KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROLASTIN®-C LIQUID 1000 mg/20 mL I.V. infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 mL'nin içeriği:

Etkin madde:
Alfa$_1$-Proteinaz İnhibitörü (İnsan) 50 mg

Yardımcı maddeler:
Sodyum dihidrojen fosfat 2,76 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için steril çözelti içeren flakon

PROLASTIN-C LIQUID, berrak veya hafif opalesan, renksiz veya açık sarı veya açık yeşil veya açık kahverengi çözeltidir. PROLASTIN-C LIQUID, birleştirilmiş insan plazmasından polietilen glikol (PEG) çöktürmesi, anyon değişim kromatografisi ve katyon değişim kromatografisi yöntemleri ile saflaştırma kullanılarak PROLASTIN®-C prosesi modifikasyonları üzerinden elde edilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PROLASTIN-C LIQUID, şiddetli kalıtsal Alfa$_1$-PI eksikliğine (alfa$_1$-antitripsin eksikliği) bağlı amfizem klinik kanıtı olan yetişkinlerde kronik destek ve idame tedavisi için belirtilen bir Alfa$_1$-Proteinaz İnhibitörüdür (İnsan) (Alfa$_1$-PI).

Kullanım Kısıtlamaları

PROLASTIN-C LIQUID de dahil olmak üzere herhangi bir Alfa$_1$-PI ile destek tedavisinin, pulmoner atakları ve Alfa$_1$-PI eksikliğinde amfizemin ilerlemesi üzerindeki etkisi, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda kesin olarak gösterilmemiştir. PROLASTIN-C LIQUID ile kronik destek veya idame tedavisinin uzun vadeli etkilerini gösteren klinik veriler mevcut

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

değildir. PROLASTIN-C LIQUID, şiddetli Alfa$_1$-PI eksikliğinin saptanmadığı hastalarda akciğer hastalığının tedavisi için endike değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Sadece intravenöz kullanım için

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

- Önerilen PROLASTIN-C LIQUID dozu haftada bir kez intravenöz olarak uygulanan 60 mg/kg vücut ağırlığıdır.
- Etkililik sonlanma noktalarının kullanıldığı doz aralığı çalışmaları herhangi bir alfa$_1$-proteinaz inhibitörü ile gerçekleştirilmemiştir.

Uygulama Yöntemi

Hazırlama ve Kullanım

1. Açılmamış PROLASTIN-C LIQUID'in uygulamadan önce oda sıcaklığına gelmesini bekleyiniz.

2. Plastik kapağı flakondan çıkarınız.

3. Açıkta kalan tıpa yüzeyine alkol sürünüz ve kurumasını bekleyiniz.

4. Birleştirmeden önce PROLASTIN-C LIQUID'i partikül madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak inceleyiniz. Ürün birkaç protein parçacığı içerebilir. Çözelti, berrak veya hafif opalesan, renksiz veya açık sarı veya açık yeşil veya açık kahverengi bir çözeltidir. Ürünün rengi değişmişse veya bulanıksa kullanmayınız.

5. Aseptik teknik kullanılarak amaçlanan mg/kg vücut ağırlığı dozunu elde etmek için birkaç flakondan PROLASTIN-C LIQUID'i boş, steril bir intravenöz çözelti kabında birleştiriniz.

6. Birleştirilmiş çözeltiyi üç saat içinde uygulama için oda sıcaklığında tutunuz.

7. Kullanılmayan kısmı atınız.

Uygulama

Parenteral müstahzarlar uygulama öncesinde, çözelti ve kabın uygun olduğu durumlarda partikül madde ve renk değişimi açısından görsel olarak kontrol edilir. Üründe az sayıda protein partikülü bulunabilir. Rengi değişir ya da bulanıklaşırsa kullanmayınız.

Uygulama sırasında çözelti 5 ila 15 mikronluk uygun bir filtresi (temin edilmemiştir) bulunan intravenöz uygulama seti kullanılarak filtrelenir.

PROLASTIN-C LIQUID, hastanın yanıtı ve rahatlığına göre 0,08 mL/kg/dak hızla intravenöz yoldan uygulanır. Önerilen 60 mg/kg dozajın uygulanması yaklaşık 15 dakika sürer.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

PROLASTIN-C LIQUID diğer maddeler veya seyreltici çözeltiler ile karıştırmadan ayrı olarak uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği
Veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon
Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon
PROLASTIN-C LIQUID üzerinde yapılan klinik çalışmalardaki 65 yaş ve üzeri gönüllü sayısı genç gönüllülerden farklı yanıt verip vermediklerinin belirlenmesine yetecek düzeyde değildir. Tüm hastalarda olduğu gibi, yaşlı hastalar için doz uygulaması hastaların genel durumuna göre ayarlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

PROLASTİN-C LIQUID etkin maddeye veya yardımcı maddelerden birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir.

PROLASTIN-C, ciddi aşırı duyarlılık riski nedeniyle, IgA'ya karşı antikorlara (anti-IgA antikoru) sahip, IgA yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs Güvenliği

PROLASTIN-C LIQUID, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacobs(v-CJD) gibi çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyöz ajanlar içerebilirler. PROLASTIN-C LIQUID'de Varyant Creutzfeldt-Jacobs hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimum iken, klasik Creutzfeldt-Jacobs hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenememektedir. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Reçete edenler, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk

ve faydalarını tartışmalıdır.

Ayrıca;

PROLASTIN-C LIQUID kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşıların (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hastaların PROLASTIN-C LIQUID her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

Anafilaksi dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarının semptomları dikkatlice gözlemlenmelidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirti ve semptomları arasında kaşıntı; yaygın ürtiker; kızarma; şişmiş dudaklar, dil veya küçük dil; hırıltılı solunum; göğüste sıkışma; dispne; hipotansiyon ve senkop yer alabilir. Semptomların ortaya çıkması halinde infüzyon derhal durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Herhangi bir akut anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonun tedavisi için epinefrin ve diğer uygun tedaviyi hazır bulundurun.

PROLASTIN-C LIQUID eser miktarda IgA içerebilir. IgA'ya karşı antikor geliştirdiği bilinen ve seçici veya şiddetli IgA yetmezliği olan hastalarda, potansiyel olarak şiddetli aşırı duyarlılık ve anaflaktik reaksiyon geliştirme riski daha yüksektir.

Bu tıbbi ürünün 20 mL'si, flakon başına yaklaşık 9,2 mg (0,4 mmol) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

<u>İzlenebilirlik</u>
PROLASTIN-C LIQUID hastaya uygulandığında, hasta ile ürünün lot numarası arasında bağlantı kurmak üzere ürün adı ve lot numarasının kaydedilmesi önerilmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PROLASTIN-C LIQUID'in diğer maddeler ve seyrelticiler ile karıştırılmadan tek başına uygulanması gerekmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

<u>Pediyatrik popülasyon</u>
Pediyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

<u>Geriyatrik popülasyon</u>
Geriyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda PROLASTIN-C LIQUID kullanımı ile ilgili herhangi bir veri yoktur. İnsan fetüslerine yönelik olası riskleri bilinmediğinden, PROLASTIN-C LIQUID çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkili bir kontrasepsiyon yöntemi ile beraber kullanılmalıdır. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığında doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

Hamilelik
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda PROLASTIN-C LIQUID kullanımı ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar hamilelik, embriyonal /fetal gelişim, doğum, doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Hastaların ilaçtan elde edecekleri fayda/risk oranına göre uygulanmalıdır. PROLASTIN-C LIQUID gerekli olmadıkça (sadece açık ve net bir şekilde ihtiyaç duyulması halinde hamile bir kadına verilmesi gerekmektedir) hamilelik döneminde kullanılmamalıdır.

PROLASTIN-C LIQUID'in hamile bir kadına uygulandığında fetusa zarar verip vermeyeceği bilinmiyor. PROLASTIN-C LIQUID hamile bir kadına ancak açıkça ihtiyaç duyulduğu takdirde verilmelidir. ABD genel popülasyonunda, klinik olarak tanınan gebeliklerde majör doğum kusuru ve düşükle ilgili tahmini arka plan riski sırasıyla %2-4 ve %15-20'dir.

Laktasyon
PROLASTIN-C LIQUID'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Pek çok ilaç insan sütüne geçtiğinden, emziren kadınlara PROLASTIN-C LIQUID verileceğinde dikkatli olunmalıdır.

Emzirmenin gelişimsel ve sağlık yararları, annenin PROLASTIN-C LIQUID'e yönelik klinik ihtiyacı ve PROLASTIN-C LIQUID'in veya altta yatan anne durumunun anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki olası olumsuz etkileriyle birlikte dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
PROLASTIN-C LIQUID'in üreme yeteneği ve fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

PROLASTİN-C LIQUID'in hamile bir kadına uygulandığında fetusa zarar verip vermeyeceği veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PROLASTIN-C LIQUID araç ya da makine kullanımı üzerinde etkili değildir veya etkisi çok düşüktür. Ancak PROLASTIN-C LIQUID'in olumsuz etkileri arasında araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek baş dönmesi yer alır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
Alpha1-PI tedavisi, ateş, grip benzeri semptomlar, dispne, ürtiker ve bulantı gibi bilinen reaksiyonlarla sonuçlanabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Bununla birlikte, hasta önceki uygulamaya karşı hiçbir aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyon göstermemiş olsa bile, herhangi bir protein tedavisinde olduğu gibi yaygın olmayan veya nadir immünolojik reaksiyonlar meydana gelebilir. Bu, ürtiker veya dispne gibi alerjik reaksiyonları, çok nadiren anafilaksiyi içerebilir (bkz. bölüm 4.4).

Olası immünolojik kaynaklı semptomlar, hastalara yeniden tedavi uygulanmadan önce değerlendirilmelidir.

Advers reaksiyonların tablo şeklindeki listesi
Aşağıda sunulan tablo MedDRA sistem organ sınıflandırmasına (SOC ve Tercih Edilen Terim Düzeyi) uygundur.

Sıklık kategorileri aşağıdaki ölçeğe göre değerlendirilmiştir:

- çok yaygın (≥1/10)
- yaygın (≥1/100 ila <1/10)
- yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)
- seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000)
- çok seyrek (<1/10.000)
- bilinmiyor (mevcut verilerden hesaplanamıyor)

Toplam 252 infüzyon ile ürüne maruz kalan 32 gönüllü ile yapılan bir klinik çalışmada, PROLASTIN-C LIQUID ile tedavi sırasında advers reaksiyonlar gözlenmiştir.

MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	**Advers reaksiyon PT**	**Gönüllü bazında sıklık**	**İnfüzyon bazında sıklık**
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk	Yaygın	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Yaygın	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yorgunluk	Yaygın	Yaygın olmayan
Araştırmalar	Trombosit sayısında azalma	Yaygın	Yaygın olmayan
Yaralanma, zehirlenme ve girişimsel komplikasyonlar	Kontüzyon	Yaygın	Yaygın olmayan

Kaynak: PROLASTIN®-C Liyofilize karşısında PROLASTIN-C LIQUID arasındaki randomize çift kör karşılaştırma denemesi (GTI1402)

Pazarlama sonrası deneyim
Advers reaksiyonların pazarlama sonrası bildirimi isteğe bağlı olduğundan ve boyutu belirsiz bir popülasyona ait olduğundan, bu reaksiyonların sıklığını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ürün maruziyetiyle nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

PROLASTIN-C LIQUID tedavisi sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler gözlenmiştir:

MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	**Advers reaksiyon**	**Hasta bazında sıklık**	**İnfüzyon bazında sıklık**
Sinir sistemi bozuklukları	Baş dönmesi, Baş ağrısı.	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Solunum sistemi, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı, Diyare	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Deri ve subkutan doku bozuklukları	Deride döküntü, Prürit	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama yeri rahatsızlıkları	Üşüme, Yorgunluk, Halsizlik, Grip benzeri hastalık	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Viral güvenlilik hakkında bilgi için bkz bölüm 4.4.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Tıbbi ürünün ruhsatlandırılmasının ardından şüpheli yan etkilerin bildirilmesi önemlidir. Bu, tıbbi ürününün fayda/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine imkan tanımaktadır. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri istenmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 3599).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

PROLASTIN-C LIQUID'in, önerilen dozu dışında kullanımı önerilmediğinden doz aşımı değerlendirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proteinaz inhibitörleri

ATC kodu: B02AB02

Etki mekanizması
Alfa$_1$-PI eksikliği, düşük serum ve akciğer Alfa$_1$-PI düzeyleri ile karakterize olan bir otozomal, ko-dominant, herediter bozukluktur. Sigara içmek, alfa$_1$-proteinaz inhibitör eksikliği olan hastalarda amfizem gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Amfizem, daha şiddetli genetik Alfa$_1$-PI eksiklik varyantları olan hastaların tümü olmasa da birçoğunu etkilediğinden, Alfa$_1$-PI (İnsan) ile takviye tedavisi yalnızca klinik olarak belirgin amfizemi olan şiddetli Alfa$_1$-PI eksikliğinden muzdarip hastalarda endikedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Sadece bazı Alfa$_1$-PI alelleri, klinik olarak belirgin Alfa$_1$-PI eksikliği ile ilişkilendirilmektedir Ciddi derecede eksikliği olan tüm hastaların yaklaşık %95'i, PiZ aleli için homozigottur. PiZZ varyantı olan bireylerde, tipik olarak, ortalama normal düzeyin 35'inden az serum Alfa$_1$-PI düzeyleri mevcuttur. Pi (null)(null) varyantı olan bireylerin serumlarında, tespit edilemeyen Alfa$_1$-PI proteini bulunmaktadır. Bu düşük, yani 11 µM'den az Alfa$_1$-PI düzeyine sahip kişilerde, hayatları boyunca amfizem gelişme riski belirgin bir şekilde artmaktadır. Buna ek olarak, serum Alfa$_1$-PI düzeyleri yaklaşık 9 ila 23 µM arasında değişen PiSZ bireylerde, serum Alfa$_1$-PI düzeylerinin 11 µM'den düşük ya da yüksek olmasına bakılmaksızın amfizem gelişme riski oldukça yüksektir.

İntravenöz infüzyonla fonksiyonel proteaz inhibitör düzeylerinin yükseltilmesi, AAT eksikliği bulunan hastaların tedavisinde uygulanan bir yaklaşımdır. Amaçlanan teorik hedef nötrofil elastaz ve proteaz inhibitörleri arasındaki dengesizliği düzelterek alt solunum yolunun korunmasıdır. Bir Alfa$_1$-PI ürünü ile takviye tedavisinin alt solunum yolunu progresif amfizematöz değişikliklerden koruyup korumayacağı yeterince güce sahip, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir. Geçmişten bu yana kan serum Alfa$_1$-PI düzeylerinin (antijenik olarak ölçülen) 11 µM'nin üstünde tutulmasının terapötik olarak anlamlı anti-nötrofil elastaz koruması sağladığı iddia edilmiş olsa da, bu iddia henüz kanıtlanmamıştır. Ciddi Alfa$_1$-PI eksikliği olan bireylerin, normal PiMM bireylere kıyasla akciğer epitel zarı sıvısında artan nötrofil ve nötrofil elastaz konsantrasyonlarına sahip olduğu ve Alfa$_1$-PI düzeyi >11 µM olan bazı PiSZ bireylerin Alfa$_1$-PI eksikiğine bağlı amfizemi olduğu gösterilmiştir. Bu gözlemler, takviye tedavisi sırasında uygun terapötik hedef serum Alfa$_1$-PI düzeyleri hakkındaki belirsizliğin altını çizmektedir.

Amfizem patogenezinin, "proteaz-antiproteaz dengesizliği" modelinde de açıklandığı gibi geliştiği anlaşılmaktadır. Alfa1-PI'nin, alt solunum yolunda nötrofil elastazı (NE) inhibe eden primer antiproteaz olduğu bilinmektedir. Normal sağlıklı bireyler aktive nötrofiller tarafından üretilen NE kontrolü için yeterli Alfa$_1$-PI üretmekte ve dolayısıyla NE tarafından akciğer dokusunun uygun olmayan proteolizi önlenmektedir. Solunum enfeksiyonu ve sigara içmek gibi akciğerde nötrofil birikimini ve aktivasyonunu artıran koşullar, nihayetinde NE düzeylerini artıracaktır. Bununla birlikte, endojen Alfa$_1$-PI düzeyleri oldukça eksik olan bireyler, uygun antiproteaz savunması sağlayamaz ve buna ek olarak, akciğer epitel zarı sıvısında artan nötrofil ve NE konsantrasyonlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Bu faktörlerden dolayı, endojen Alfa$_1$-PI eksikliği olan bireylerin çoğu (ancak hepsi değil) kronik akciğer hastalığına neden olacak şekilde alveolar duvarların daha hızlı proteolizine maruz kalmaktadır. PROLASTIN-C LIQUID, şiddetli Alfa$_1$-PI eksikliği ve amfizemi olan hastalarda Alfa$_1$-PI takviye tedavisi olarak görev yapmakta ve serum ile akciğer epitel zar sıvısındaki Alfa$_1$-PI düzeylerini artırıp korumaktadır.

<u>Farmakodinamik etkiler</u>
Haftada bir kez 60 mg/kg v.a. dozunda uygulanan öncül PROLASTIN® ürünü ile yapılan kronik takviye tedavisi, PROLASTIN tedavisine başlamadan önce ölçülen düzeylere kıyasla, akciğerlerin alt solunum yolunda epitel zar sıvısındaki Alfa$_1$-PI düzeyleri ve fonksiyonel anti-nötrofil elastaz kapasitesini anlamlı şekilde artırmıştır. Ancak, önerilen dozda artan düzeylerin klinik yararı herhangi bir Alfa$_1$-PI ürünü ile yapılan yeteri kadar güçlü, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir.

PROLASTIN-C LIQUID antijenik ve fonksiyonel (anti-nötrofil elastaz kapasitesi, ANEC) serum seviyelerini artırmaktadır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Farmakokinetik (FK) çalışması, PROLASTIN-C LIQUID ile PROLASTIN-C'yi (Alfa-Proteinaz İnhibitörü [İnsan]) karşılaştıran randomize, çift kör, çapraz geçişli bir çalışmadır ve ciddi $Alfa_1$-PI eksikliği olan 44 ila 71 yaşları arasındaki 32 yetişkin gönüllü üzerinde yürütülmüştür. Gönüllülerin on sekizi erkek, 14 gönüllü kadındı. On altı gönüllü tedavi sekanslarının her birine randomize edilmiştir. Bir gönüllü dışında tümü PiZZ genotipine sahipti ve geri kalan gönüllü PiSZ idi. Yirmi sekiz gönüllü, daha önce $Alfa_1$-PI güçlendirme tedavisi görmüş ve 4 gönüllü, $Alfa_1$-PI güçlendirme tedavisi görmemiştir. Çalışma gönüllüleri, ilk 8 haftalık tedavi dönemi boyunca, intravenöz infüzyon yoluyla haftada bir 60 mg/kg vücut ağırlığı dozunda fonksiyonel PROLASTIN-C LIQUID veya PROLASTIN-C'ye randomize edilmişlerdi. İlk 8 haftalık tedavi dönemindeki en son dozdan sonra gönüllülerden, FK analizi için seri olarak kan numuneleri alınmış ve daha sonra, ikinci 8 haftalık tedavi dönemi için alternatif tedaviye çapraz geçiş yapılmıştır. İkinci 8 haftalık tedavi dönemindeki son tedavinin ardından gönüllülerden, FK analizi için seri olarak kan numunesi alınmıştır. Ayrıca, infüzyon öncesinde, 6.,7., 8. ve 9. Haftada ve infüzyon öncesinde 14.,15., 16. Ve 17. haftada, en düşük düzeyler için kan numuneleri alınmıştır. Endojen $Alfa_1$-PI seviyelerini düzeltmek için 20. Haftada (son dozdan 4 hafta sonra) son bir FK örneği alınmıştır.

Temel farmakokinetik parametre, PROLASTIN-C LIQUID veya PROLASTIN-C ile 8 haftalık tedavinin ardından antijenik miktar tayinine göre serum $Alfa_1$-PI konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alandı ($EAA_{0\text{-}7gün}$). PROLASTIN-C LIQUID ve PROLASTIN-C'ye ilişkin $EAA_{0\text{-}7gün}$ oranı için %90 güven aralığı (1,03-1,08), 2 ürünün biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir yani aralığın tamamı 0,80-1,25 aralığı içerisindedir. Fonksiyonel miktar tayini ile serum eşdeğer $Alfa_1$-PI konsantrasyonunun $EAA_{0\text{-}7gün}$ ve antijenik ve fonksiyonel miktar tayinleri ile C_{maks}, Tablo 1'de gösterildiği gibi PROLASTIN-C LIQUID ve PROLASTIN-C için benzer sonuçlar vermiştir.

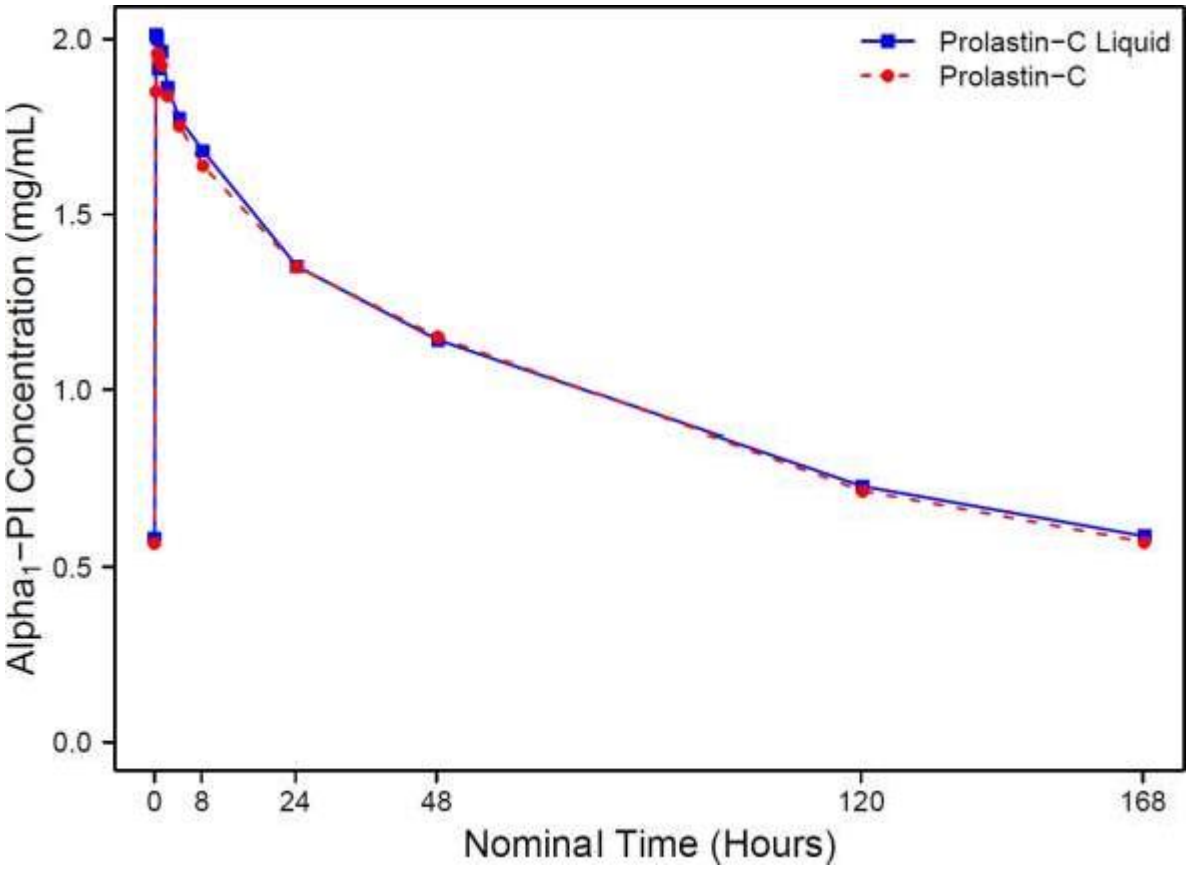
Tablo 1: Kararlı Durumdaki Farmakokinetik Parametrelerin İstatistiksel Analiz Sonuçları (FK Popülasyonu)

	$EAA_{0\text{-}7\ gün}$(mg*saat/mL)					
	Antijenik İçerik			Fonksiyonel Aktivite		
Tedavi	Geometrik LSM	Geometrik LSM Oranı	Geometrik LSM Oranının %90 GA	Geometrik LSM	Geometrik LSM Oranı	Geometrik LSM Oranının %90 GA
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		
Tedavi	Cmaks (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		

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Antijenik içerik için yarı ömü ($t_{1/2}$), özellikle PROLASTIN-C karşısında PROLASTIN-C LIQUID için sırasıyla 164,10 saat karşısında 156,39 saat ile benzerdi. PROLASTIN-C karşısında PROLASTIN-C LIQUID için fonksiyonel aktivite ile değerlendirildiğinde de benzer yarı ömür gözlenmiştir (sırasıyla 126,82 saat karşısında 126,57 saat).

Şekil 1, PROLASTIN-C LIQUID ve PROLASTIN-C'nin intravenöz uygulamasından sonra Alfa$_1$-PI'nın serum eşdeğer konsantrasyonuna (fonksiyonel aktivite) karşı zaman eğrilerini göstermektedir.



Şekil 1: PROLASTIN-C LIQUID ve PROLASTIN-C Tedavisinin Ardından Zaman Eğrileri karşısında Ortalama Serum-eşdeğer Alfa$_1$-P1 Konsantrasyonu (fonksiyonel aktivite)

Bir antijenik içerik testi kullanılarak FK çalışması sırasında kararlı durumda ölçülen en düşük serum seviyeleri, PROLASTIN-C LIQUID'in ortalama 17,7 µM en düşük değer ile sonuçlandığını ve PROLASTIN-C'nin 16,9 µM ortalama en düşük değer ile sonuçlandığını göstermiştir.

PROLASTIN-C'yi PROLASTIN ile karşılaştıran randomize, çift kör, çapraz farmakokinetik (FK) çalışma, ciddi Alfa$_1$-PI eksikliği olan 40 ila 72 yaşları arasındaki 24 yetişkin gönüllü üzerinde gerçekleştirilmiştir. Gönüllülerin onu erkek, 14 gönüllü kadındı. Bir gönüllü dışında tümü PiZZ genotipine sahipti ve geri kalan gönüllü PiSZ idi. Gönüllülerin tümü en az 1 ay boyunca PROLASTIN ile önceden Alfa$_1$-PI tedavisi görmüştür. Çalışmanın çift kör kısmı, yukarıda açıklanan PROLASTIN-C LQUID ile PROLASTIN-C'yi karşılaştıran randomize, çift kör, çapraz FK çalışmasıyla aynı şekilde tasarlanmıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Seruma eşdeğer fonksiyonel aktivite çalışmalarını esas alan plazmadaki Alfa$_1$-PI farmakokinetik parametreleri, Tablo 2'de gösterildiği gibi PROLASTIN-C tedavisi ile PROLASTIN tedavisi arasında benzerlik göstermiştir.

Tablo 2: Plazma içindeki Alfa$_1$-PI'nin Farmakokinetik Parametreleri

Tedavi	$EAA_{0-7\ gün}$ (saat*mg/mL) Ortalama (%CV)	C_{maks} (mg/mL) Ortalama (%CV)	$t_{1/2}$ (saat) Ortalama (%CV)
PROLASTIN-C (n=22 veya 23)	155,9 (%17)	1,797 (%10)	146,3 (%16)
PROLASTIN (n=22 veya 23)	152,4 (%16)	1,848 (%15)	139,3 (%18)

Temel farmakokinetik parametre, PROLASTIN-C veya PROLASTIN ile 8 haftalık tedavinin ardından antijenik miktar tayinine göre serum Alfa$_1$-PI konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alandı ($EAA_{0-7gün}$). PROLASTIN-C LIQUID ve PROLASTIN-C'ye ait $EAA_{0-7gün}$ oranı için %90 güven aralığı (0,97-1,09), 2 ürünün biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir yani aralığın tamamı 0,80-1,25 aralığı içerisindedir.

Bir antijenik içerik miktar tayini yoluyla çapraz FK çalışması sırasında ölçülen serum eşdeğeri en düşük seviyeler, PROLASTIN-C tedavisinin ortalama 16,9 ± 2,3 µM en düşük değer ile sonuçlandığını ve PROLASTIN'in ortalama 16,7 ± 2,7 µM en düşük değer ile sonuçlandığını göstermiştir. Fonksiyonel aktivite miktar tayini kullanıldığında, PROLASTIN- C ortalama 11,8 ± 2,2 µM en düşük değer ve PROLASTIN ortalama 11,0 ± 2,2 µM en düşük değer ile sonuçlanmıştır.

Emilim

PROLASTIN-C LIQUID intravenöz yoldan kullanıldığından emilim verileri mevcut değildir.

Dağılım

PROLASTIN-C LIQUID'in farmakokinetik özellikleri 32 hastadan oluşan çapraz geçiş çalışmasında incelenmiştir. Yaklaşık 20 dakikalık bir intravenöz PROLASTIN-C LIQUID infüzyonundan sonra, infüzyonun başlamasının ardından 0,52 saatte (medyan t_{maks}) maksimum plazma Alfa$_1$-PI konsantrasyonları görülmüştür. C_{max}'a ulaşıldığında (2,08 mg/mL (CV% = 14), plazma Alfa$_1$-PI konsantrasyonları çoklu üslü olarak azalmıştı ve ortalama terminal yarı ömrü 127 saatti (%CV = 21).

Haftada bir kez 60 mg/kg v.a. dozunda uygulanan öncül PROLASTIN® ürünü ile yapılan kronik takviye tedavisi, PROLASTIN tedavisine başlamadan önce ölçülen düzeylere kıyasla, akciğerlerin alt solunum yolunda epitel zar sıvısındaki Alfa$_1$-PI düzeyleri ve fonksiyonel anti-nötrofil elastaz kapasitesini anlamlı şekilde artırmıştır. Ancak, önerilen dozda artan düzeylerin klinik yararı herhangi bir Alfa$_1$-PI ürünü ile yapılan yeteri kadar güçlü, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Biyotransformasyon
PROLASTIN-C LIQUID'in etkin maddesi olan Alfa$_1$-Proteinaz İnhibitörü (İnsan) bir protein olduğundan, endojen proteinlere benzer şekilde peptidlere ve aminoasitlere bozunması beklenir. Geleneksel metabolizma çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Eliminasyon
PROLASTIN-C LIQUID'in eliminasyonuna ilişkin kesin yol bilinmemektedir, proteolitik enzimlerle metabolize olması muhtemeldir. 32 hasta üzerindeki bir farmakokinetik çalışmada PROLASTIN-C LIQUID'in ($t_{1/2}$) ortalama terminal yarı ömrünün 127 saat olduğu görülmüştür (%CV=21).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durumlar:
PROLASTIN-C LIQUID'in farmakokinetiğinin doğrusallığı veya doğrusal olmaması araştırılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

PROLASTIN-C LIQUID'in etkin maddesi alfa$_1$-proteinaz inhibitörü, insan plazmasından elde edilmektedir ve endojen plazma bileşeni gibi davranmaktadır. PROLASTIN-C LIQUID'in ardışık beş gün boyunca tavşanlara uygulanması da dahil olmak üzere tekli dozunun çeşitli türlere uygulanması sonucunda hiçbir toksik etki gözlemlenmemiştir. Tekrarlanan dozlar (kronik toksisite, kanserojenlik, üreme toksisitesi) ile başka klinik öncesi çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Heterolog insan proteinlerinin uygulanması sonucunda antikorların oluşacağı tahmin edildiğinden bu çalışmalar konvansiyonel hayvan modelleri üzerinde uygulanamaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-alanin
Sodyum dihidrojen fosfat
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

PROLASTIN-C LIQUID'in diğer tıbbi ürünler ve seyrelticiler ile karıştırılmadan tek başına uygulanması gerekmektedir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel önlemler

PROLASTIN-C LIQUID'i çocukların göremeyeceği ve ulaşamayacağı yerde ve orijinal ambalajında saklayınız.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

- Etiketi üzerinde son kullanma tarihi ile belirtilen süre boyunca 2°C ila 8°C arasında buzdolabında saklayın.
- Ürün 25°C'yi geçmeyen oda sıcaklıklarında bir aya kadar saklanabilir, bu sürenin sonunda ürün kullanılmalı veya hemen atılmalıdır.
- Dondurmayınız.
- Kullanılmayan kısmını atınız.
- Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PROLASTIN-C LIQUID, plastik kapaklı, alüminyum contalı, klorobutil gri kauçuk tıpalı ve sağlamlığını garanti eden shrink bantlı Tip I cam flakon içerisinde temin edilir.

Ambalaj bileşenleri doğal kauçuk lateks içermemektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel yöntemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir-İstanbul
Tel: 0 216 4,284,029
Faks: 0 216 4,284,086

8. RUHSAT NUMARASI

2025/143

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.03.2025

Ruhsat yenileme:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83ak1UYnUyQ3NRQ3NRRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys