



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000195-22-8

VISTO el expediente 1-47-2002-000195-22-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GRIFOLS ARGENTINA S.A., en representación de GRIFOLS THERAPEUTICS LLC, solicita la autorización de nuevas presentaciones, con sus correspondientes datos característicos, rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada PROLASTIN C LIQUID / INHIBIDOR DE ALFA1-PROTEINASA (HUMANO), Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 43.157.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GRIFOLS ARGENTINA S.A., en representación de GRIFOLS THERAPEUTICS LLC, las nuevas presentaciones, con sus correspondientes datos característicos, para la Especialidad Medicinal denominada PROLASTIN C LIQUID / INHIBIDOR DE ALFA1-PROTEINASA (HUMANO), Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 43.157: “Presentación: 1 frasco ampolla de 0.5 g de PROLASTIN® C LIQUID, Fórmula Cualitativa-Cuantitativa presentación 0,5 g: Inhibidor de Alfa1-Proteinasa (humano) 500 mg; Fosfato de sodio monobásico 0,2 mmol; L-alanina 2,5 mmol; Agua para inyección c.s.p. 10 ml., Envase: Vial de vidrio transparente de 10 mL (USP tipo I). Tapón gris clorobutilo West 4432/50 y sello de aluminio con cierre flip off, Contenido total por envase primario: 10 ml (500 mg), Período de Vida Útil: 24 meses, Condiciones de Conservación: Refrigerar entre 2° C y 8° C. No congelar. El producto sin abrir puede ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 25° C) hasta por 1 mes, después de lo cual debe ser inmediatamente descartado No congelar., Elaborador: Grifols Therapeutics LLC. Domicilio legal: 79 T.W. Alexander Dr., 4101 Research Commons, Research Triangle Park, NC 27709, USA. Domicilio de planta: 8368 US 70 Business Hwy West, Clayton, NC 27520, USA; Presentación: 1 frasco ampolla de 1 g de PROLASTIN® C LIQUID, Fórmula Cualitativa-Cuantitativa presentación por 1,0 g: Inhibidor de Alfa1-Proteinasa (humano) 1000 mg; Fosfato de sodio monobásico 0,4 mmol; L-alanina 5,0 mmol; Agua para inyección c.s.p. 20 ml., Envase: Viales de vidrio transparente de 20 mL (USP tipo I). Tapón gris clorobutilo West 4432/50 y sello de aluminio con cierre flip off., Contenido total por envase primario: 20 ml (1000 mg), Período de Vida Útil: 24 meses, Condiciones de Conservación: Refrigerar entre 2° C y 8° C. No congelar. El producto sin abrir puede ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 25° C) hasta por 1 mes, después de lo cual debe ser inmediatamente descartado No congelar., Elaborador: Grifols Therapeutics LLC., Domicilio legal: 79 T.W. Alexander Dr., 4101 Research Commons, Research Triangle Park, NC 27709, USA. Domicilio de planta: 8368 US 70 Business Hwy West, Clayton, NC 27520, USA; Presentación: 1 frasco ampolla de 4 g de PROLASTIN® C LIQUID, Fórmula Cualitativa-Cuantitativa presentación por 4,0 g: Inhibidor de Alfa1-Proteinasa (humano) 4000 mg; Fosfato de sodio monobásico 1,6 mmol; L-alanina 20,0 mmol; Agua para inyección c.s.p. 80 ml., Envase: Viales de vidrio transparente de 100 mL (USP tipo II). Tapón gris clorobutilo West 4432/50 y sello de aluminio con cierre flip off., Contenido total por envase primario: 80 ml (4000 mg), Período de Vida Útil: 24 meses, Condiciones de Conservación: Refrigerar entre 2° C y 8° C. No congelar. El producto sin abrir puede ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 25° C) hasta por 1 mes, después de lo cual debe ser inmediatamente descartado No congelar., Elaborador: Grifols Therapeutics LLC., Domicilio legal: 79 T.W. Alexander Dr., 4101 Research Commons, Research Triangle Park, NC 27709, USA. Domicilio de planta: 8368 US 70 Business Hwy West, Clayton, NC 27520, USA”.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma GRIFOLS ARGENTINA S.A., en representación de GRIFOLS THERAPEUTICS LLC, los nuevos rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada PROLASTIN C LIQUID / INHIBIDOR DE ALFA1-PROTEINASA (HUMANO), Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 43.157 que constan como IF-2023-103155549-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-103155456-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.157 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000195-22-8

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.09.15 16:57:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.15 16:57:34 -03:00

1.7 Rótulos_version 2

Texto propuesto

PROLASTIN® C LIQUID 500 mg**CAJA**

[Matriz 2D]

LOTE: XXXXXXXXXX

F. VENCE: DDMMMYYYY

(01) XXXXXXXXXXXXX

(17) ddmmyy

(10) XXXXXXXXXXXXX

(21) XXXXXXXXXXXXX

COMPOSICIÓN

Cada vial contiene:

Inhibidor de Alfa₁-proteínasa (Humano) 500 mg

Fosfato de sodio monobásico 0,2 mmol

L-alanina 2,5 mmol

Agua para inyección c.s.p. 10 ml

Refrigerar entre 2°C y 8°C. No congelar. El producto sin abrir puede ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 25°C) hasta por 1 mes.

Administrar inmediatamente después de su preparación.

No contiene conservantes.

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.

GRIFOLS

Industria Norteamericana

[Código de barras EAN]

GRIFOLS

Industria Norteamericana

500 mg / 10 mL**INHIBIDOR DE ALFA₁-PROTEÍNASAS (HUMANO)****PROLASTIN® C LIQUID****Solución Inyectable**

Módulo 1 PROLASTIN® C LIQUID

Tratado con Solvente detergente.

Nanofiltrado.

Para administración endovenosa únicamente

GRIFOLS

Industria Norteamericana

Envase conteniendo: 1 vial de PROLASTIN® C LIQUID.

VENTA BAJO RECETA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.157

Elaborado por: Grifols Therapeutics LLC, USA

Representante exclusivo en Argentina:

GRIFOLS ARGENTINA, S.A. – Av. Mitre N° 3790/98, Munro, Vte. López, Pcia. de Bs. As., Argentina.

Dirección Técnica:

Andrea R. Caminos, Farmacéutica.

GRIFOLS

Industria Norteamericana

ETIQUETA

INHIBIDOR DE ALFA₁-PROTEINASA (HUMANO)

PROLASTIN[®] C LIQUID

Solución Inyectable

Para uso i.v. únicamente

GRIFOLS

Industria Norteamericana

500 mg / 10 mL

Cada vial contiene: Inhibidor de Alfa₁-proteínasa (humano) 500 mg.

Refrigerar entre 2°C y 8°C.

Administrar inmediatamente después de su preparación.

Certificado N° 43.157

Elaborado por: Grifols Therapeutics LLC, USA

Representante exclusivo en Argentina:

GRIFOLS ARGENTINA, S.A. – Av. Mitre N° 3790/98, Munro, Vte. López, Pcia. de Bs. As., Argentina.

Dirección Técnica:

Andrea R. Caminos, Farmacéutica.

Lote:

F.Vence:

F.Elab.:

PROLASTIN® C LIQUID 1000 mg**CAJA**

[Matriz 2D]

LOTE: xxxxxxxxxxxx

F.VENCE: DDMMMYYYY

(01) xxxxxxxxxxxxxxxx

(17) ddmmyy

(10) xxxxxxxxxxxx

(21) xxxxxxxxxxxxxxxx

PROLASTIN® C LIQUID**1000 mg / 20 mL****COMPOSICIÓN**

Cada vial contiene:

| | |
|---|----------|
| Inhibidor de Alfa ₁ -proteínasa (Humano) | 1000 mg |
| Fosfato de sodio monobásico | 0,4 mmol |
| L-alanina | 5 mmol |
| Agua para inyección c.s.p. | 20 ml |

Refrigerar entre 2°C y 8°C. No congelar. El producto sin abrir puede ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 25°C) hasta por 1 mes.

Administrar inmediatamente después de su preparación.

No contiene conservantes.

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.

GRIFOLS

Industria Norteamericana

[Código de barras EAN]

GRIFOLS

Industria Norteamericana

1000 mg / 20 mL**INHIBIDOR DE ALFA₁-PROTEÍNASAS (HUMANO)**

Módulo 1 PROLASTIN® C LIQUID

PROLASTIN® C LIQUID

Solución Inyectable

Tratado con Solvente detergente.

Nanofiltrado.

Para administración endovenosa unicamente

GRIFOLS

Industria Norteamericana

Envase conteniendo: 1 vial de PROLASTIN® C LIQUID.

VENTA BAJO RECETA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.157

Elaborado por: Grifols Therapeutics LLC, USA

Representante exclusivo en Argentina:

GRIFOLS ARGENTINA, S.A. – Av. Mitre N° 3790/98, Munro, Vte. López, Pcia. de Bs. As., Argentina.

Dirección Técnica:

Andrea R. Caminos, Farmacéutica.

GRIFOLS

Industria Norteamericana

ETIQUETA

INHIBIDOR DE ALFA₁-PROTEINASA (HUMANO)

PROLASTIN[®] C LIQUID

Solución Inyectable

Para uso i.v. únicamente

GRIFOLS

Industria Norteamericana

1000 mg / 20 mL

Cada vial contiene: Inhibidor de Alfa₁-proteínasa (humano) 1000 mg.

Refrigerar entre 2°C y 8°C.

Administrar inmediatamente después de su preparación.

Certificado N° 43.157

Elaborado por: Grifols Therapeutics LLC, USA

Representante exclusivo en Argentina:

GRIFOLS ARGENTINA, S.A. – Av. Mitre N° 3790/98, Munro, Vte. López, Pcia. de Bs. As., Argentina.

Dirección Técnica:

Andrea R. Caminos, Farmacéutica.

Lote:

F.Vence:

F.Elab.:

PROLASTIN® C LIQUID 4000 mg**CAJA**

[Matriz 2D]

LOTE: xxxxxxxxxxxx

F.VENCE: DDMMMYYYY

(01) xxxxxxxxxxxxxxxx

(17) ddmmyy

(10) xxxxxxxxxxxx

(21) xxxxxxxxxxxxxxxx

PROLASTIN® C LIQUID**4000 mg / 80 mL****COMPOSICIÓN**

Cada vial contiene:

| | |
|---|----------|
| Inhibidor de Alfa ₁ -proteínasa (Humano) | 4000 mg |
| Fosfato de sodio monobásico | 1,6 mmol |
| L-alanina | 20 mmol |
| Agua para inyección c.s.p. | 80 ml |

Refrigerar entre 2°C y 8°C. No congelar. El producto sin abrir puede ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 25°C) hasta por 1 mes.

Administrar inmediatamente después de su preparación.

No contiene conservantes.

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.

GRIFOLS

Industria Norteamericana

[Código de barras EAN]

GRIFOLS

Industria Norteamericana

4000 mg / 80 mL**INHIBIDOR DE ALFA₁-PROTEÍNASAS (HUMANO)**

Módulo 1 PROLASTIN® C LIQUID

PROLASTIN® C LIQUID

Solución Inyectable

Tratado con Solvente detergente.

Nanofiltrado.

Para administración endovenosa unicamente

GRIFOLS

Industria Norteamericana

Envase conteniendo: 1 vial de PROLASTIN® C LIQUID.

VENTA BAJO RECETA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.157

Elaborado por: Grifols Therapeutics LLC, USA

Representante exclusivo en Argentina:

GRIFOLS ARGENTINA, S.A. – Av. Mitre N° 3790/98, Munro, Vte. López, Pcia. de Bs. As., Argentina.

Dirección Técnica:

Andrea R. Caminos, Farmacéutica.

GRIFOLS

Industria Norteamericana

ETIQUETA

INHIBIDOR DE ALFA₁-PROTEINASA (HUMANO)

PROLASTIN[®] C LIQUID

Solución Inyectable

Para uso i.v. únicamente

GRIFOLS

Industria Norteamericana

4000 mg / 80 mL

Cada vial contiene: Inhibidor de Alfa₁-proteínasa (humano) 4000 mg.

Refrigerar entre 2°C y 8°C.

Administrar inmediatamente después de su preparación.

Certificado N° 43.157

Elaborado por: Grifols Therapeutics LLC, USA

Representante exclusivo en Argentina:

GRIFOLS ARGENTINA, S.A. – Av. Mitre N° 3790/98, Munro, Vte. López, Pcia. de Bs. As., Argentina.

Dirección Técnica:

Andrea R. Caminos, Farmacéutica.

Lote:

F.Vence:

F.Elab.:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo PROLASTIN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.04 09:11:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.04 09:11:36 -03:00

PROLASTIN® C LIQUID

INHIBIDOR DE ALFA₁-PROTEINASA (HUMANO) 500 mg / 10 mL

INHIBIDOR DE ALFA₁-PROTEINASA (HUMANO) 1000 mg / 20 mL

INHIBIDOR DE ALFA₁-PROTEINASA (HUMANO) 4000 mg / 80 mL

Solución Inyectable

VENTA BAJO RECETA

Industria Norteamericana

COMPOSICIÓN

| Cada vial contiene: | 10 mL | 20 mL | 80 mL |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Inhibidor de Alfa ₁ -proteínasa (Humano) | 500 mg | 1000 mg | 4000 mg |
| Fosfato de sodio monobásico | 0,2 mmol | 0,4 mmol | 1,6 mmol |
| L-alanina | 2,5 mmol | 5 mmol | 20 mmol |
| Agua para inyección | c.s.p. 10 mL | c.s.p. 20 mL | c.s.p. 80 mL |

DESCRIPCIÓN

El Inhibidor de Alfa₁-Proteínasa (Humano), PROLASTIN C LIQUID, es un concentrado estéril de inhibidor de alfa₁-proteínasa (Alfa₁-PI) humano purificado, también conocido como alfa₁-antitripsina, para infusión endovenosa. La solución es transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido o verde pálido o marrón pálido. PROLASTIN C LIQUID está indicado para uso en la terapia de pacientes con enfisema debido a deficiencia congénita de alfa₁-antitripsina. La actividad específica de PROLASTIN C es $\geq 0,7$ mg de Alfa₁-PI funcional por mg de proteína total. PROLASTIN C LIQUID tiene una pureza de $\geq 90\%$ de Alfa₁-PI (proteína Alfa₁-PI/proteína total). PROLASTIN C LIQUID tiene un pH de 6,6–7,4. PROLASTIN C LIQUID no contiene conservantes.

PROLASTIN C LIQUID se prepara a partir de mezclas de plasma humano mediante modificaciones del proceso de PROLASTIN 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 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 Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA); también es negativo para el VHC y el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH), por Tecnologías de Ácidos Nucleicos (NAT) autorizadas por la FDA de EE. UU. Además, todo el plasma fuente es negativo para el virus de hepatitis B (VHB), por un ensayo NAT ya sea autorizado por la FDA de EE. UU. 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 una mayor evaluación del perfil de seguridad vírica de PROLASTIN C LIQUID, 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 fisicoquímicas 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 LIQUID consta de varias etapas (Fraccionamiento con Etanol en Frío, Precipitación con PEG y Filtración en Profundidad) que son importantes para purificar el Alfa₁-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.

Tabla 1: Reducción de Virus (\log_{10}) para el proceso de elaboración de PROLASTIN® C LIQUID

| 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 [†] | $\geq 2,1$ | 1,4 | 1,0 |
| Precipitación con PEG | 4,3 | 2,8 | 3,3 | ND | 3,3 | 3,0 | 3,2 |
| Filtración en Profundidad | $\geq 4,7$ | 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 |
| Eliminación por Nanofiltración por 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 | $\geq 25,5$ | $\geq 19,6$ | $\geq 21,5$ | $\geq 10,2$ | $\geq 13,7$ | $\geq 12,7$ | $\geq 12,8$ |

[†] 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.

^{††} 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 LIQUID demuestran que se logra una reducción mínima de 6 \log_{10} 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

La administración de con PROLASTIN C LIQUID aumenta la cantidad de inhibidor de la enzima alfa₁-proteínasa circulante.

INDICACIONES

PROLASTIN C LIQUID es un inhibidor de alfa₁-proteínasa que está indicado para la terapia crónica de aumento y de mantenimiento en adultos con enfisema debido a una deficiencia hereditaria severa de inhibidor de alfa₁-proteínasa (Alfa₁-PI, deficiencia de alfa₁-antitripsina). El efecto de la terapia de aumento con cualquier producto de Alfa₁-PI, incluido PROLASTIN C LIQUID, en las exacerbaciones pulmonares y en la progresión del enfisema en la deficiencia de alfa₁-antitripsina no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados, randomizados, de poder estadístico adecuado. No se cuenta con datos clínicos que demuestren los efectos a largo plazo de la terapia crónica de aumento o de mantenimiento con PROLASTIN C LIQUID. PROLASTIN C LIQUID no está indicado como terapia para pacientes con enfermedad pulmonar en quienes no se ha establecido una deficiencia severa de Alfa₁-PI.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La deficiencia de inhibidor de Alfa₁-proteínasa (Alfa₁-PI) (deficiencia AAT) es un trastorno hereditario, autosómico, codominante, caracterizado por niveles bajos de Alfa₁-PI en suero y pulmón. Fumar es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfisema en pacientes con deficiencia de inhibidor de alfa₁-proteínasa.^{1,2} Debido a que el enfisema afecta a muchos, pero no a todos los individuos con las variantes genéticas más graves de la deficiencia de Alfa₁-PI, la terapia de aumento con inhibidor de alfa₁-proteínasa (humano) sólo se indica en pacientes con deficiencia de Alfa₁-PI que tienen enfisema clínicamente evidente.

Sólo algunos alelos de Alfa₁-PI están asociados con deficiencia de AAT clínicamente aparente.^{3,4} Aproximadamente el 95% de todos los pacientes con deficiencia severa de AAT son homocigotas para el alelo PiZ.⁴ Los individuos con la variante PiZZ suelen tener niveles de Alfa₁-PI en suero inferiores al 35% del nivel normal promedio. Los individuos con la variante Pi (ausente) tienen Alfa₁-PI indetectable en su suero. Los individuos con estos niveles séricos bajos de Alfa₁-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 Alfa₁-PI varían en un rango de aproximadamente 9 a 23 µM,⁵ se considera que tienen un aumento moderado del riesgo de desarrollar enfisema, independientemente de si sus niveles séricos de Alfa₁-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 aumento con cualquier producto de Alfa₁-PI en realidad protege las vías respiratorias inferiores de cambios enfisematosos progresivos. Aunque históricamente se ha postulado que el mantenimiento de niveles de Alfa₁-PI en el suero (medido antigénicamente) por encima de 11 µM proporciona protección terapéuticamente relevante frente a la elastasa de los neutrófilos,⁶ esto no ha sido probado. Los individuos con deficiencia severa de Alfa₁-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 Alfa₁-PI por encima de 11 µM tienen enfisema atribuido a la deficiencia de Alfa₁-PI. Estas observaciones ponen de relieve la incertidumbre con respecto al nivel de Alfa₁-PI en suero correspondiente al objetivo terapéutico durante la terapia de reemplazo.

Se entiende que la patogénesis del enfisema evoluciona como se describe en el modelo de "desequilibrio proteasa-antiproteasa". Se comprende que Alfa₁-PI es la antiproteasa primaria

en el tracto respiratorio inferior, donde inhibe a la elastasa de los neutrófilos (NE). Los individuos normales sanos producen suficiente Alfa₁-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 Alfa₁-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 Alfa₁-PI endógena son objeto de proteólisis más rápida de las paredes alveolares que conduce a la enfermedad pulmonar crónica. PROLASTIN C LIQUID sirve como terapia de aumento de Alfa₁-PI en la población de pacientes con deficiencia de Alfa₁-PI y enfisema, actuando para aumentar y mantener los niveles de Alfa₁-PI en suero y en el fluido del revestimiento epitelial pulmonar.

Farmacodinamia

La terapia de remplazo crónica con el producto predecesor, PROLASTIN[®], administrada en una dosis semanal de 60 mg/kg de peso corporal, da como resultado niveles significativamente aumentados de Alfa₁-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 la terapia con PROLASTIN.⁷ 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 Alfa₁-PI.

PROLASTIN C LIQUID aumenta los niveles séricos antigénicos y funcionales (capacidad de inhibición de la elastasa de los neutrófilos, ANEC)

Farmacocinética

El estudio de farmacocinética (FC) fue un ensayo aleatorizado, cruzado y con doble ciego de comparación entre PROLASTIN C LIQUID y PROLASTIN C (Inhibidor de Alfa₁-Proteínasa [Humano]) realizado en 32 sujetos adultos de 44 a 71 años con deficiencia grave de Alfa₁-PI. Dieciocho sujetos eran de sexo masculino y 14, de sexo femenino. Se asignó aleatoriamente a 16 sujetos a cada secuencia de tratamiento. Todos tenían el genotipo PiZZ, menos un sujeto que era PiSZ. Veintiocho sujetos habían recibido terapia de aumento de Alfa₁-PI previamente, y 4 sujetos no habían recibido terapia de aumento de Alfa₁-PI previamente. Los sujetos del estudio fueron asignados de manera aleatoria para recibir 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN C LIQUID o PROLASTIN C funcional una vez a la semana mediante infusión endovenosa durante las primeras 8 semanas del período de tratamiento. Después de la última dosis en el primer período de tratamiento de 8 semanas, se obtuvieron muestras seriadas de sangre de los sujetos para análisis de FC y, luego, los sujetos pasaron al tratamiento alternativo durante el segundo período de tratamiento de 8 semanas. Después del último tratamiento en el segundo período de tratamiento de 8 semanas, se hicieron extracciones seriadas de sangre a los sujetos para análisis de FC. Además, se extrajeron muestras de sangre para determinar los niveles mínimos antes de la infusión en las semanas 6, 7, 8 y 9, y también antes de la infusión en las semanas 14, 15, 16 y 17. Se extrajo una muestra final para FC en la semana 20 (4 semanas después de la última dosis) para corregir los niveles de Alfa₁-PI endógeno.

El parámetro farmacocinético clave fue el área bajo la curva de concentración sérica de Alfa₁-PI determinada por un ensayo de antígenos en función del tiempo (AUC_{0-7días}) después de 8 semanas de tratamiento con PROLASTIN C LIQUID o PROLASTIN C. El intervalo de confianza del 90 % (1,03-1,08) del cociente de la AUC_{0-7días} de PROLASTIN C LIQUID o PROLASTIN C indicó que los 2 productos son bioequivalentes, es decir, todo el rango está dentro del intervalo 0,80-1,25. El AUC_{0-7días} de la concentración sérica equivalente de Alfa₁-

PI determinada por un ensayo funcional y la $C_{\text{máx}}$ determinada mediante un ensayo de antígenos y un ensayo funcional arrojaron resultados comparables para PROLASTIN C LIQUID y PROLASTIN C, como se muestra a continuación.

Tabla 2: Resultados del análisis estadístico de parámetros farmacocinéticos en estado estacionario (población FC)

| Tratamiento | AUC _{0-7días} (mg*h/ml) | | | | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---|---------------------|-------------------------|---|
| | Contenido de antígenos | | | Actividad funcional | | |
| | MMC geométrica | Relación MMC geométrica | IC del 90 % de la relación MMC geométrica | MMC geométrica | Relación MMC geométrica | IC del 90 % de la relación MMC geométrica |
| PROLASTIN [®] C LIQUID n=30 | 203,57 | 1,05 | 1,03; 1,08 | 169,86 | 1,04 | 1,01; 1,07 |
| PROLASTIN [®] C n=28 | 193,71 | | | 163,52 | | |
| Tratamiento | C _{máx} (mg/ml) | | | | | |
| PROLASTIN [®] C LIQUID n=30 | 2,517 | 1,04 | 1,00; 1,09 | 2,062 | 1,04 | 1,00; 1,07 |
| PROLASTIN [®] C n=28 | 2,415 | | | 1,992 | | |

La vida media ($t_{1/2}$) del contenido de antígenos de PROLASTIN C LIQUID y PROLASTIN C fue comparable: 156,39 horas frente a 164,10 horas, respectivamente. Se observó una vida media similar en PROLASTIN C LIQUID y PROLASTIN C con la determinación por actividad funcional: 126,57 horas frente a 126,82 horas, respectivamente.

En la FIGURA 1 se muestran las curvas de concentración sérica equivalente de Alfa₁-PI (actividad funcional) en función del tiempo después de la administración endovenosa de PROLASTIN C LIQUID y PROLASTIN C.

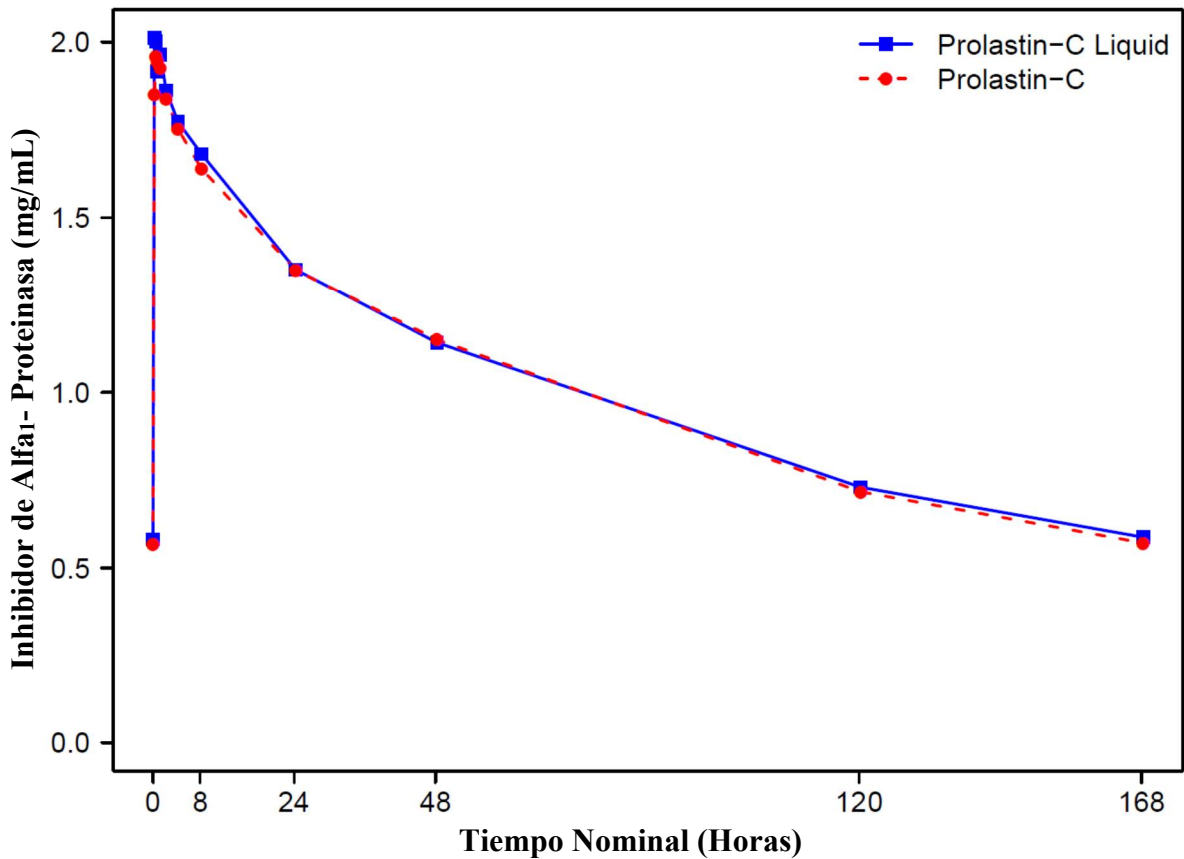


Figura 1: Curvas de concentración sérica equivalente promedio de Alfa₁-PI (actividad funcional) en función del tiempo después del tratamiento con PROLASTIN C LIQUID o PROLASTIN C

Los niveles séricos mínimos obtenidos en estado estacionario durante el estudio FC mediante un ensayo de contenido de antígenos mostraron que PROLASTIN C LIQUID logró un valor mínimo promedio de 17,7 μ M y PROLASTIN C obtuvo un valor mínimo de 16,9 μ M.

Se realizó un estudio de farmacocinética (FC) aleatorizado, cruzado y con doble enmascaramiento de comparación entre PROLASTIN C y PROLASTIN en 24 sujetos adultos de 40 a 72 años con deficiencia grave de Alfa₁-PI. Diez sujetos eran varones y 14 eran mujeres. Todos, excepto un sujeto presentaron el genotipo PiZZ, y el sujeto restante tenía fenotipo PiSZ. Todos los sujetos habían recibido tratamiento previo de Alfa₁-PI con PROLASTIN durante al menos 1 mes. La parte con doble enmascaramiento del estudio se diseñó de la misma manera que el estudio de FC aleatorizado, cruzado y con doble enmascaramiento de comparación de PROLASTIN C LIQUID con PROLASTIN C descrito anteriormente.

Los parámetros farmacocinéticos de Alfa₁-PI en plasma, basados en ensayos de actividad funcional equivalente en suero, mostraron comparabilidad entre el tratamiento con PROLASTIN C y el tratamiento con PROLASTIN, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de Alfa₁-PI en plasma.

| Tratamiento | AUC _{0-7 días} (h*mg/mL) Media (CV%) | C _{máx} (mg/mL) Media (CV%) | T _{1/2} (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%) | 1,848 (15%) | 139,3 (18%) |

El parámetro farmacocinético clave fue el área bajo la curva de concentración plasmática de Alfa₁-PI por ensayo antigénico en función del tiempo (AUC_{0-7 días}) 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_{0-7 días} para PROLASTIN C y PROLASTIN indicó que los 2 productos son bioequivalentes; es decir, todo el rango cae dentro del intervalo de 0,80-1,25. Los niveles séricos mínimos medidos durante el estudio farmacocinético cruzado a través de un ensayo de contenido antigénico mostraron que el tratamiento con PROLASTIN C dio lugar a una media mínima de 16,9 ± 2,3 μM y PROLASTIN, a una media mínima de 16,7 ± 2,7 μM. Utilizando el ensayo de actividad funcional, PROLASTIN C dio como resultado una media mínima de 11,8 ± 2,2 μM y PROLASTIN, una media mínima de 11,0 ± 2,2 μM.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad; PROLASTIN C LIQUID es un producto purificado biológico de plasma humano.

Toxicología o farmacología en animales

La administración endovenosa de cinco dosis diarias de PROLASTIN C LIQUID a conejos a una dosis de hasta 600 mg/kg por día (10 veces mayor que la dosis recomendada en humanos de 60 mg/kg de administración semanal), no dio como resultado ningún signo de toxicidad. Además, no se observaron diferencias en la seguridad y tolerabilidad de PROLASTIN C y PROLASTIN C LIQUID en ensayos no clínicos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

No se ha demostrado la eficacia clínica de PROLASTIN C LIQUID en influir el curso de enfisemas pulmonares o exacerbaciones pulmonares en ensayos clínicos adecuadamente potenciados, aleatorizados y controlados.

En total, se estudiaron 23 sujetos con la variante PiZZ y enfisema documentado en un ensayo clínico abierto de un solo grupo con PROLASTIN, el producto anterior. Diecinueve sujetos recibieron PROLASTIN, 60 mg/kg, una vez a la semana durante 26 semanas como máximo (24 semanas en promedio). Los niveles de Alfa₁-PI en sangre se mantuvieron por encima de 11 μM. Los estudios de lavado broncoalveolar demostraron aumentos estadísticamente significativos en los niveles de Alfa₁-PI y ANEC funcional en el líquido del revestimiento epitelial del tracto respiratorio inferior del pulmón, en comparación con los niveles anteriores a la administración de la dosis.

Además del ensayo cruzado de PROLASTIN C LIQUID/ PROLASTIN C antes mencionado, en el que 31 sujetos recibieron PROLASTIN C, PROLASTIN C se ha estudiado en 62 sujetos individuales en dos ensayos clínicos separados. El primer estudio fue un estudio farmacocinético cruzado [ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA]. El segundo ensayo clínico de PROLASTIN C fue 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 infusiones endovenosas semanales de 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN C durante 20 semanas. La mitad de los sujetos no habían sido expuestos con anterioridad al

aumento con Alfa₁-PI antes del ingreso al estudio y la otra mitad estaba recibiendo aumento 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*.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para uso por infusión endovenosa únicamente.

La dosis recomendada de PROLASTIN C LIQUID es de 60 mg/kg de peso corporal, administrada por vía endovenosa una vez a la semana. No se han realizado estudios de rango de dosis utilizando criterios de valoración de eficacia con ningún producto Alfa₁-PI.

Administre PROLASTIN C LIQUID por vía endovenosa a una velocidad de aproximadamente 0,08 mL/kg/min según lo determinado por la respuesta y la comodidad del paciente. La dosis recomendada de 60 mg/kg lleva aproximadamente 15 minutos para ser perfundida.

Preparación y manipulación

Cada envase del producto contiene un vial de un solo uso de PROLASTIN C LIQUID.

No congelar.

Deje que PROLASTIN C LIQUID sin abrir se caliente a temperatura ambiente antes de su administración.

Quite la cápsula de cierre abatible de plástico del vial.

Limpie la superficie expuesta del tapón con una toallita alcohólica y deje secar. Inspeccione visualmente el PROLASTIN C LIQUID para detectar partículas y decoloración antes del mezclado. Es posible que el producto contenga algunas partículas proteicas. La solución es transparente o ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido o verde pálido o marrón pálido. No use el producto si ha cambiado de color o está turbio.

Mantenga la solución mezclada a temperatura ambiente y adminístrela lo antes posible. PROLASTIN C LIQUID debe ser administrado solo, sin mezclarse con otros agentes o soluciones diluyentes.

El producto reconstituido a partir de varios viales puede mezclarse en un recipiente vacío, estéril, para solución endovenosa utilizando técnica aséptica.

No lo utilice después de la fecha de vencimiento.

Deseche la parte no utilizada.

Administración

Adminístrelo lo antes posible después de la preparación.

Inspeccione visualmente los productos farmacéuticos parenterales para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Es posible que el producto contenga algunas partículas proteicas. No usar si ha cambiado de color o está turbio.

Durante la administración, filtre la solución con un equipo de administración endovenosa con un filtro de infusión adecuado de entre 5 y 15 micrones (no incluido).

Infunda PROLASTIN C LIQUID por separado, sin mezclar con otros fármacos ni soluciones diluyentes.

CONTRAINDICACIONES

PROLASTIN C LIQUID está contraindicado en:

- pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra la IgA, debido al riesgo de hipersensibilidad grave;
- pacientes con antecedentes de anafilaxia y otras reacciones sistémicas graves a Alfa₁-PI.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxis. Vigile los signos vitales y observe al paciente con atención durante la infusión. Los primeros signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad pueden incluir prurito, urticaria generalizada, rubefacción, labios, lengua o úvula hinchados, sibilancia, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y síncope. En caso de observar evidencias de una reacción de hipersensibilidad aguda, la infusión debe discontinuarse rápidamente y deben aplicarse las contramedidas necesarias y administrarse terapia de apoyo. Tenga a disposición epinefrina y otra terapia adecuada para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica o anafilactoide aguda. (Ver *INFORMACIÓN PARA ACONSEJAR A LOS PACIENTES*).

PROLASTIN C LIQUID 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.

Agentes infecciosos transmisibles

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.

Dado que PROLASTIN C LIQUID se elabora a partir de plasma humano, puede conllevar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos como, por ejemplo, virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) y, en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Esto también es aplicable a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos se ha reducido mediante el análisis de los donantes de plasma para detectar cualquier exposición previa a determinados agentes infecciosos, el análisis para identificar determinadas infecciones virales y la inclusión de pasos de fabricación con capacidad demostrada de inactivar o eliminar los agentes infecciosos. A pesar de estas medidas, aún es posible que este producto transmita enfermedades.

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 y análisis de laboratorio

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

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos sobre el uso de PROLASTIN C LIQUID en mujeres embarazadas que indiquen un riesgo asociado con el fármaco. No se han realizado estudios de reproducción en animales con PROLASTIN C LIQUID. Se desconoce si PROLASTIN C LIQUID puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductora. PROLASTIN C LIQUID debe administrarse a una mujer embarazada sólo si es claramente

necesario.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de PROLASTIN C LIQUID en la leche materna, sobre los efectos en el lactante o sobre los efectos en la producción de leche. Deben considerarse los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica del tratamiento con PROLASTIN C LIQUID para la madre, así como cualquier posible efecto adverso de PROLASTIN C LIQUID o de la comorbilidad de base de la madre en el niño pequeño lactante.

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

Los estudios clínicos de PROLASTIN C LIQUID 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.

Uso en personas con insuficiencia hepática y renal

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de PROLASTIN C LIQUID en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El tratamiento con PROLASTIN C LIQUID puede dar lugar a reacciones conocidas como fiebre, síntomas de tipo gripal, disnea, urticaria, náuseas, etc.

Sin embargo, se pueden producir reacciones inmunológicas infrecuentes o poco comunes como con cualquier tratamiento con proteínas, incluso cuando el paciente no ha presentado hipersensibilidad o una reacción alérgica a la administración anterior. Esto incluiría reacciones alérgicas como urticaria o disnea y, en muy raras ocasiones, anafilaxia (ver sección 4.4).

Se deben evaluar los síntomas que tengan un posible origen inmunológico antes de que los pacientes se sometan al tratamiento nuevamente.

Tabla de reacciones adversas

La tabla incluida a continuación se ha recopilado de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y del nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- muy raras ($< 1/10\ 000$)
- frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se observaron durante el tratamiento con PROLASTIN C LIQUID en un ensayo clínico con 32 sujetos expuestos al producto con un total de 252 infusiones (fuente: ensayo aleatorizado y con doble ciego de comparación de PROLASTIN C LIQUID con PROLASTIN C liofilizado [GTI14022]).

Se produjeron reacciones adversas leves o moderadas. No se informaron reacciones adversas graves ni serias durante el tratamiento de sujetos con el producto.

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC por sus siglas en inglés) | Reacción adversa PT (por sus siglas en inglés) (gravedad) | Reacción adversa PT (por sus siglas en inglés) | Frecuencia por sujeto | Frecuencia por infusión |
|--|--|---|------------------------------|--------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio (moderado) | Insomnio | Frecuente | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea* (moderado) | Diarrea | Frecuente | Poco frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga* (moderado) | Fatiga | Frecuente | Poco frecuente |
| Exploraciones complementarias | Recuento de plaquetas disminuido (moderado) | Recuento de plaquetas disminuido | Frecuente | Poco frecuente |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Contusión (leve) | Contusión | Frecuente | Poco frecuente |

(*): Se considera la mayor gravedad cuando se informaron varios casos graves

Experiencia postcomercialización

Debido a que la presentación de informes de reacciones adversas postcomercialización 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 postcomercialización del producto PROLASTIN C LIQUID:

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC por sus siglas en inglés) | Reacción adversa | Frecuencia por paciente | Frecuencia por infusión |
|---|--|--------------------------------|--------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | Mareo, cefalea | Desconocida | Desconocida |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea | Desconocida | Desconocida |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, diarrea | Desconocida | Desconocida |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción, prurito | Desconocida | Desconocida |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Escalofríos, fatiga, malestar, enfermedad de tipo gripal | Desconocida | Desconocida |

Para obtener información sobre la seguridad viral, vea *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*.

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 LIQUID viene en un vial de vidrio transparente de un solo uso con un tapón de clorobutilo, sobresello de aluminio y cápsula de cierre abatible. Los componentes del embalaje no contienen látex de caucho natural.

Cada envase del producto contiene 1 vial de PROLASTIN C LIQUID con:

500 mg (10 mL)

1000 mg (20 mL)

4000 mg (80 mL)

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Refrigerar entre 2°C y 8°C. No congelar. El producto sin abrir puede ser almacenado a temperatura ambiente (hasta 25°C) hasta por 1 mes.

Administrar inmediatamente después de su preparación. Deseche la parte no utilizada. No lo vuelva a refrigerar.

INFORMACIÓN PARA ACONSEJAR A LOS PACIENTES

Informar a los pacientes los signos de reacciones de hipersensibilidad, incluidos prurito, urticaria generalizada, rubefacción, labios, lengua o úvula hinchados, sibilancia, opresión en el pecho, disnea, hipotensión y síncope. Si aparecen estos síntomas se debe recomendar al paciente que consulte al médico y/o busque atención de emergencia inmediata, dependiendo de la severidad de la reacción. (Ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*).

Informar a los pacientes que PROLASTIN C LIQUID 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 LIQUID 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 LIQUID eleva el nivel en plasma de Alfa₁-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 ningún producto de Alfa₁-PI. (Ver *ESTUDIOS CLÍNICOS*).

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. American Thoracic Society; European Respiratory Society. 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.
2. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;7:419-27.
3. Crystal RG. α 1-Antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease; genetic basis and strategies for therapy. *J Clin Invest.* 1990;85:1343-52.
4. World Health Organization. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1997;75:397-415.
5. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, 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.
6. 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.
7. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, et al. Replacement therapy for alpha1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Eng J Med.* 1987;316:1055-62.

GRIFOLS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

10 mL: Certificado N° 43.157

20 mL: Certificado N° 43.157

80 mL: Certificado N° 43.157

Elaborado por: Grifols Therapeutics LLC, EE.UU.

Representante exclusivo en Argentina: GRIFOLS ARGENTINA, S.A. - Av. Mitre N° 3790/98, Munro, Vte. López, Pcia. de Bs. As., Argentina.

Dirección Técnica: Andrea R. Caminos, Farmacéutica.

Fecha de la última revisión autorizada:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto PROLASTIN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.04 09:11:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.04 09:11:26 -03:00