica en pacientes con deficiencia de Alfa<sub>1</sub>-PI que tienen enfisema clínicamente evidente.**

Sólo algunos alelos de Alfa<sub>1</sub>-PI están asociados con deficiencia de AAT clínicamente

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



aparente<sup>(7,8)</sup>. Aproximadamente el 95% de todos los pacientes con deficiencia severa de AAT son homocigotas para el alelo PiZ<sup>(8)</sup>. Los individuos con la variante PiZZ suelen tener niveles de Alfa<sub>1</sub>-PI en suero inferiores al 35% del nivel normal promedio<sup>(2,4)</sup>. Los individuos con la variante Pi (ausente) tienen Alfa<sub>1</sub>-PI indetectable en su suero<sup>(2,3)</sup>. Los individuos con estos niveles séricos bajos de Alfa<sub>1</sub>-PI, es decir, menos de 11 µM, tienen un riesgo marcadamente aumentado de desarrollar enfisema durante algún momento de sus vidas. Además, los individuos PiSZ, cuyos niveles en suero de Alfa<sub>1</sub>-PI varían en un rango de aproximadamente 9 a 23 µM<sup>(9)</sup>, se considera que tienen un aumento moderado del riesgo de desarrollar enfisema, independientemente de si sus niveles séricos de Alfa<sub>1</sub>-PI están por encima o por debajo de 11 µM.

Aumentar los niveles de inhibidor de proteasa funcional por perfusión endovenosa es un enfoque de terapia para los pacientes con deficiencia de AAT. El objetivo teórico previsto es proporcionar protección a las vías respiratorias inferiores, corrigiendo el desequilibrio entre la elastasa de los neutrófilos y los inhibidores de proteasa. En ensayos clínicos de poder estadístico adecuado, controlados, randomizados, no se ha demostrado si la terapia de reemplazo con cualquier producto de Alfa<sub>1</sub>-PI en realidad protege las vías respiratorias inferiores de cambios enfisematosos progresivos. Aunque históricamente se ha postulado que el mantenimiento de niveles de Alfa<sub>1</sub>-PI en el suero (medido antigénicamente) por encima de 11 µM proporciona protección terapéuticamente relevante frente a la elastasa de los neutrófilos<sup>(10)</sup>, esto no ha sido probado. Los individuos con deficiencia severa de Alfa<sub>1</sub>-PI han demostrado tener concentraciones aumentadas de neutrófilos y de elastasa de neutrófilos en el fluido del revestimiento epitelial del pulmón en comparación con individuos normales PiMM, y algunos individuos PiSZ con Alfa<sub>1</sub>-PI por encima de 11 µM tienen enfisema atribuido a la deficiencia de Alfa<sub>1</sub>-PI. Estas observaciones ponen de relieve la incertidumbre con respecto al nivel de Alfa<sub>1</sub>-PI en suero correspondiente al objetivo terapéutico durante la terapia de reemplazo.

### Mecanismo de acción

Se entiende que la patogénesis del enfisema evoluciona como se describe en el modelo de "desequilibrio proteasa-antiproteasa"<sup>(11)</sup>. Se comprende que Alfa<sub>1</sub>-PI es la antiproteasa primaria en el tracto respiratorio inferior, donde inhibe a la elastasa de los neutrófilos (NE)<sup>(12)</sup>. Los individuos normales sanos producen suficiente Alfa<sub>1</sub>-PI para controlar la NE producida por los neutrófilos activados y así son capaces de prevenir la proteólisis inadecuada del tejido pulmonar por la NE. Las condiciones que aumentan la acumulación y la activación de neutrófilos en el pulmón, tales como infecciones respiratorias y el tabaquismo, a su vez incrementan los niveles de NE. Sin embargo, los individuos que son muy deficientes en Alfa<sub>1</sub>-PI endógena son incapaces de mantener una defensa antiproteasa adecuada y, además, se ha demostrado que tienen concentraciones de neutrófilos y de elastasa de neutrófilos aumentadas en el fluido del revestimiento epitelial pulmonar. Debido a estos factores, muchos (aunque no todos) los individuos que son severamente deficientes Alfa<sub>1</sub>-PI endógena son objeto de proteólisis más rápida de las paredes alveolares que conduce a la enfermedad pulmonar crónica. PROLASTIN®-C (Inhibidor de Alfa<sub>1</sub> Proteinasa [humano]) sirve como terapia de reemplazo de Alfa<sub>1</sub>-PI en la población de pacientes con deficiencia de Alfa<sub>1</sub>-PI y enfisema, actuando para aumentar y mantener los niveles de Alfa<sub>1</sub>-PI en suero y en el fluido del revestimiento epitelial pulmonar.

### Farmacodinamia

La terapia de reemplazo crónica con el producto predecesor, PROLASTIN® (Inhibidor de la Alfa<sub>1</sub>-proteínasa [humano]), administrada en una dosis semanal de 60 mg/kg de peso corporal, da como resultado niveles significativamente aumentados de Alfa<sub>1</sub>-PI y de capacidad funcional anti-elastasa de neutrófilos en el fluido del revestimiento epitelial del tracto respiratorio inferior del pulmón, en comparación con los niveles anteriores a comenzar

Ricardo M. López  
Apostado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

la terapia con PROLASTIN (11-13). Sin embargo, el beneficio clínico de los niveles aumentados con la dosis recomendada no ha sido demostrado en ensayos clínicos de poder estadístico adecuado, randomizados, controlados para cualquier producto de Alfa<sub>1</sub>-PI.

**Farmacocinética**

El estudio de farmacocinética (PK) fue un ensayo cruzado randomizado, doble ciego, comparando PROLASTIN-C frente a PROLASTIN realizado en 24 sujetos adultos de 40 a 72 años con deficiencia severa de AAT. Diez sujetos eran varones y 14 eran mujeres. Doce sujetos se randomizaron para cada secuencia de tratamiento. Todos, excepto un sujeto presentaron el genotipo PiZZ y el sujeto restante tenía fenotipo PiSZ. Todos los sujetos habían recibido tratamiento previo de Alfa<sub>1</sub>-PI con PROLASTIN durante al menos 1 mes.

Los sujetos fueron randomizados para recibir ya sea 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN-C o PROLASTIN funcional semanalmente por perfusión endovenosa durante el primer período de tratamiento de 8 semanas. Tras la última dosis del primer período de tratamiento de 8 semanas, los sujetos se sometieron a muestreo de sangre seriado para el análisis farmacocinético y luego se cruzaron al tratamiento alternativo para el segundo período de tratamiento de 8 semanas. Tras el último tratamiento en el segundo período de tratamiento de 8 semanas, los sujetos se sometieron a muestreo de sangre seriado para el análisis farmacocinético. Además, se tomaron muestras de sangre para los niveles mínimos antes de la perfusión en las semanas 6, 7 y 8, así como antes de la perfusión en las semanas 14, 15 y 16.

En la fase de tratamiento abierta de 8 semanas que siguió al período cruzado, todos los sujetos recibieron 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN-C funcional.

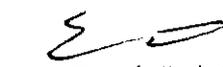
Los parámetros farmacocinéticos de Alfa<sub>1</sub>-PI en plasma, en base a ensayos de actividad funcional, mostraron comparabilidad entre el tratamiento con PROLASTIN-C y el tratamiento con PROLASTIN, como se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de Alfa<sub>1</sub>-PI en plasma.**

Tratamiento	AUC <sub>0-7 días</sub> (h*mg/ml) Media (CV%)	C <sub>máx</sub> (mg/ml) Media (CV%)	T <sub>1/2</sub> (hr) Media (CV%)
PROLASTIN®-C (n=22 ó 23)	155,9 (17%)	1,797 (10%)	146,3 (16%)
PROLASTIN® (n=22 ó 23)	152,4 (16%)	1,648 (15%)	139,3 (18%)

El parámetro farmacocinético clave fue el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC<sub>0-7 días</sub>) después de 8 semanas de tratamiento con PROLASTIN-C o PROLASTIN. El intervalo de confianza del 90% (0,97 a 1,09) para el coeficiente de AUC<sub>0-7 días</sub> para PROLASTIN-C y PROLASTIN indicó que los 2 productos son farmacocinéticamente equivalentes. La figura 1 muestra la curva de concentración de Alfa<sub>1</sub>-PI (actividad funcional) versus tiempo tras la administración endovenosa de PROLASTIN-C y PROLASTIN.

  
 Ricardo M. López  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
 Farm. Edgardo Castagna  
 Co-Director Técnico  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

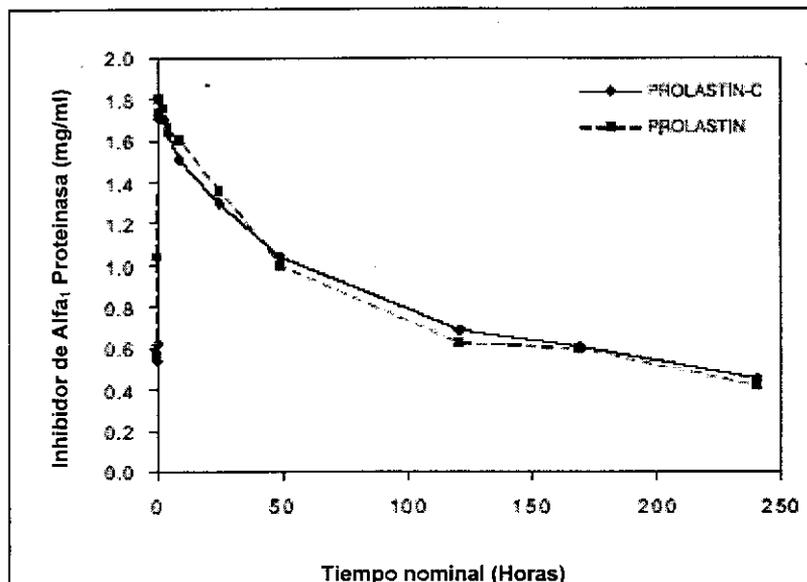


Figura 1: Curva de concentración media en plasma de Alfa<sub>1</sub>-PI (actividad funcional) frente a Tiempo luego del Tratamiento con PROLASTIN-C o PROLASTIN.

Los niveles mínimos medidos durante el estudio farmacocinético a través de un ensayo de contenido antigénico mostraron que el tratamiento con PROLASTIN-C resultó en una media mínima de  $16,9 \pm 2,3 \mu\text{M}$  y PROLASTIN, en una media mínima de  $16,7 \pm 2,7 \mu\text{M}$ . Utilizando el ensayo de actividad funcional, PROLASTIN-C resultó en una media mínima de  $11,8 \pm 2,2 \mu\text{M}$  y PROLASTIN, en una media mínima de  $11,0 \pm 2,2 \mu\text{M}$ .

### ESTUDIOS CLÍNICOS

Un total de 62 sujetos únicos se estudiaron en dos estudios clínicos. Además del estudio farmacocinético descripto, se llevó a cabo un ensayo de seguridad multicéntrico, abierto, de rama única para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de PROLASTIN-C. En este estudio, 38 sujetos fueron tratados con perfusiones intravenosas semanales de 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN-C durante 20 semanas. La mitad de los sujetos no habían sido expuestos anteriormente al reemplazo con Alfa<sub>1</sub>-PI antes del ingreso al estudio y la otra mitad estaba recibiendo reemplazo con PROLASTIN antes de entrar al estudio. Se confirmó el diagnóstico de deficiencia severa de AAT por demostración del genotipo PiZZ en 32 de los 38 (84,2%) de los sujetos, y 6 de los 38 (15,8%) sujetos presentaron otros alelos conocidos de dar lugar a deficiencia severa de AAT. Estos grupos se distribuyeron uniformemente entre los grupos previamente expuesto y no expuesto. Los resultados del estudio se discuten en **REACCIONES ADVERSAS**. La eficacia clínica de PROLASTIN-C o cualquier otro producto de Alfa<sub>1</sub>-PI para influir en el curso de un enfisema pulmonar o las exacerbaciones pulmonares no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados, randomizados de poder estadístico adecuado.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso únicamente.

La dosis recomendada de PROLASTIN-C es de 60 mg/kg de peso corporal, administrada una vez a la semana. No se han realizado estudios de rango de dosis utilizando criterios de valoración de eficacia con ningún producto inhibidor de Alfa<sub>1</sub>-Proteinasa. Cada frasco ampolla de PROLASTIN-C contiene la cantidad declarada de Alfa<sub>1</sub>-PI funcionalmente activo en miligramos (según lo determinado por la capacidad de neutralizar la elastasa pancreática

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



porcina) como se indica en el rótulo.

PROLASTIN-C debe administrarse por vía endovenosa a una velocidad de aproximadamente 0,08 ml/kg/min según lo determinado por la respuesta y el confort del paciente. La dosis recomendada de 60 mg/kg lleva aproximadamente 15 minutos para ser perfundida.

### Preparación y manipulación

- No congelar. Puede producirse rotura del envase de diluyente.
- PROLASTIN-C y el diluyente deben estar a temperatura ambiente antes de su reconstitución.
- Inspeccione visualmente PROLASTIN-C reconstituido para detectar partículas y decoloración antes del mezclado y el uso.
- PROLASTIN-C debe mantenerse a temperatura ambiente después de la reconstitución y debe administrarse dentro de las 3 horas.
- PROLASTIN-C debe ser administrado solo, sin mezclarse con otros agentes o soluciones diluyentes.
- El producto reconstituido a partir de varios frascos ampolla puede mezclarse en un recipiente vacío, estéril, para solución endovenosa utilizando técnica aséptica.
- No lo utilice después de la fecha de vencimiento.

### Administración

Cada envase del producto contiene un frasco ampolla de PROLASTIN-C de uso único, un frasco ampolla de 20 mL de Agua para Inyección Estéril (diluyente), una aguja de transferencia estéril codificada por color y una aguja con filtro estéril. Administrar dentro de las tres horas después de su reconstitución.

### Reconstitución

Emplear técnica aséptica.

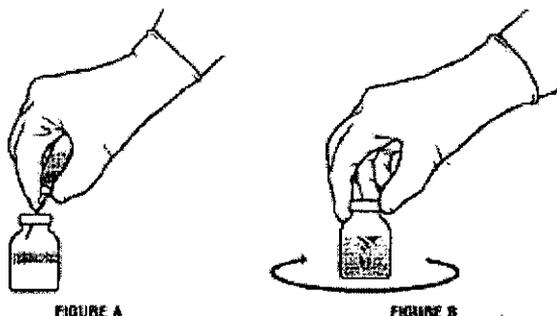
1. PROLASTIN-C y el diluyente deben estar a temperatura ambiente antes de su reconstitución.
2. Retire las tapas de seguridad de cada frasco ampolla.
3. Limpie la superficie expuesta del tapón con alcohol y deje secar la superficie.
4. Retire la tapa de plástico del extremo corto de la aguja de transferencia. Inserte el extremo expuesto de la aguja a través del centro del tapón del frasco ampolla de DILUYENTE.
5. Retire la tapa en el otro extremo de la aguja de transferencia, girando con cuidado.
6. Invierta el frasco ampolla de DILUYENTE e inserte la aguja anexa en el frasco ampolla del PRODUCTO en un ángulo de 45° (figura A debajo). Esto dirigirá el flujo de diluyente contra la pared del frasco ampolla del producto y minimizará la formación de espuma. El vacío arrastrará el diluyente hacia el frasco ampolla del PRODUCTO.
7. Retire el frasco ampolla de DILUYENTE y la aguja de transferencia.
8. Inmediatamente después de añadir el diluyente, agitar enérgicamente durante 10-15 segundos a fin de romper la pastilla de liofilizado, luego agitar continuamente hasta que el polvo está completamente disuelto (figura B debajo). Puede producirse algo de espuma, pero no afecta la calidad del producto.
9. Inspeccione el frasco ampolla visualmente para detectar partículas y decoloración antes del mezclado y la administración. Unas pocas partículas pueden permanecer después de su reconstitución. Si las partículas son visibles, elimínelas por pasaje a través de un filtro



estéril (por ejemplo, filtro de 15 µm) utilizado para la administración de productos sanguíneos (no suministrado).

10. El producto reconstituido a partir de varios frascos ampolla puede mezclarse en un recipiente vacío, estéril, para solución endovenosa utilizando técnica aséptica. Para tal fin se proporciona una aguja con filtro estéril.

Aquí se describe un método aceptable para la reconstitución. El producto también puede reconstituirse con otros dispositivos adecuados de acuerdo a procedimiento aceptado por el elaborador.



## CONTRAINDICACIONES

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

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Sensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. En caso de observar evidencias de una reacción de hipersensibilidad aguda, la perfusión debe discontinuarse rápidamente y deben aplicarse las contramedidas necesarias y administrarse terapia de apoyo. (Ver **INFORMACIÓN PARA ACONSEJAR A LOS PACIENTES**).

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

### Eliminación viral

Este producto ha sido elaborado con métodos de inactivación recomendados por la Organización Mundial de la Salud para evitar la transmisión de virus y agentes patógenos. No obstante su presencia no puede descartarse en forma absoluta.

Los productos elaborados a partir de plasma humano pueden conllevar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ejemplo, virus, y en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). En cada uno de 2 estudios randomizados, doble ciego en los cuales el producto predecesor PROLASTIN® (Inhibidor de Alfa<sub>1</sub>-Proteinasa [Humano]), se comparó con otros productos de Alfa<sub>1</sub>-PI, hubo un solo caso de seroconversión de Parvovirus B19 en las ramas de PROLASTIN de cada estudio. En cada caso, no pudo determinarse si el parvovirus B19 había sido adquirido a partir de PROLASTIN o de la comunidad. Sin embargo, durante estudios clínicos con PROLASTIN-C no hubo informes de infecciones virales por hepatitis B, hepatitis C, HIV o parvovirus B19.



emergentes del tratamiento. Adicionalmente, el proceso de PROLASTIN C incorpora medidas de seguridad del plasma y reducción de virus que minimizan el riesgo residual de transmisión de virus. (Ver **DESCRIPCIÓN**).

El médico debe debatir los riesgos y los beneficios de este producto con el paciente, antes de prescribirlo o administrarlo. (Ver **INFORMACIÓN PARA ACONSEJAR A LOS PACIENTES**) Todas las infecciones que el médico piense que pudieran haber sido transmitidas mediante este producto, deben ser informadas por él u otros agentes de la salud.

### **Interacciones con otras drogas**

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

### **Embarazo Categoría C**

No se han realizado estudios de reproducción en animales con PROLASTIN-C. Se desconoce si PROLASTIN-C puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductora. PROLASTIN-C debe administrarse a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

### **Lactancia**

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 cuando PROLASTIN-C se administra a una mujer durante la lactancia.

### **Uso en pediatría**

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

### **Uso en geriatría**

Los estudios clínicos de PROLASTIN-C no incluyeron un número suficiente de personas de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente respecto a personas más jóvenes. Como para todos los pacientes, la dosificación para pacientes geriátricos debe ser adecuada a su situación general.

## **REACCIONES ADVERSAS**

La reacción adversa más seria observada durante los estudios clínicos con PROLASTIN-C fue una erupción abdominal y de las extremidades en un sujeto. La erupción se resolvió subsiguientemente a un tratamiento ambulatorio con antihistamínicos y esteroides. Se observaron dos casos menos severos de erupción abdominal con prurito con la re-exposición a pesar de continuar con el tratamiento con antihistamínicos y esteroides, que condujo al retiro del sujeto del estudio.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas relacionadas con el fármaco durante los ensayos clínicos en >1% de los sujetos que recibían PROLASTIN-C fueron escalofríos, malestar general, cefalea, erupción cutánea, sofocos y prurito.

### **Experiencia de Ensayos Clínicos**

*Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas no se pueden comparar directamente a las tasas en otros ensayos clínicos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.*

Se realizaron dos estudios clínicos por separado con PROLASTIN-C: (1) Un estudio de seguridad de rama única de 20 semanas, abierto, en 38 sujetos, y (2) un estudio de

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Fam. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



comparabilidad farmacocinética cruzado de 16 semanas randomizado, doble ciego, frente a PROLASTIN en 24 sujetos, seguido de un tratamiento de 8 semanas, abierto, con PROLASTIN-C. Así, 62 sujetos fueron expuestos a PROLASTIN-C en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas que los investigadores consideraron relacionadas con el fármaco, que ocurrieron en el 1,6% de los sujetos (un sujeto de cada una) tratados con PROLASTIN-C fueron malestar general, cefalea, erupción cutánea, sofocos y prurito. En el 3,2% de los sujetos tratados con PROLASTIN-C (2 sujetos) ocurrieron escalofríos relacionados con el fármaco.

Los eventos adversos que se produjeron independientemente de la causalidad en  $\geq 5\%$  de los sujetos en las primeras 8 semanas de tratamiento se muestran en la Tabla 3. Los eventos adversos que se produjeron en las primeras 8 semanas de tratamiento se muestran en la tabla a fin de controlar las duraciones de tratamiento distintas entre los estudios de seguridad y farmacocinética (20 semanas frente a dos periodos de 8 semanas).

**Tabla 3: Eventos adversos que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los sujetos en las primeras 8 semanas de tratamiento independientemente de la causalidad**

	PROLASTIN®-C Nº de sujetos: 62	PROLASTIN® Nº de sujetos: 24
Evento Adverso	Nº de sujetos con EA (porcentaje de todos los sujetos)	Nº de sujetos con EA (porcentaje de todos los sujetos)
Náuseas	4 (6,5%)	0
Infección del tracto urinario	4 (6,5%)	0
Cefalea	3 (4,8%)	2 (8,3%)
Artralgia	2 (3,2%)	2 (8,3%)

Fuente: Estudios 11815 y 11816.

La Tabla 4 exhibe la tasa global de efectos adversos ( $> 0,5\%$ ), independientemente de la causalidad, como porcentaje de las perfusiones recibidas.

**Tabla 4: Frecuencia de eventos adversos como % de todas las perfusiones ( $> 0,5\%$ ) independientemente de la causalidad**

	PROLASTIN®-C Nº de perfusiones: 1132	PROLASTIN® Nº de perfusiones: 192
Evento Adverso	Nº de EA (porcentaje de perfusiones)	Nº de EA (porcentaje de perfusiones)
Infección del tracto respiratorio superior	9 (0,8%)	1 (0,5%)
Infección del tracto urinario	8 (0,7%)	0
Náuseas	7 (0,6%)	0
Cefalea	4 (0,4%)	3 (1,6%)
Artralgia	2 (0,2%)	2 (1,0%)

Fuente: Estudios 11815 y 11816.

La Tabla 5 exhibe la tasa global de efectos adversos ( $>5\%$ ) en las primeras ocho semanas de tratamiento, que comenzaron durante o dentro de las 72 horas del final de una perfusión de PROLASTIN-C o PROLASTIN.

  
**Ricardo M. López**  
 Apoderado  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
 Farm. Edgardo Castagna  
 Co-Director Técnico  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**Tabla 5: Eventos adversos que se produjeron en ≥5% de los sujetos durante o dentro de las 72 horas del final de una perfusión, en las primeras 8 semanas de tratamiento independientemente de la causalidad**

	PROLASTIN®-C Nº de sujetos: 62	PROLASTIN® Nº de sujetos: 24
Evento Adverso	Nº de sujetos con EA (porcentaje de todos los sujetos)	Nº de sujetos con EA (porcentaje de todos los sujetos)
Infección del tracto urinario	4 (6,5%)	0
Cefalea	3 (4,8%)	2 (8,3%)

Fuente: Estudios 11815 y 11816.

Se informaron diez exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 8 sujetos en el estudio farmacocinético cruzado de 24 semanas. Durante la fase de cruce de 16 semanas doble ciego, 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. Se produjeron dos exacerbaciones adicionales en 2 sujetos (8%) durante el período de tratamiento de 8 semanas abierto con PROLASTIN-C. La tasa general de exacerbaciones pulmonares durante el tratamiento con cualquiera de estos productos fue de 0,9 exacerbaciones por sujeto-año.

**Experiencia post-comercialización**

*Debido a que la presentación de informes de reacciones adversas post-comercialización es voluntaria y a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad la frecuencia de estas reacciones o establecer una relación causal con la exposición al producto.*

Se identificaron e informaron las siguientes reacciones adversas durante el uso post-comercialización del producto PROLASTIN:

- *Sistema respiratorio:* disnea
- *Cardíaca:* taquicardia
- *Piel y tejido subcutáneo:* erupción cutánea
- *General/Organismo en su totalidad:* dolor torácico, escalofríos, enfermedad tipo gripe-
- *Inmunidad:* hipersensibilidad
- *Vascular:* hipotensión, hipertensión (incluyendo aumentos transitorios de la presión arterial)

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/ 2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/ 4658-7777

HOSPITAL JUAN A. FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655/ 4801-7767

**PRESENTACIÓN**

PROLASTIN-C se presenta en frascos ampolla de uso único.

Cada envase del producto contiene 1 frasco ampolla de PROLASTIN-C conteniendo 1000

*Ricardo M. López*  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

*Farm. Edgardo Castagnoli*  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



mg de polvo liofilizado, 1 frasco ampolla de 20 ml de agua para inyección estéril (diluyente), 1 aguja de transferencia de doble extremo estéril y 1 aguja-filtro estéril.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2°C y 25°C. Debe evitarse la congelación ya que puede producir rotura del frasco de diluyente. Administrar dentro de las 3 horas de la reconstitución. No refrigerar después de la misma.

### INFORMACIÓN PARA ACONSEJAR A LOS PACIENTES

Informar a los pacientes los signos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, disnea, sibilancias, sensación de desmayo, hipotensión y anafilaxia. Si aparecen estos síntomas se debe recomendar al paciente que discontinúe el producto y consultar al médico y/o buscar atención de emergencia inmediata, dependiendo de la severidad de la reacción.

Informar a los pacientes que PROLASTIN-C se obtiene del plasma humano, que pueden contener agentes infecciosos que pueden causar enfermedades (por ejemplo, virus y, teóricamente, el agente de la ECJ). Informar a los pacientes del riesgo de que PROLASTIN-C puede transmitir un agente infeccioso, pero que ese riesgo se ha reducido en la selección de donantes de plasma en cuanto a la exposición previa a ciertos virus, analizando el plasma donado para determinar ciertas infecciones virales e inactivando y/o eliminando ciertos virus durante la elaboración. (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Informar a los pacientes que se ha demostrado que la administración de PROLASTIN-C eleva el nivel en plasma de Alfa<sub>1</sub>-PI, pero que el efecto de este aumento en las exacerbaciones pulmonares y en la tasa de progresión del enfisema no ha sido demostrado en ensayos clínicos controlados de poder estadístico adecuado, randomizados, para cualquier producto de Alfa<sub>1</sub>-PI.

***Este producto ha sido elaborado con métodos de inactivación recomendados por la Organización Mundial de la Salud para evitar la transmisión de virus y agentes patógenos. No obstante su presencia no puede descartarse en forma absoluta.***

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

### REFERENCIAS

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

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Sam Edgardo Castagnoli  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



- antitrypsin deficiency. *Am J Med* 84(Suppl 6A):52-62, 1988.
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* 168:818-900, 2003.
  7. Crystal RG:  $\alpha$ -1-Antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease; genetic basis and strategies for therapy. *J Clin Invest* 85:1343-52, 1990.
  8. World Health Organization: Alpha-1-antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 75:397-415, 1997.
  9. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, et al: Clinical features of individuals with PI\*SZ phenotype of  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1718-25, 1996.
  10. American Thoracic Society: Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 140:1494-7, 1989.
  11. Stockley RA: Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 160:S49-S52, 1999.
  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* 68:889-98, 1981.
  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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

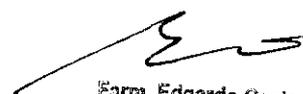
Certificado N° 43.157

Elaborado por: Talecris Biotherapeutics, Inc., USA.

Representantes exclusivos en la República Argentina: Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Josefina Gaeta, Farmacéutica.

  
Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.