

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenebilmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 “Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması”.

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LUNGZYME 500 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon, insan donörlerinin plazmasından üretilen, yaklaşık 500 mg fonksiyonel alfa<sub>1</sub>-proteinaz inhibitörü (alfa<sub>1</sub>-PI) içerir.

25 mL steril enjeksiyonluk su ile rekonstitüe edildiğinde, fonksiyonel olarak aktif alfa<sub>1</sub>-PI'nın konsantrasyonu 16 - 26 mg/mL ve spesifik aktivitesi  $\geq 0,55$  mg aktif alfa<sub>1</sub>-PI/mg toplam proteindir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 150 mM

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat 20 mM

Sodyum hidroksit 18 mM

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü.

Rekonstitüe edilmemiş liyofilize toz, beyaz veya beyazdan hafif sarı-yeşil veya sarıya dönük renktedir.

Çözücü (enjeksiyonluk steril su) berrak ve renksizdir.

Rekonstitüe edilmiş çözelti, renksiz veya hafif sarıdan sarı-yeşile dönen bir renktedir. Rekonstitüe edilmiş çözeltinin pH'ı 7,2 ila 7,8 arasındadır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

LUNGZYME, şiddetli konjenital alfa<sub>1</sub>-PI eksikliğine (alfa<sub>1</sub>-antitripsin eksikliği) bağlı klinik olarak belirgin amfizemli yetişkinlerde kronik yerine koyma tedavisi için endikedir.

LUNGZYME, alfa<sub>1</sub>-PI'nın antijenik ve fonksiyonel (anti-nötrofil elastaz kapasitesi, ANEC) serum seviyelerini ve antijenik akciğer epitelyal yüzey sıvı seviyelerini artırır.

Alfa<sub>1</sub>-PI ile yapılan yerine koyma tedavisinin, LUNGZYME dahil olmak üzere, alfa<sub>1</sub>-antitripsin eksikliğindeki amfizemin ilerlemesi ve akciğer alevlenmeleri üzerindeki etkisi, randomize kontrollü klinik çalışmalarda kesin olarak gösterilmemiştir.

LUNGZYME ile kronik yerine koyma ve idame tedavisinin uzun dönem etkilerini gösteren klinik veriler mevcut değildir.

LUNGZYME, şiddetli konjenital alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği belirlenmemiş hastalarda akciğer hastalığı tedavisi için endike değildir.

## **4.2 Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Önerilen doz, haftada bir kez intravenöz infüzyon olarak uygulanan 60 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Doz aralığı çalışmaları, etkililik sonlanım noktaları kullanılarak yapılmamıştır.

### **Uygulama şekli:**

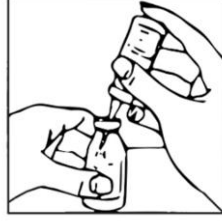
Rekonstitüsyon sonrası yalnızca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

LUNGZYME, 0,2 mL/kg vücut ağırlığı/dakikayı aşmayacak bir hızda, hastanın yanıtına ve konforuna göre belirlenen hızda verilir.

İstenmeyen etki meydana gelirse infüzyon hızı azaltılır veya infüzyon durdurulur. Semptomlar geçtikten sonra infüzyon hastanın tolere edebileceği bir hızda sürdürülür.

### **Rekonstitüsyon**

1. Aseptik teknik kullanınız.
2. Rekonstitüye edilmeden önce LUNGZYME'in ve çözücünün oda sıcaklığına gelmesini bekleyiniz.
3. Çözücü ve ürün flakonlarının kapaklarını çıkarınız.
4. Açık tıpa yüzeylerini alkolle siliniz.
5. Çift uçlu transfer iğnesinin bir ucundaki kapağı çıkarınız. İğnenin açık ucunu çözücü flakonundaki tıpanın ortasına batırınız.
6. Çözücü flakonunun tıpasına yerleştirilmiş çift uçlu transfer iğnesinin diğer ucundaki plastik kapağı çıkarınız. Köpürmeyi azaltmak için, çözücü flakonunu ters çeviriniz ve iğnenin açık ucunu, ürün flakonundaki tıpanın ortasına bir açıyla batırınız, çözücü flakonunun ürün flakonunun üstünde olduğundan her zaman emin olunuz. İğnenin yerleştirilme açısı, çözücünün akışını ürünün flakonunun kenarına yönlendirir. Aşağıdaki Şekil 1'e bakınız. Flakondaki vakum, tüm çözücünün akmasına izin verecek kadar yeterlidir.



**Şekil 1**

7. İki flakonu birbirinden ayırmak için çözücü flakonunu transfer iğnesinden çıkarınız. Bu sayede, ürün flakonunda kalan düşük basınç dengelenmiş olur. Ardından, çift uçlu transfer iğnesini ürün flakonundan çıkarınız ve iğneyi uygun güvenli bir kaba atınız.
8. İçeriğin çoğu çözeltiye girene kadar flakonu sabit tutun, ardından toz tamamen çözülene kadar HAFİFÇE çalkalayınız. 500 mg flakon için rekonstitüsyon en fazla 5 dakika sürer.  
  
Not: Flakon içeriğini çalkalamayınız. İçeriği çekmeye hazır olana kadar flakonu ters çevirmeyiniz.
9. Rekonstitüye edilmiş ürün, renksiz veya hafif sarıdan sarı-yeşile kadar değişen bir renktedir.
10. Rekonstitüye edilmiş üründe zaman zaman birkaç küçük görünür parçacık kalabilir. Bunlar, ürünle birlikte verilen steril 20 mikronluk filtre iğne tarafından uzaklaştırılacaktır.
11. Ürün flakonunu stabil düz bir yüzeye yerleştiriniz.
12. 20 mikron filtre iğnesinin blister paketini açınız.
13. Filtre iğnesinin Luer adaptöründeki koruyucu kapağı çıkarmak için döndürünüz.
14. Tek kullanımlık bir enjektörü (kutudan çıkmamaktadır) filtre iğnesinin Luer adaptörüne takınız.
15. Filtre iğnesinin koruyucu kapağını çıkarınız ve enjektörün içine hava almak için enjektör pistonunu geriye çekiniz. Filtre iğnesini ürün flakonundaki tıpanın ortasına batırınız.
16. Ürün flakonuna hava almak için pistonu itiniz.
17. Sistemi (enjektör takılı ürün flakonunu) ters çeviriniz, böylece ürün flakonu üstte olacaktır.
18. Rekonstitüye edilmiş ürünü enjektöre çekiniz.
19. Filtre iğnesinden ve ürün flakonundan enjektörü çekiniz. Filtre iğnesini ürün flakonundan çıkarınız ve iğneyi uygun bir keskin atık kabına atınız.

#### Intravenöz infüzyon için

1. Hesaplanan dozu elde etmek için, birden fazla flakondan ürün birleştirilebilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi).
2. Birkaç flakon, aseptik teknik kullanarak boş, steril bir intravenöz çözelti içine ayrı bir iğne (kutudan çıkmamaktadır) kullanarak birleştirilebilir.

3. Filtrelenmiş rekonstitüye edilmiş ürünü partikül ve renk değişimi açısından görsel olarak inceleyiniz. Zararlı mikrobiyal büyümeye karşı riski azaltmak için LUNGZYME'ı rekonstitüye ettikten sonraki üç saat içinde uygulayınız. Kullanılmayan içeriği atınız.
4. LUNGZYME'ı başka ajanlarla veya sulandırma çözeltileri karıştırmadan tek başına uygulayınız.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Özel bir çalışma yürütülmemiştir. Bu hastalarda alternatif bir doz rejimi önerilmemektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

LUNGZYME'in 18 yaşın altındaki hastalarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

LUNGZYME'in klinik çalışmaları, 65 yaş ve üzerindeki gönüllülerin daha genç gönüllülere kıyasla farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli sayıda katılımcıya ulaşmamıştır. Tüm hastalarda olduğu gibi, geriyatrik hastalar için de doz genel durumlarına uygun olmalıdır. 65 yaş üzerindeki hastalarda güvenlilik ve etkililik kanıtlanmamıştır.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.

LUNGZYME, şiddetli aşırı duyarlılık riski nedeniyle, IgA'ya karşı antikorları olan immünoglobulin A (IgA) eksikliği olan hastalarda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### **Aşırı duyarlılık reaksiyonları**

LUNGZYME, çok az miktarında IgA içerebilir. Seçici veya şiddetli IgA eksikliği olan hastalarda bulunabilen IgA'ya karşı bilinen antikorlara sahip hastaların, şiddetli aşırı duyarlılık ve anafilaktik reaksiyonlar geliştirme riski yüksektir. Önerilen infüzyon hızına dikkatle uyunuz (bkz. Bölüm 4.2). Hayati belirtileri devamlı izleyiniz ve hastayı infüzyon boyunca dikkatlice gözlemleyiniz. Aşırı duyarlılık belirtileri oluşursa infüzyonu durdurunuz ve uygun acil tedaviyi uygulayınız. Akut anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonların tedavisi için epinefrin ve diğer uygun destekleyici tedavileri hazır bulundurunuz.

Hepatit B veya C (HBV veya HCV) veya insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) veya başka bilinen enfeksiyon etkeni için serokonversiyonlar, klinik çalışmalar sırasında LUNGZYME kullanımıyla raporlanmamıştır.

### **Virüs güvenliği**

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

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

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

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

Ayrıca;

LUNGZYME kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşılardan (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

### **Sigara içme**

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

### **Sodyum içeriği**

Bu tıbbi ürün her flakonda 108 mg sodyum (DSÖ tarafından yetişkinler için önerilen günlük maksimum 2 g alımının %10,8’ine eşdeğer) ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

LUNGZYME’ı başka ajanlarla veya seyreltme çözeltileriyle karıştırmadan tek başına uygulayınız.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda LUNGZYME kullanımı ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. İnsan fetüslerine yönelik olası riskleri bilinmediğinden, LUNGZYME çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkili bir kontrasepsiyon yöntemi ile beraber kullanılmalıdır. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Alfa-<sub>1</sub> proteinaz inhibitörü'nün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

LUNGZYME gerekli olmadıkça, gebelik döneminde kullanılmamalıdır. LUNGZYME, hamilelik sırasında ancak potansiyel yararın anne ve fetus için potansiyel riske ağır basması durumunda kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

LUNGZYME'in anne sütüne geçip geçmediği, emzirilen bebeğe etkisi veya süt üretimi üzerine etkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Emzirmenin gelişimsel ve sağlıkla ilgili faydaları, annenin LUNGZYME'a klinik ihtiyacı ile LUNGZYME'dan veya altta yatan annelik durumundan kaynaklanabilecek herhangi bir olumsuz etki ile birlikte değerlendirilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

LUNGZYME'in üreme yeteneği ve fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

LUNGZYME uygulamasının ardından baş dönmesi meydana gelebilir. Bu nedenle, LUNGZYME'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük bir etkisi olabilir.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

### Güvenlilik profilinin özeti

LUNGZYME uygulamasının ardından hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda LUNGZYME kullanımıyla ilgili ciddi istenmeyen etkiler bildirilmemiştir. Klinik çalışmalardaki en yaygın istenmeyen etkiler, %5 veya daha fazla infüzyonda baş ağrısı, kas-iskelet rahatsızlığı, damar delinme yeri morluğu, bulantı ve rinore şeklinde gerçekleşmiştir.

Bulaşıcı ajanlara ilişkin güvenlik bilgileri için Bölüm 4.4'e bakınız.

### Klinik Çalışma Deneyimi

Klinik çalışmalar çok farklı koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve klinik uygulamada gözlenen oranları yansıtmayabilir.

LUNGZYME'in güvenliliği, doğuştan şiddetli alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan (yerine koyma tedavisi öncesi serum alfa<sub>1</sub>-PI seviyeleri 11 mikromolar'dan daha az olan) toplam 38 gönüllüyü içeren iki klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Çapraz çalışma, LUNGZYME'in (test ilacı, 60 mg/kg vücut ağırlığı) farmakokinetiğini LUNGZYME'in önceki formülasyonuna (referans ilacı, 60 mg/kg vücut ağırlığı) karşı değerlendirmek üzere doğuştan şiddetli alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan 25 gönüllüde yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, tek doz farmakokinetik (PK) uygunluk çalışmadır. Her ikisi de 0,2 mL/kg vücut ağırlığı/dakika oranında infüze edilmiştir. BAL çalışması, serum ve epitelyal yüzey sıvısında (ELF) alfa<sub>1</sub>-PI seviyelerini yükseltmek üzere LUNGZYME ile haftalık yerine koyma tedavisinin güvenliliğini ve etkilerini belirlemek için doğuştan şiddetli alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan 13 gönüllüde yapılan çok merkezli, açık etiketli, randomize olmayan bir çalışmadır. LUNGZYME (60 mg/kg vücut ağırlığı/hafta) 0,2 mL/kg vücut ağırlığı/dakika hızında uygulanmıştır. Her iki çalışmada da, LUNGZYME veya LUNGZYME'in eski formülasyonu uygulamasıyla ilişkili ölüm ya da ciddi advers reaksiyonlar olmamıştır. Hiçbir gönüllü advers bir reaksiyon nedeniyle çalışmadan çekilmemiştir. Çapraz çalışmada LUNGZYME'in eski formülasyonu uygulaması sırasında infüzyon bölgesinde ağrı yaşayan tek bir gönüllü hariç, advers bir reaksiyon nedeniyle 0,2 mL/kg vücut ağırlığı/dakika infüzyon hızında bir azalma veya infüzyonun durdurulması/kesilmesi söz konusu olmamıştır.

Tablo 1, her klinik çalışma için LUNGZYME tedavisi ile ilişkili gönüllü sayısı, toplam infüzyon sayısı ve istenmeyen etkiler (AR'lar) oranını özetlemektedir.

**Tablo 1: LUNGZYME tedavisi sırasında Gönüllü/İnfüzyon/Meydana gelen istenmeyen etki (AR)<sup>a</sup> sayısı**

|                                 | <b>Çapraz Çalışma</b> | <b>Çapraz Çalışma</b>              | <b>BAL Çalışması</b> |
|---------------------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------|
|                                 | <b>LUNGZYME</b>       | <b>LUNGZYME önceki formülasyon</b> | <b>LUNGZYME</b>      |
| Uygulama yapılan gönüllü sayısı | 25                    | 25                                 | 13                   |
| İnfüzyon sayısı                 | 25                    | 25                                 | 104                  |
| Ciddi AR'li gönüllü sayısı (%)  | 0 (%0)                | 0 (%0)                             | 0 (%0)               |
| Ciddi AR sayısı                 | 0                     | 0                                  | 0                    |

|                                           |          |          |         |
|-------------------------------------------|----------|----------|---------|
| Ciddi olmayan AR'li sayısı (%)            | 12 (%48) | 13 (%52) | 4 (%31) |
| Ciddi olmayan AR sayısı                   | 26       | 21       | 14      |
| Hafif <sup>b</sup> AR'lerin sayısı (%)    | 21 (%81) | 16 (%76) | 8 (%57) |
| Orta <sup>c</sup> AR'lerin sayısı (%)     | 5 (%19)  | 5 (%24)  | 5 (%36) |
| Şiddetli <sup>d</sup> AR'lerin sayısı (%) | 0 (%0)   | 0 (%0)   | 1 (%7)  |

<sup>a</sup> İstenmeyen etki (AR), aşağıdaki kriterlerden birini karşılayan herhangi bir olumsuz olaydır: (a) infüzyon sırasında veya ürün infüzyonunun bitiminden sonraki 72 saat içinde başlayan bir olumsuz olay veya (b) araştırmacı tarafından en azından muhtemelen ürün uygulamasıyla ilgili olduğu düşünülen bir olumsuz olay veya (c) nedensellik değerlendirmesi eksik veya belirsiz olan bir olumsuz olay.

<sup>b</sup> Hafif düzeyde etki, kişinin normal işlev düzeyine önemli ölçüde müdahale etmeyen geçici bir rahatsızlık veya spontan olarak çözülmüş veya minimal terapötik müdahale gerektirebilecek bir olay olarak tanımlanmıştır.

<sup>c</sup> Orta düzeyde etki, çalışma ürünü ile ilgili kabul edilen ve işlevin sınırlı bozulmasına neden olan ve terapötik müdahale gerektirebilen veya hiçbir sekel bırakmayan bir olay olarak tanımlanmıştır.

<sup>d</sup> Şiddetli düzeyde etki, çalışma ürünü ile ilgili kabul edilmiş ve işlevin belirgin olarak bozulmasına yol açmış ve geçici olarak normal yaşam düzenine dönmeyi engelleyebilmiş veya uzun süreli terapötik müdahale gerektiren sekel bırakmış bir olay olarak tanımlanmıştır.

Klinik çalışmalarda en yaygın AR'ler (infüzyonların  $\geq$ %5'inde meydana gelen istenmeyen etkiler olarak tanımlanır) Tablo 2'de gösterilmektedir.

**Tablo 2: İnfüzyonların  $\geq$ %5'inde meydana gelen istenmeyen etkiler (AR'ler)<sup>a</sup>**

|                            | <b>Çapraz Çalışma</b><br>(Gönüllü Sayısı = 25;<br>Ürün başına infüzyon<br>sayısı = 25) | <b>Çapraz Çalışma</b><br>(Gönüllü Sayısı = 25;<br>Ürün başına infüzyon sayısı<br>= 25) | <b>BAL Çalışması</b><br>(Gönüllü Sayısı = 13;<br>İnfüzyon Sayısı = 104) |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>İstenmeyen Etki</b>     | <b>LUNGZYME</b><br><b>N (%)<sup>b</sup></b>                                            | <b>LUNGZYME önceki</b><br><b>formülasyon</b><br><b>N (%)<sup>b</sup></b>               | <b>LUNGZYME</b><br><b>N (%)<sup>b</sup></b>                             |
| Baş ağrısı                 | 4 (%16)                                                                                | 3 (%12)                                                                                | 0 (%0)                                                                  |
| Kas-iskelet rahatsızlığı   | 4 (%16)                                                                                | 2 (%8)                                                                                 | 0 (%0)                                                                  |
| Damar delinme yeri morluğu | 2 (%8)                                                                                 | 4 (%16)                                                                                | 0 (%0)                                                                  |
| Letarji                    | 0 (%0)                                                                                 | 2 (%8)                                                                                 | 0 (%0)                                                                  |
| Bulantı                    | 2 (%8)                                                                                 | 2 (%8)                                                                                 | 0 (%0)                                                                  |
| Rinore                     | 1 (%4)                                                                                 | 0 (%0)                                                                                 | 6 (%6)                                                                  |

<sup>a</sup> İstenmeyen etki (AR), aşağıdaki kriterlerden birini karşılayan herhangi bir olumsuz olaydır: (a) infüzyon sırasında veya ürün infüzyonunun bitiminden sonraki 72 saat içinde başlayan bir olumsuz olay veya (b) araştırmacı tarafından en azından muhtemelen ürün uygulamasıyla ilgili olduğu düşünülen bir olumsuz olay veya (c) nedensellik değerlendirmesi eksik veya belirsiz olan bir olumsuz olay.

<sup>b</sup> Etki sayısı (N) olarak ifade edilir, toplam infüzyon sayısına bölünür, ardından 100 ile çarpılır.

## LUNGZYME'a Karşı PROLASTIN Çalışması

LUNGZYME, alfa<sub>1</sub>-PI'nin doğuştan eksikliği ve klinik olarak belirgin amfizemi olan 27 hastada 96 haftaya kadar değerlendirilmiştir. Çalışmanın ilk 10 haftasında, hastalar LUNGZYME veya ticari olarak mevcut bir alfa<sub>1</sub>-PI (PROLASTIN) preparatı alacak şekilde randomize edilmiştir.

LUNGZYME'in tüm uygulama periyodu boyunca, >0,5% oranında infüzyonlarda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar arasında farenjit (%1,2), baş ağrısı (%0,8) ve artmış öksürük (%0,5) bulunmaktadır. <0,5% oranında meydana gelen advers reaksiyonlar arasında somnolans, döküntü, tinnitus, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, periferik ödem, baş dönmesi, insomnia, bronşit, karın şişliği, karın ağrısı, alerjik reaksiyon, kaşıntı, üşüme, ateş, vazodilasyon, mide bulantısı, hipertoni, hipestezi, sinirlilik, astım, dispne, akciğer rahatsızlığı, anormal görme, konjonktivit ve dismenore bulunmaktadır.

Yirmi yedi (27) hastanın yirmi altısı (%96,3) 96 haftalık çalışma süresince toplam 94 üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu yaşamıştır (medyan: 3,0; aralık: 1 ila 8; ortalama  $\pm$  SS: 3,6  $\pm$  2,3 enfeksiyonlar). Solunum yolu enfeksiyonlarının yirmi sekizi (%29,8), 96 haftalık çalışmanın ilk 24 haftası boyunca on dokuz (%70,4) hastada meydana gelmiştir ve bu da LUNGZYME'daki enfeksiyon riskinin zamanla değişmediğini göstermiştir. Sonradan yapılan bir analizde, hastalar 96 haftalık çalışma boyunca yılda bir alevlenmeden az bir medyanla 0 ila 8 arasında KOAH alevlenmesi yaşamıştır (medyan: 0,61; ortalama  $\pm$  SS: 0,83  $\pm$  0,87 alevlenme/yıl).

Tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan aminotransferazlardaki (ALT veya AST) yükselmeler (> normalin üst sınırının iki katı), 27 kişiden 3'ünde (%11,1) normalin üst sınırının 3,7 katına kadar tespit edilmiştir. Yükselmeler geçici olup üç ay veya daha kısa sürmüştür. LUNGZYME ile tedavi edilen hiçbir gönüllü, hepatit B'ye karşı aşılınmamış 13 değerlendirilebilir gönüllü dahil, viral hepatit veya hepatit serokonversiyonu belirtisi geliştirmemiştir.

Klinik olarak önemli kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı veya vücut sıcaklığı değişiklikleri, LUNGZYME infüzyonu sırasında meydana gelmemiştir. Ortalama hematoloji ve rutin klinik kimya (ALT dışında) laboratuvar parametreleri, çalışma süresi boyunca çok az değişmiş ve bireysel varyasyonlar klinik olarak anlamlı olmamıştır.

LUNGZYME grubu için 96 haftalık çalışma süresi boyunca ciddi istenmeyen etkiler veya serokonversiyonlar bildirilmemiştir. Hiçbir katılımcı alfa<sub>1</sub>-PI'ye karşı antikor geliştirmemiştir.

## İmmünojenisite

Antikor oluşumunun tespiti, testin duyarlılığına ve özgüllüğüne büyük ölçüde bağlıdır. Ayrıca, bir testte antikor (nötralize edici antikor dahil) pozitifliğinin gözlenen insidansı, test yöntemi, örnek işleme, örnek toplama zamanlaması, eşzamanlı ilaçlar ve altta yatan hastalık gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenlerle, LUNGZYME'a karşı antikorların insidansı ile diğer ürünlere karşı antikorların insidansının karşılaştırılması yanıltıcı olabilir.

LUNGZYME'ın immünojenitesi BAL çalışmasında değerlendirilmiş olup, tedavi edilen hiçbir gönüllüde LUNGZYME'a karşı antikor gelişmemiştir.

### Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi

İstenmeyen etkiler, aşağıda organ sistem sınıfına ve sıklığına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), seyrek ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ) veya çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

| Sistem Organ Sınıfı                                         | Sıklık     | Advers Reaksiyon             |
|-------------------------------------------------------------|------------|------------------------------|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar                             | Yaygın     | Bronşit                      |
|                                                             | Yaygın     | Üst solunum yolu enfeksiyonu |
| Sinir sistemi hastalıkları                                  | Çok yaygın | Baş ağrısı                   |
|                                                             | Yaygın     | Baş dönmesi                  |
|                                                             | Çok yaygın | Letarji                      |
|                                                             | Yaygın     | Somnolans                    |
|                                                             | Yaygın     | İnsomnia                     |
|                                                             | Yaygın     | Sinirlilik                   |
| Göz hastalıkları                                            | Yaygın     | Konjonktivit                 |
|                                                             | Yaygın     | Anormal görme                |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar      | Çok yaygın | Artmış öksürük               |
|                                                             | Yaygın     | Akciğer rahatsızlığı         |
|                                                             | Yaygın     | Dispne                       |
|                                                             | Çok yaygın | Rinore                       |
|                                                             | Çok yaygın | Farenjit                     |
|                                                             | Yaygın     | Astım                        |
| Gastrointestinal hastalıkları                               | Yaygın     | Karın şişliği                |
|                                                             | Yaygın     | Karın ağrısı                 |
|                                                             | Çok yaygın | Mide bulantısı               |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları                         | Yaygın     | Döküntü                      |
|                                                             | Yaygın     | Kaşıntı                      |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları    | Yaygın     | Sırt ağrısı                  |
|                                                             | Çok yaygın | Kas-iskelet rahatsızlığı     |
|                                                             | Yaygın     | Hipertoni                    |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Yaygın     | Göğüs ağrısı                 |
|                                                             | Yaygın     | Pireksi                      |
|                                                             | Yaygın     | Üşüme                        |
|                                                             | Çok yaygın | Damar delinme yeri morluğu   |
|                                                             | Yaygın     | Tinnitus                     |
|                                                             | Yaygın     | Periferik ödem               |
|                                                             | Yaygın     | Vazodilatasyon               |
|                                                             | Yaygın     | Hipestezi                    |
|                                                             | Yaygın     | Dismenore                    |
| Araştırmalar                                                | Yaygın     | Anormal sistolik kan basıncı |
|                                                             | Yaygın     | Solunum hızında artış        |
|                                                             | Yaygın     | Alerjik reaksiyon            |

### Pazarlama sonrası deneyim

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, LUNGZYME'in onay sonrası kullanımı sırasında belirlenmiştir. Bu reaksiyonlar, belirsiz büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak raporlandığı için,

sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün olmamaktadır.

| MedDRA Sistem Organ Sınıfı                                  | İstenmeyen Etki                                                               | Sıklık     |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Vasküler hastalıklar                                        | Kızarma                                                                       | Bilinmiyor |
| Gastrointestinal hastalıkları                               | Kusma, İshal                                                                  | Bilinmiyor |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları                         | Ürtiker                                                                       | Bilinmiyor |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları    | Miyalji                                                                       | Bilinmiyor |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, yorgunluk, halsizlik, asteni, anormal hissetme | Bilinmiyor |

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda güvenlik kanıtlanmamıştır.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı sonuçları bilinmemektedir.

Doz aşımı durumunda, hasta advers reaksiyonların ortaya çıkması açısından yakından gözlemlenmeli ve gerektiğinde destekleyici önlemler alınmalıdır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antifibrinolitikler, proteinaz inhibitörleri.

ATC kodu: B02AB02

#### Etki mekanizması

LUNGZYME uygulaması, alveolar duvarların protein bileşenlerini parçalayabilen ve akciğerde kronik olarak bulunan nötrofil elastaz (NE) gibi serin proteazları inhibe etmeyi amaçlamaktadır. Alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği, düşük serum ve akciğer alfa<sub>1</sub>-PI seviyeleri ile karakterize otozomal, kodominant, kalıtsal bir bozukluktur. Eksikliğin şiddetli formları, sıklıkla yaşamın üçüncü ila dördüncü on yıllarında ortaya çıkan, yavaş ilerleyen, orta ila şiddetli panacinar amfizem ile ilişkilidir. Bununla birlikte, şiddetli alfa<sub>1</sub>-PI eksikliğine sahip bireylerin bilinmeyen bir yüzdesi, yaşamları boyunca klinik olarak belirgin amfizem tanısı almamış veya geliştirmemiş olabilir. Alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan bireylerin alt solunum yolundaki nötrofiller tarafından salınan NE'ye

karşı çok az koruması vardır ve bu, akciğerde proteaz:proteaz inhibitör dengesizliğine yol açar. Bu dengesizlik, akciğer parankimasının bağ dokusu iskeletinin nispeten engelsiz bir şekilde tahrip olmasına yol açar.

Bu bozukluğun çok sayıda fenotipik varyantı bulunmaktadır. PiZZ varyantına sahip bireylerde tipik olarak serum alfa<sub>1</sub>-PI düzeyleri, normal düzeyin ortalama %35'inden daha düşüktür. Pi(null)(null) varyantına sahip bireylerin serumlarında tespit edilemeyen alfa<sub>1</sub>-PI proteini bulunur. Bu düşük serum alfa<sub>1</sub>-PI düzeylerine sahip bireylerde, yani 11 mikromolar'dan daha düşük olanlarda, ömür boyu amfizem geliştirme riski artmıştır. Ayrıca, serum alfa<sub>1</sub>-PI düzeyleri yaklaşık olarak 9 ila 23 mikromolar arasında değişen PiSZ bireylerde, serum alfa<sub>1</sub>-PI düzeyleri 11 mikromolar'ın üzerinde veya altında olsun, amfizem geliştirme riskinin orta derecede arttığı düşünülmektedir. Şiddetli alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan bireylerde amfizemin hızlı gelişme ve ilerleme riski, sigara içenlerde sigara içmeyenler veya sigarayı bırakanlara göre daha yüksektir.

Tüm şiddetli genetik alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği varyantlarına sahip bireylerde amfizem bulunmamaktadır. Alfa<sub>1</sub>-Proteinaz İnhibitörü (İnsan) ile yerine koyma tedavisi, yalnızca klinik olarak belirgin amfizemi olan doğuştan şiddetli alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan hastalarda endikedir.

Fonksiyonel alfa<sub>1</sub>-proteinaz inhibitörü seviyelerini intravenöz infüzyon ile yerine koymak, alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan hastalar için bir tedavi yaklaşımıdır. Ancak, yerine koyma tedavisinin amfizem ilerlemesini etkilemedeki etkililiği randomize, kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir. Amaçlanan teorik hedef, nötrofil elastaz ve proteaz inhibitörleri arasındaki dengesizliği düzelterek alt solunum yoluna koruma sağlamaktır. LUNGZYME ile yerine koyma tedavisinin alt solunum yolunu ilerleyici amfizematöz değişikliklerden gerçekten koruyup korumadığı değerlendirilmemiştir. Tarihsel olarak alfa<sub>1</sub>-PI'nın (antijenik olarak ölçülen) kan serumu seviyelerinin 11 mikromolar üzerinde tutulmasının terapötik olarak ilgili anti-nötrofil elastaz koruması sağladığı öne sürülmüştür, ancak bu kanıtlanmamıştır. Şiddetli alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan bireylerin, normal PiMM bireylerine göre akciğer epitelyal yüzey sıvısında artmış nötrofil ve nötrofil elastaz konsantrasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir ve bazı PiSZ bireylerin alfa<sub>1</sub>-PI'nın 11 mikromolar üzerinde, alfa<sub>1</sub>-PI eksikliğine atfedilen amfizemi geliştirmiştir. Bu gözlemler, yerine koyma tedavisi sırasında alfa<sub>1</sub>-PI'nın uygun terapötik hedef serum seviyesine ilişkin belirsizliği vurgulamaktadır. Önerilen dozda alfa<sub>1</sub>-PI'nın kan seviyelerinin artmasının klinik faydası kanıtlanmamıştır.

LUNGZYME'nin akciğer amfizemi seyrini veya akciğer alevlenmelerinin sıklığını, süresini veya şiddetini etkilemedeki klinik etkililiği randomize kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir.

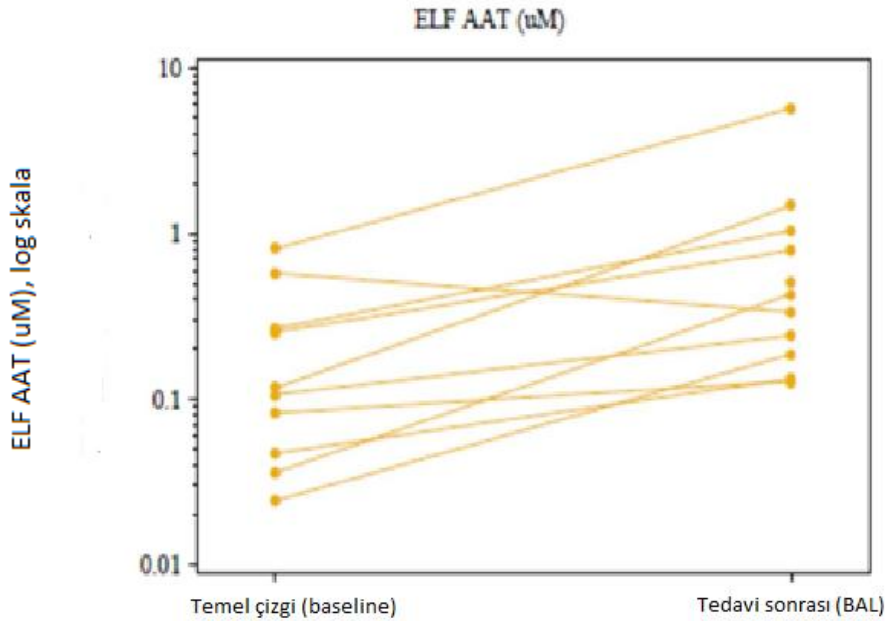
Kronik yerine koyma tedavisi, haftalık dozda 60 mg/kg vücut ağırlığı LUNGZYME ile alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan hastalara uygulandığında, plazma ve epitelyal yüzey sıvısında (ELF) antijenik testle belirlenen eksik protein seviyesini artırır. Normal bireylerin plazma seviyelerinde 20 mikromolar'dan fazla alfa<sub>1</sub>-PI bulunur. Önerilen dozdaki kan ve ELF seviyelerindeki alfa<sub>1</sub>-PI artışının klinik faydası, herhangi bir alfa<sub>1</sub>-PI ürünü için yeterli kapasitede randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmemiştir.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

Bir klinik çalışma (BAL ÇALIŞMASI), doğuştan şiddetli alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan gönüllülerde alfa<sub>1</sub>-PI, ANEC ve alfa<sub>1</sub>-PI: insan nötrofil elastaz (HNE) komplekslerinin ELF seviyeleri üzerindeki etkilerini belirlemek için 60 mg/kg LUNGZYME ile açık etiketli, haftalık

intravenöz yerine koyma tedavisi ile gerçekleştirilmiştir. Toplam 13 gönüllü, 0,2 mL/kg/dk infüzyon hızında bir medyan dozda 63 (aralık: 58 ila 67) mg/kg vücut ağırlığında LUNGZYME'in 8 haftalık infüzyonlarını tamamlamıştır. 13 gönüllüden 12'sinde hem başlangıç hem de tedavi sonrası bronkoalveolar lavaj örnekleri alınmıştır. LUNGZYME yerine koyma tedavisi, medyan başlangıç seviyesi olan 4,0 (aralık: 3,1 ila 6,3) mikromolar'dan medyan tedavi sonrası seviyesi olan 14,6 (aralık: 11,1 ila 18,1) mikromolar'a kadar, ortalama plazma antijenik alfa<sub>1</sub>-PI seviyelerinde anlamlı bir artışa neden olmuştur ( $p<0,0001$ ;  $n=12$ ). Tedavi sonrası plazma alfa<sub>1</sub>-PI değerleri, 12 gönüllünün hepsinde 11 mikromolar'ın üzerinde olmuştur. Medyan plazma fonksiyonel alfa<sub>1</sub>-PI (ANEC) seviyeleri de medyan başlangıç seviyesi olan 2,5 (aralık: 1,6 ila 3,0) mikromolar'dan tedavi sonrası medyan seviyesi olan 11,4 (aralık: 7,8 ila 16,9) mikromolar'a kadar önemli ölçüde artmıştır ( $p<0,0001$ ;  $n=12$ ). ELF'teki antijenik alfa<sub>1</sub>-PI seviyeleri de önemli ölçüde artarken ( $p=0,0195$ ;  $n=10$ ) (Şekil 3), 12 gönüllüden sadece 4'ü, LUNGZYME'in 8 haftalık infüzyonları sonrasında akciğer loblarının herhangi birinde ya da her ikisinde de ölçülebilir ELF ANEC seviyesine sahip olduğu görülmüştür ve bu gönüllüler arasında başlangıçtan itibaren olan fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. ELF analitleri serbest ve toplam insan nötrofil elastazı, alfa<sub>1</sub>-PI:HNE kompleksleri, IL-8 ve TNF alfa'daki değişiklikler ya istatistiksel olarak anlamlı olmamış ya da sınırlı veri nedeniyle analiz edilememiştir.

**Şiddetli konjenital alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan gönüllülerde 8 hafta boyunca LUNGZYME (60 mg/kg/hafta) ile intravenöz tedavi sonrası ELF alfa<sub>1</sub>-PI'daki değişiklikler (AAT)**



**Şekil 2**

LUNGZYME veya herhangi bir alfa<sub>1</sub>-PI ürününün, alfa<sub>1</sub>-PI eksikliğindeki pulmoner amfizemin klinik seyrini etkilemedeki klinik etkililiği yeterli kapasitede randomize, kontrollü klinik çalışmalarda kesin olarak gösterilmemiştir.

## Pediyatrik popölasyon

Veri bulunmamaktadır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

LUNGZYME'in önceki formölasyonunu, konjenital alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği ve amfizemi olan ve önceki altı ay içinde alfa<sub>1</sub>-PI yerine koyma tedavisi almamış 28 hastada ticari olarak mevcut bir alfa<sub>1</sub>-PI (PROLASTIN) preparatı ile karşılaştırmak için bir klinik çalışma (LUNGZYME'a karşı PROLASTIN çalışması) yapılmıştır.

Gönüllüler, 10 ardışık hafta boyunca haftada 60 mg/kg intravenöz olarak ya LUNGZYME ya da PROLASTIN alacak şekilde randomize edilmiştir. İlk 10 haftalık infüzyonlarının ardından, PROLASTIN alan gönüllüler LUNGZYME'a geçirilmiştir ve zaten LUNGZYME alanlar onu almaya devam etmiştir. Tablo 3, denge durumunda (8. ila 11. haftalar arası) infüzyondan önce ölçülen ortalama serum antijenik ve fonksiyonel alfa<sub>1</sub>-PI dip seviyelerini özetlemiştir.

**Tablo 3: LUNGZYME veya PROLASTIN ile intravenöz yerine koyma tedavisi sonrası serum antijenik ve fonksiyonel alfa<sub>1</sub>-PI dip seviyeleri**

|                                   | <b>LUNGZYME</b><br><b>Ortalama ± SS</b><br><b>(Ortalama aralıkları)</b><br><b>(Gönüllü sayısı = 13)</b> | <b>PROLASTIN</b><br><b>Ortalama ± SS</b><br><b>(Ortalama aralıkları)</b><br><b>(Gönüllü sayısı = 13)</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antijenik alfa <sub>1</sub> -PI   | 15,3 ± 2,5<br>(14,7 ila 15,5) mikromolar                                                                | 16,9 ± 2,3<br>(16,2 ila 17,2) mikromolar                                                                 |
| Fonksiyonel alfa <sub>1</sub> -PI | 15,3 ± 2,4<br>(14,8 ila 15,6) mikromolar                                                                | 15,7 ± 2,6<br>(14,4 ila 16,4) mikromolar                                                                 |

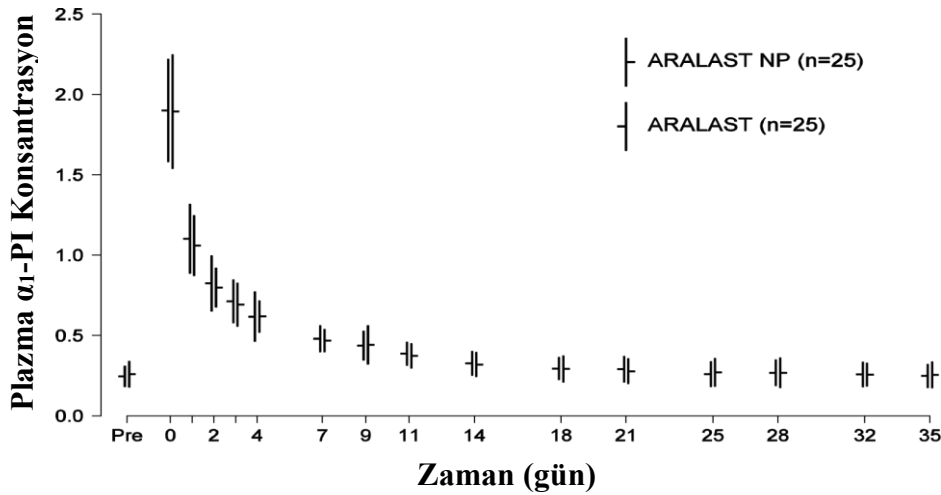
LUNGZYME veya PROLASTIN ile yapılan haftalık yerine koyma tedavisinin ardından, serum alfa<sub>1</sub>-PI seviyelerinde pik ve dip seviyelerde kademeli bir artış gözlenmiş ve birkaç hafta sonra stabilizasyon sağlanmıştır. LUNGZYME'in metabolik yarı ömrü 5,9 gün olmuştur. Serum ANEC dip seviyeleri, tüm gönüllülerde 2. haftaya kadar önemli ölçüde artmış ve 3. haftada, serum ANEC dip seviyeleri, gönüllülerin çoğunluğunda 11 mikromolar'ı aşmıştır. Her iki tedavi grubundaki seviyeler, 3. haftadan 24. haftaya kadar olan süre boyunca, birkaç istisna dışında, bireysel gönüllülerde bu seviyenin üzerinde kalmıştır. Yalnızca LUNGZYME alan on dört katılımcının beşi (%35,7) hem başlangıçta hem de 7. haftada analiz kabul kriterlerini karşılayan BAL'lara sahip olsa da, epitelyal yüzey sıvısındaki (ELF) alfa<sub>1</sub>-PI'nın antijenik seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. ELF'deki ANEC'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmemiştir.

Haftada bir intravenöz olarak uygulanan 60 mg/kg dozunda idame yerine koyma tedavisi ile, LUNGZYME ve PROLASTIN'in hedef serum alfa<sub>1</sub>-PI dip seviyelerini devam ettirme ve ELF'teki alfa<sub>1</sub>-PI'nın antijenik seviyelerini artırma konusunda benzer etkilere sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

LUNGZYME ve LUNGZYME'in önceki formülasyonunun farmakokinetik karşılaştırılabilirliği, şiddetli alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan 25 hastada yapılan randomize, çift kör, çapraz bir çalışmada gösterilmiştir.

LUNGZYME'in ve LUNGZYME'in önceki formülasyonunun farmakokinetik karşılaştırılabilirliği, şiddetli alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan 25 gönüllüde (medyan yaş: 59; yaş aralığı: 20 ila 75) her bir üründen tek infüzyon 60 mg/kg vücut ağırlığı olarak gerçekleştirilen randomize, çift kör, çapraz bir çalışmada gösterilmiştir. Şekil 3, enzim bağlantılı immünosorbent test (ELISA) kullanılarak ölçülen ortalama standart sapma (SD) plazma alfa<sub>1</sub>-PI konsantrasyon-zaman profillerini göstermektedir.

**Konjenital alfa<sub>1</sub>-PI eksikliği olan gönüllülerde tek intravenöz infüzyon ile LUNGZYME ve LUNGZYME'in önceki formülasyonu (60 mg/kg) uygulaması sonrası ortalama (±SS) plazma alfa<sub>1</sub>-PI konsantrasyon-zaman profilleri**



Şekil 3

Dağılım:

25 gönüllüde 60 mg/kg tek doz LUNGZYME ve LUNGZYME önceki formülasyonu uygulaması sonrası plazma antijenik alfa<sub>1</sub>-PI için farmakokinetik parametreler aşağıda özetlenmektedir.

| Farmakokinetik Parametre | LUNGZYME Ortalama (± SS)    | LUNGZYME'in önceki formülasyonu Ortalama (± SS) |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| C <sub>max</sub>         | 1,6 (± 0,3) mg/mL           | 1,7 (± 0,3) mg/mL                               |
| EAA <sub>0-35g/doz</sub> | 0,0837 (± 0,0212) gün*kg/mL | 0,0897 (± 0,0204) gün*kg/mL                     |
| Yarı ömrü                | 4,7 (± 2,7) gün             | 4,8 (± 2,0) gün                                 |

C<sub>max</sub> = İnfüzyonu takiben plazma alfa<sub>1</sub>-PI konsantrasyonundaki maksimum artış; EAA<sub>0-35g/doz</sub> = 0'dan 35 güne kadar olan süre boyunca eğri altındaki alanın doza bölünmesi; Yarı ömür = kompartıman dışı yöntem kullanılarak belirlenen terminal faz yarı ömrü.

Ana farmakokinetik parametre EAA<sub>0-35d/doz</sub> olmuştur. EAA<sub>0-35d/doz</sub> için LUNGZYME ve LUNGZYME'in önceki formülasyonu için geometrik ortalama oran için %90 güven aralığı (%85,8 ile %100,2), bu 2 ürünün farmakokinetik olarak eşdeğer olduğunu göstermiştir.

#### Biyotransformasyon:

Klasik bir biyotransformasyon çalışması yapılmamıştır.

#### Eliminasyon:

LUNGZYME'in yarı ömrü ortalama 4,7 gün olmuştur (bkz. Bölüm 5.2 Dağılım).

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

LUNGZYME'in karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hayvanlar üzerinde uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır. Mutagenез veya fertilite bozulması için LUNGZYME'da in vitro ve in vivo testler yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### Toz

Sodyum klorür

Sodyum di-hidrojen fosfat monohidrat

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

#### Çözücü

Steril enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçimsizlik çalışması yürütülmediğinden, bu tıbbi ürün diğer ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

Zararlı mikrobiyal büyümeye karşı riski azaltmak için LUNGZYME'i rekonstitüye ettikten sonraki üç saat içinde uygulayınız. Kullanılmayan içeriği atınız. Tek kullanımlıktır.

#### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

Orijinal ambalajında ışıktan koruyarak saklayınız.

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

##### Toz flakonu

Dondurarak kurutulmuş etilen tetrafloroetilen (ETFE) kaplı, silikon kaplama yapılmış 20 mm'lik butil kauçuk tıpa ve polipropilen flip-off diskli alüminyum banttıan oluşan 20 mm flip off kapak ile kapatılmış 50 mL'lik borosilikat şeffaf (tip I) cam flakon.

##### Çözücü flakonu

Silikonlanmış 20 mm'lik bromobutil kauçuk tıpa ve açık mavi plastik alüminyum kapaklı 20 mm'lik flip off kapak ile kapatılmış 25 mL'lik şeffaf (tip I) cam flakon.

Her kutuda, bir toz flakonu, bir çözelti flakonu, bir adet steril çift uçlu transfer iğnesi, bir adet steril 20 mikron filtre bulunmaktadır.

#### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğeri özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliğeri” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğeri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Takeda İlaç Sağık Sanayi Tic. Ltd. şti., Levent-şişli/İstanbul

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2025/144

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-