



3054803

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE****PARTE I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

GRIFOLS BRASIL LTDA.

PROLASTIN®-C (Inibidor de Alfa<sub>1</sub>-Proteinase [Humana])

Pó Liofilizado para Solução para Injeção Intravenosa

**Formas farmacêuticas e apresentações:**

PROLASTIN-C está disponível como pó liofilizado em um frasco de uso único de aproximadamente 1000 mg. Reconstituir com Água Estéril para Injeção, USP, fornecida em um frasco separado de 20 mL. A quantidade real de Alfa<sub>1</sub>-PI funcionalmente ativo em miligramas é impressa no rótulo e na embalagem do frasco.

**Composição:**

- Princípio ativo:	
Alfa-1-Antitripsina	1 g
- Excipientes:	
Cloreto de Sódio	2 mmol
Fosfato de Sódio Monobásico	0,4 mmol
- Diluente:	
Água para injeção, USP	20 mL

Produzido a partir de plasma humano.

**Administração:**

- Intravenosa

USO ADULTO

Pó liofilizado para solução para injeção intravenosa

**PARTE II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

PROLASTIN-C é um Inibidor de Alfa<sub>1</sub>-Proteinase (Humana) (Alfa<sub>1</sub>-PI) indicado para terapia de aumento e manutenção crônica em adultos com evidências clínicas de enfisema devido à deficiência hereditária grave de Alfa<sub>1</sub>-PI (deficiência de alfa<sub>1</sub>-antitripsina).

**Limitações de Uso:**

- O efeito da terapia de aumento com qualquer Alfa<sub>1</sub>-PI, incluindo PROLASTIN-C, sobre exacerbações pulmonares e a progressão de enfisema na deficiência de Alfa<sub>1</sub>-PI não foi demonstrado de maneira conclusiva em ensaios clínicos randomizados e controlados.
- Dados clínicos demonstrando os efeitos de longo prazo da terapia de aumento crônico ou de manutenção com PROLASTIN-C não estão disponíveis.
- PROLASTIN-C não é indicado como terapia para doenças pulmonares em pacientes cuja deficiência grave de Alfa<sub>1</sub>-PI não tenha sido estabelecida.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia clínica de PROLASTIN-C em influenciar o curso do enfisema pulmonar ou exacerbações pulmonares não foi demonstrada em ensaios clínicos com a força adequada, randomizados e controlados.

PROLASTIN-C aumenta os níveis séricos antigênicos e funcionais (capacidade anti-elastase neutrófila, ANEC) e os níveis de fluido epitelial antigênico de Alfa<sub>1</sub>-PI.

No total, 23 indivíduos com a variante PiZZ e enfisema documentados foram estudados em um ensaio clínico de braço único e rótulo aberto com PROLASTIN® (Inibidor de Alfa<sub>1</sub>-Proteinase [Humana]), o produto antecessor. Dezenove indivíduos receberam PROLASTIN, 60 mg/kg, uma vez por

semana por até 26 semanas (média de 24 semanas). Níveis de Alfa<sub>1</sub>-PI no sangue foram mantidos acima de 11 µM. Estudos de lavagem bronco alveolar demonstraram níveis elevados estatisticamente significativos de Alfa<sub>1</sub>-PI e ANEC funcional no fluido epitelial do trato respiratório inferior do pulmão, em comparação com os níveis anteriores à dosagem.

No total, 62 indivíduos foram estudados em 2 ensaios clínicos. Além do estudo farmacocinético cruzado [Ver Características Farmacológicas (3)], um estudo multicêntrico de braço único e rótulo aberto de segurança foi conduzido para avaliar a segurança e a tolerabilidade de PROLASTIN-C. Neste estudo, 38 indivíduos foram tratados com infusões intravenosas semanais de 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN-C por 20 semanas. Metade dos indivíduos eram novatos a aumento de Alfa<sub>1</sub>-PI antes de entrar no estudo e a outra metade recebia aumento com PROLASTIN antes de entrar no estudo. Um diagnóstico de deficiência de Alfa<sub>1</sub>-PI grave foi confirmado pela demonstração do genótipo PiZZ em 32 dos 38 (84,2%) dos indivíduos e 6 dos 38 (15,8%) indivíduos apresentaram outros alelos que reconhecidamente resultam em deficiência grave de Alfa<sub>1</sub>-PI. Estes grupos foram distribuídos de modo equilibrado entre as coortes novatas e não novatas.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****3.1 Mecanismo de ação**

A deficiência de Alfa<sub>1</sub>-PI é um distúrbio autossômico, codominante e hereditário caracterizado por baixos níveis séricos e pulmonares de Alfa<sub>1</sub>-PI. O tabagismo é um fator de risco importante para o desenvolvimento de enfisema em pacientes com deficiência de Alfa<sub>1</sub>-PI. Uma vez que o enfisema afeta muitos, mas não todos os indivíduos com as variantes genéticas mais graves da deficiência de Alfa<sub>1</sub>-PI, a terapia de aumento com Alfa<sub>1</sub>-PI é indicada somente em pacientes com deficiência de Alfa<sub>1</sub>-PI grave com enfisema clinicamente evidente.

Somente alguns alelos de Alfa<sub>1</sub>-PI são associados à deficiência de Alfa<sub>1</sub>-PI clinicamente aparente. Aproximadamente 95% de todos os pacientes com o distúrbio em sua manifestação grave são homocigóticos para o alelo PiZ. Quatro indivíduos com a variante PiZZ tipicamente têm níveis séricos de Alfa<sub>1</sub>-PI menores do que 35% do nível normal médio. Indivíduos com a variante Pi(nulo)(nulo) têm a proteína Alfa<sub>1</sub>-PI indetectável em seu soro. Indivíduos com estes níveis séricos baixos de Alfa<sub>1</sub>-PI, por exemplo, menos do que 11 µM, têm um risco marcadamente elevado de desenvolver enfisema ao longo de suas vidas. Além disso, indivíduos PiSZ, cujos níveis de Alfa<sub>1</sub>-PI séricos variam entre 9 e 23 µM, são considerados como tendo risco moderadamente elevado de desenvolver enfisema, independentemente dos seus níveis séricos de Alfa<sub>1</sub>-PI estarem acima ou abaixo de 11 µM.

Aumentar os níveis do inibidor de protease funcional por infusão intravenosa é uma abordagem para a terapia de pacientes com deficiência de Alfa<sub>1</sub>-PI. A meta teórica é proteger o trato respiratório inferior corrigindo o desequilíbrio entre a elastase neutrófila e inibidores de protease. O fato da terapia de aumento com qualquer produto Alfa<sub>1</sub>-PI proteger de fato o trato respiratório inferior de alterações enfisematosas progressivas não foi demonstrado em ensaios clínicos com a força adequada, randomizados e controlados. Embora a manutenção de níveis séricos de Alfa<sub>1</sub>-PI (medidos pelo antígeno) acima de 11 µM foi postulada historicamente como fornecendo proteção de elastase anti-neutrófila terapeuticamente relevante, isto não foi comprovado. Indivíduos com deficiência de Alfa<sub>1</sub>-PI grave apresentaram concentrações de neutrófilos e elastase neutrófila elevadas no fluido epitelial do pulmão em comparação com indivíduos PiMM, e alguns indivíduos PiSZ com Alfa<sub>1</sub>-PI acima de 11 µM têm enfisema atribuído à deficiência de Alfa<sub>1</sub>-PI. Estas observações sublinham a incerteza quanto ao nível sérico alvo terapêutico do Alfa<sub>1</sub>-PI durante a terapia de aumento.

A patogênese do enfisema é entendida conforme descrita no modelo de “desequilíbrio protease-antiprotease”. Alfa<sub>1</sub>-PI é entendido como sendo a principal antiprotease no trato respiratório inferior, onde inibe a elastase neutrófila (NE). Indivíduos saudáveis produzem Alfa<sub>1</sub>-PI suficiente para controlar o NE produzido por neutrófilos ativados e, assim, são capazes de prevenir a proteólise inadequada do tecido pulmonar por NE. Condições que elevam o acúmulo de neutrófilos e a ativação no pulmão, como infecção respiratória e tabagismo, elevarão níveis de NE. No entanto, indivíduos com deficiência grave de Alfa<sub>1</sub>-PI endógeno são incapazes de manter uma defesa antiprotease adequada e, além disso, apresentaram concentrações de neutrófilo e NE no fluido epitelial do pulmão elevadas. Devido a estes fatores, muitos (mas não todos os) indivíduos com deficiência grave de Alfa<sub>1</sub>-PI endógeno são sujeitos à proteólise mais rápida das paredes alveolares, o que leva a enfermidades pulmonares crônicas. PROLASTIN®-C (Inibidor de Alfa<sub>1</sub>-Proteinase [Humana]) serve como terapia de aumento de Alfa<sub>1</sub>-PI na população de pacientes com deficiência de Alfa<sub>1</sub>-PI grave e enfisema, agindo para elevar e manter os níveis séricos e do fluido epitelial pulmonar de Alfa<sub>1</sub>-PI.

**3.2 Propriedades farmacodinâmicas**

A terapia de reforço crônico com o produto predecessor, PROLASTIN® (Inibidor de Alfa<sub>1</sub>-Proteinase [Humana]), administrada semanalmente a uma dose de 60 mg/kg de peso corporal, resulta em níveis elevados estatisticamente significativos de Alfa<sub>1</sub>-PI e capacidade funcional anti-elastase neutrófila no fluido epitelial do trato respiratório inferior do pulmão, em comparação com os níveis antes do início da terapia com PROLASTIN. No entanto, o benefício clínico dos níveis elevados na dose recomendada não foi demonstrado em ensaios clínicos com a força adequada, randomizados e controlados para qualquer produto Alfa<sub>1</sub>-PI

**3.3 Propriedades farmacocinéticas**

O estudo farmacocinético cruzado (PK) foi um ensaio randomizado e duplo cego comparando PROLASTIN-C com PROLASTIN e conduzido em 24 indivíduos adultos com entre 40 e 72 anos de idade e deficiência grave de Alfa<sub>1</sub>-PI. Dez indivíduos eram homens e 14 eram mulheres. Doze indivíduos foram randomizados para cada sequência de tratamento. Todos os indivíduos menos um tinham o genótipo PiZZ e o indivíduo remanescente tinha o genótipo PiSZ. Todos os indivíduos haviam recebido terapia anterior com Alfa<sub>1</sub>-PI com PROLASTIN por ao menos 1 mês.

Indivíduos do estudo foram atribuídos aleatoriamente para receber 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN-C ou PROLASTIN funcional semanalmente por infusão intravenosa durante o primeiro período de tratamento de 8 semanas. Após a última dose no primeiro período de tratamento de 8 semanas, os indivíduos forneceram amostras de sangue para análise de PK e cruzaram para o tratamento alternado para o segundo período de tratamento de 8 semanas. Após o último tratamento no segundo período de tratamento de 8 semanas, os indivíduos forneceram amostras de sangue para análise de PK. Além disso, amostras de sangue foram obtidas para níveis mínimos antes da infusão nas semanas 6, 7 e 8, bem como antes da infusão nas semanas 14, 15 e 16.

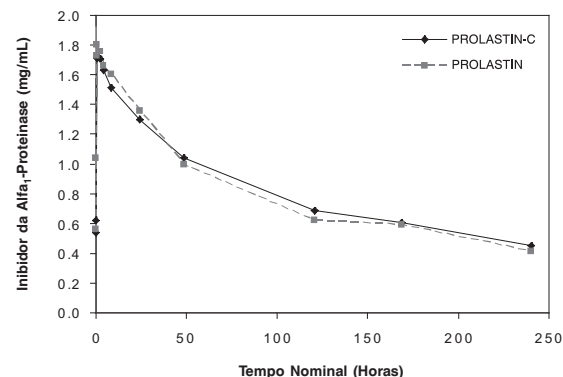
Na fase de tratamento de rótulo aberto de 8 semanas após o período de cruzamento, todos os indivíduos receberam 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN-C funcional.

Os parâmetros farmacocinéticos de Alfa<sub>1</sub>-PI no plasma, com base em ensaios de atividade funcional, demonstraram comparabilidade entre o tratamento com PROLASTIN-C e o tratamento com PROLASTIN, como visto na Tabela 3-1.

**Tabela 3-1: Parâmetros Farmacocinéticos de Alfa<sub>1</sub>-PI no Plasma**

Tratamento	AUC <sub>0-7 dias</sub> (h*mg/mL) Média (%CV)	C <sub>max</sub> (mg/mL) Média (%CV)	t <sub>1/2</sub> (h) Média (%CV)
PROLASTIN®-C (n=22 ou 23)	155,9 (17%)	1,797 (10%)	146,3 (16%)
PROLASTIN® (n=22 ou 23)	152,4 (16%)	1,848 (15%)	139,3 (18%)

O parâmetro farmacocinético chave foi a área sob a curva de concentração de plasma-tempo (AUC<sub>0-7 dias</sub>) após 8 semanas de tratamento com PROLASTIN-C ou PROLASTIN. O intervalo de confiança de 90% (0,97-1,09) para a proporção de AUC<sub>0-7 dias</sub> para PROLASTIN-C e PROLASTIN indicou que os 2 produtos eram farmacocineticamente equivalentes. A Figura 3-1 mostra as curvas de concentração (atividade funcional) vs. tempo de Alfa<sub>1</sub>-PI após a administração intravenosa de PROLASTIN-C e PROLASTIN.

**Figura 3-1: Concentração Média de Alfa<sub>1</sub>-PI no Plasma (Atividade Funcional) vs. Curvas de Tempo após o Tratamento com PROLASTIN-C ou PROLASTIN**

Níveis mínimos medidos durante o estudo de PK cruzado via ensaio de teor antigênico mostraram que o tratamento com PROLASTIN-C resultou em um nível mínimo médio de 16,9 ± 2,3 µM e PROLASTIN resultou em um nível

mínimo médio de 16,7 ± 2,7 µM. Usando o ensaio de atividade funcional, PROLASTIN-C resultou em um nível mínimo médio de 11,8 ± 2,2 µM e PROLASTIN resultou em um nível mínimo médio de 11,0 ± 2,2 µM.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

PROLASTIN-C é contraindicado em:

- Pacientes com deficiência de IgA com anticorpos contra IgA devido ao risco de hipersensibilidade.
- Pacientes com histórico de anafilaxia ou reação sistêmica grave a Alfa<sub>1</sub>-PI.

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES****5.1 Reações de Hipersensibilidade**

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, podem ocorrer. Monitore sinais vitais e observe o paciente com cuidado ao longo da infusão. Sinais e sintomas precoces de reações de hipersensibilidade podem incluir prurido; urticária generalizada; rubores; lábios, língua ou úvula inchados; chiados, adores no peito; dispneia; hipotensão; e síncope. Caso sintomas de hipersensibilidade ocorram, imediatamente interrompa a infusão de PROLASTIN-C e inicie a terapia apropriada. Tenha epinefrina e outras terapias adequadas disponíveis para o tratamento de qualquer reação anafilática ou anafilactóide aguda.

PROLASTIN-C pode conter traços de IgA. Pacientes com anticorpos de IgA conhecidos, que podem estar presentes em pacientes com deficiência seletiva ou grave de IgA, têm risco maior de desenvolver reações de hipersensibilidade e anafiláticas. **PROLASTIN-C é contraindicado em pacientes com o anticorpo da IgA.**

Reações de hipersensibilidade graves podem ocorrer em pacientes com histórico de anafilaxia ou reação sistêmica grave a PROLASTIN-C ou outro produto Alfa<sub>1</sub>-PI. **PROLASTIN-C é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a produtos Alfa<sub>1</sub>-PI.**

**5.2 Agentes Infeciosos Transmissíveis**

Uma vez que o PROLASTIN-C é feito do plasma humano, ele pode portar o risco de transmitir agentes infecciosos, por exemplo, vírus, o agente da doença Creutzfeldt-Jacob variante (vCJD) e, teoricamente, o agente da doença Creutzfeldt-Jacob (CJD). Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos. O risco de transmissão de agentes infecciosos foi reduzido pela triagem de doadores de plasma quanto a exposição prévia a certos agentes infecciosos, testando o plasma doado para a presença certas infecções virais atuais, e incluindo etapas no processo de fabricação com capacidade demonstrada de indicar e/ou remover certos agentes infecciosos. Apesar destas medidas, este produto ainda pode potencialmente transmitir a doença.

Relatar todas as infecções consideradas por um médico como potencialmente transmitidas por este produto para Grifols Brasil, Ltda. em 0800 709 2444.

**A vacinação apropriada (para hepatite A e B) deve ser considerada para pacientes em recebimento regular / repetido de concentrados de alfa-1-antitripsina.**

**5.3 Uso em populações específicas****Gravidez**

Resumo de Riscos

Não há dados do uso de PROLASTIN-C em mulheres grávidas para informar um risco associado ao medicamento. Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com PROLASTIN-C. Não se sabe se PROLASTIN-C pode causar danos fetais ao ser administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. PROLASTIN-C só deve ser dado a mulheres grávidas se isso for claramente necessário. Na população geral dos EUA, o risco de defeitos graves no nascimento e abortos espontâneos em gravidezes clinicamente reconhecidas é de 2-4% e 15-20%, respectivamente.

**Lactantes**

Resumo de Riscos

Não há informações sobre a presença de PROLASTIN-C no leite humano, o efeito sobre crianças lactantes ou os efeitos sobre a produção do leite. Os benefícios para o desenvolvimento e a saúde da amamentação devem ser considerados junto com a necessidade clínica da mãe por PROLASTIN-C e quaisquer efeitos adversos potenciais que a criança lactante pode sofrer com PROLASTIN-C.

**Uso Pediátrico**

A segurança e a eficácia na população pediátrica não foram estabelecidas.

**Uso Geriátrico**

Estudos clínicos de PROLASTIN-C não incluíram um número suficiente de indivíduos com idades de 65 ou mais para determinar se reagem

colors: Black

K/P Corporation

Client: Grifols Therapeutics LLC

Fonts: Triumvirate Condensed

Date: 6/12/2019, 6/13, 7/31

ID: 1,18,22 Size: 15-3/8" x 11-1/4" (Spec # 9028473 / 08937773)

Job No. 35457

Cat. No. 3054803

Edits: reb

Proof 3



diferentemente em relação a indivíduos mais jovens. Como em todos os pacientes, a dosagem para pacientes geriátricos deve ser adequada para sua situação geral.

#### 5.4. Alterações de condições fisiológicas

O uso de PROLASTIN®-C pode causar tonturas e/ou quedas, portanto ressalta-se que essas condições possam afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O PROLASTIN-C deve ser administrado sozinho sem misturar com nenhum outro agente ou solução diluente.

A terapia com PROLASTIN-C não pode ser negada aos fumantes. No entanto, uma vez que a eficácia do PROLASTIN-C será comprometida pela fumaça do tabaco nos pulmões, a cessação do tabagismo é altamente recomendada.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o PROLASTIN®-C a temperaturas de até 25° C pelo período indicado até a data de expiração de seu rótulo. Evitar o congelamento já que pode ocorrer a quebra do frasco diluente.

Não utilizar após a data de validade impressa na embalagem e na etiqueta.

**Não congelar.** Conservar de 2– 25°C, sob refrigeração.

**Descartar o conteúdo não utilizado devido ao risco de contaminação bacteriana.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use o medicamento com prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

Pó sólido, friável, branco a bege. Após reconstituição, a solução deve ser clara e incolor a ligeiramente amarelada verde. Não utilizar se a solução estiver enevoadada, descolorida, ou apresentar partículas.

**Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance e da visão das crianças.**

**Não contém látex.** Componentes da embalagem não contém látex de borracha natural adicionada.

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somente para uso intravenoso após a reconstituição.

##### 8.1 Dose

- A dose recomendada de PROLASTIN-C é de 60 mg/kg de peso corporal administrada intravenosamente uma vez por semana.
- Estudos de determinação de faixa de dose usando limites de eficácia não foram desempenhados com qualquer produto Alfa<sub>1</sub>-PI.
- A embalagem e o rótulo de cada frasco de PROLASTIN-C mostra a quantidade real de Alfa<sub>1</sub>-PI funcionalmente ativo em miligramas (conforme determinado pela capacidade de neutralizar a elastase pancreática porcina).

##### 8.2 Preparo e Reconstituição

- Permita que frascos fechados de PROLASTIN-C e de diluente esquentem à temperatura ambiente antes da reconstituição.
- Remova as tampas de plástico de cada frasco.
- Esfregue as superfícies expostas das tampas com um swab com álcool e permita que sequem.
- Remova a cobertura de plástico da ponta delgada da agulha de transferência. Insira a ponta exposta da agulha no centro da tampa no frasco de diluente.
- Remova a cobertura na outra ponta da agulha de transferência girando-a com cuidado.
- Inverta o frasco de diluente e insira a agulha no frasco de PROLASTIN-C a um ângulo de 45° (Figura A abaixo). Isto irá direcionar o fluxo de diluente contra a parede do frasco do produto e minimizará a formação de espuma. O vácuo levará o diluente para dentro do frasco de PROLASTIN-C.
- Remova o frasco de diluente e a agulha de transferência.
- Imediatamente após adicionar o diluente, agite vigorosamente por 10-15 segundos para romper o bolo liofilizado, então agite continuamente até que o pó se dissolva totalmente (Figura B abaixo).

Alguma espuma ocorrerá, mas não afetará a qualidade do produto.

- Inspeção o PROLASTIN-C reconstituído visualmente quanto a matéria particulada e descoloração antes de agrupar. Algumas partículas pequenas podem permanecer após a reconstituição. Se partículas forem visíveis, remova-as passando por um filtro estéril, como um filtro de 15 microns usado para administrar produtos do sangue (não fornecido).

- Agrupe o PROLASTIN-C a partir de vários frascos para um container de solução intravenosa vazio e estéril usando uma técnica asséptica. Use a agulha de filtro estéril fornecida para este fim.

- Mantenha a solução reconstituída a temperatura ambiente para administração em três horas.

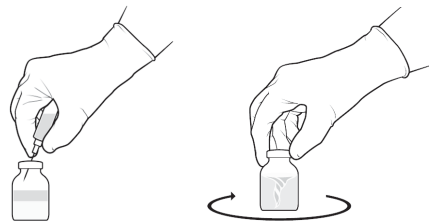


FIGURE A

FIGURE B

#### 8.3 Administração

- Inspeção visualmente produtos medicamentosos parenterais para matéria particulada e descoloração antes da administração quando permitido pela solução e pelo container.
- Faça a infusão de PROLASTIN-C separadamente, sem misturar com outros agentes ou soluções de diluição.
- Faça a infusão de PROLASTIN-C intravenosamente a 0,08 mL/kg/min, conforme determinado pela resposta de paciente e pelo conforto. A dose recomendada de 60 mg/kg leva aproximadamente 15 minutos para infundir.

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação adversa mais grave observada durante ensaios clínicos com PROLASTIN-C foi uma erupção cutânea abdominal e de extremidade em um indivíduo. [Ver Advertências e Precauções (5)]

A reação adversa mais comum observada a uma taxa de > 5% dos indivíduos recebendo PROLASTIN-C foi a infecção do trato respiratório superior.

##### Experiência com Ensaios Clínicos

Uma vez que estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas não podem ser comparadas diretamente a taxas em outros ensaios clínicos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Dois ensaios clínicos distintos foram conduzidos com PROLASTIN-C: 1.) um estudo de segurança de 20 semanas, rótulo aberto e braço único em 38 indivíduos (ensaio de braço único e rótulo aberto), e 2.) um estudo de comparabilidade cruzada com PROLASTIN® (Inibidor de Alfa<sub>1</sub>-Proteinase [Humana]) de 16 semanas, randomizado e duplo cego em 24 indivíduos, seguido de um tratamento de rótulo aberto de 8 semanas com PROLASTIN-C (ensaio comparador duplo cego randomizado). Assim, 62 indivíduos foram expostos a PROLASTIN-C em ensaios clínicos.

A reação adversa mais grave observada durante ensaios clínicos com PROLASTIN-C foi uma erupção cutânea abdominal e de extremidade em um indivíduo. A erupção cutânea se resolveu após o tratamento ambulatorial com anti-histamínicos e esteroides. Duas instâncias de uma erupção cutânea abdominal prurídica, menos grave, foram observadas mediante a reintrodução, apesar do tratamento contínuo com anti-histamínicos e esteroides, o que levou à retirada do indivíduo do ensaio.

A Grifols avaliou o ensaio comparador duplo cego randomizado quanto a reações adversas (conforme definido na nota de rodapé da Tabela 9-1) ocorrendo durante cada período de tratamento cruzado duplo cego de 8 semanas, conforme visto na Tabela 9-1.

**Tabela 9-1: Reações Adversas Ocorrendo durante as Primeiras 8 Semanas de Cada Tratamento Duplo Cego**

Reação Adversa*†	PROLASTIN®-C Nº de indivíduos: 24	PROLASTIN® Nº de indivíduos: 24
	Nº de indivíduos com Reação Adversa (porcentagem de todos os indivíduos)	Nº de indivíduos com Reação Adversa (porcentagem de todos os indivíduos)
Infecção do trato respiratório superior	3 (12,5%)	1 (4,2%)
Dor de cabeça	1 (4,2%)	2 (8,3%)
Prurido	1 (4,2%)	0
Urticária	1 (4,2%)	0
Náusea	1 (4,2%)	0
Edema periférico	1 (4,2%)	0
Pirexia	1 (4,2%)	0

\* Uma reação adversa é definida como qualquer evento adverso no qual a) a incidência com PROLASTIN-C foi maior do que com PROLASTIN, ou b) há ocorrência em 72 horas a partir do tratamento, ou c) o evento foi considerado relacionado ou possivelmente relacionado ao medicamento.

† Fonte: o ensaio comparador duplo cego randomizado

A Tabela 9-2 exibe a taxa de reações adversas (definidas de acordo com a Tabela 9-1) como porcentagem das infusões recebidas nas 8 semanas de cada tratamento duplo cego.

**Tabela 9-2: Frequência de Reações Adversas como Porcentagem de Todas as Infusões durante as Primeiras 8 Semanas de Cada Tratamento Duplo Cego com Infusão**

Reação Adversa*	PROLASTIN®-C Nº de infusões: 188	PROLASTIN® Nº de infusões: 192
	Nº de Reações Adversas (porcentagem de todas as infusões)	Nº de Reações Adversas (porcentagem de todas as infusões)
Infecção do trato respiratório superior	3 (1,6%)	1 (0,5%)
Dor de cabeça	1 (0,5%)	3 (1,6%)
Prurido	1 (0,5%)	0
Urticária	1 (0,5%)	0
Náusea	1 (0,5%)	0
Edema periférico	1 (0,5%)	0
Pirexia	1 (0,5%)	0

\* Fonte: o ensaio comparador duplo cego randomizado

A Tabela 9-3 abaixo exibe as reações adversas ocorrendo em dois ou mais indivíduos durante o ensaio de rótulo aberto e de braço único.

**Tabela 9-3: Reações Adversas Ocorrendo em Dois ou Mais Indivíduos (>5%) durante o Ensaio de Rótulo Aberto e de Braço Único de 20 Semanas.**

Reação Adversa*†	PROLASTIN®-C Nº de indivíduos: 38
	Nº de indivíduos com Reação Adversa (porcentagem de todos os indivíduos)
Infecção do trato respiratório superior	6 (15,8%)
Infecção do trato urinário	5 (13,2%)
Náusea	4 (10,5%)
Dor Torácica	3 (7,9%)
Dor nas Costas	2 (5,3%)
Calafrios	2 (5,3%)
Tosse	2 (5,3%)
Tontura	2 (5,3%)
Dispneia	2 (5,3%)
Dor de cabeça	2 (5,3%)
Rubores quentes	2 (5,3%)
Candidíase oral	2 (5,3%)

\* Uma reação adversa é definida como qualquer evento adverso ocorrido no qual a) há ocorrência em 72 horas a partir do tratamento, ou b) o evento foi considerado relacionado ou possivelmente relacionado ao medicamento.

† Fonte: o ensaio de braço único e rótulo aberto.

Dez exacerbações de doenças pulmonares obstrutivas crônicas foram relatadas por 8 indivíduos no estudo farmacocinético cruzado de 24 semanas. Durante a fase de cruzamento duplo cego de 16 semanas, 4 indivíduos (17%) tiveram um total de 4 exacerbações durante o tratamento com PROLASTIN-C e 4 indivíduos (17%) tiveram um total de 4 exacerbações durante o tratamento com PROLASTIN. Duas exacerbações adicionais em 2 indivíduos (8%) ocorreram durante o período de tratamento de rótulo aberto de 8 semanas com PROLASTIN-C. A taxa geral de exacerbações pulmonares durante o tratamento com cada produto foi de 0,9 exacerbações por indivíduo-ano.

#### Imunogenicidade

A detecção da formação de anticorpos depende muito da sensibilidade e especificidade do ensaio. Adicionalmente, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo o anticorpo neutralizador) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manuseio de amostras, tempo de coleta de amostras, medicamentos concomitantes e doenças subjacentes. Por estes motivos, a comparação da incidência de anticorpos de PROLASTIN-C com a incidência de anticorpos de outros produtos pode ser enganosa.

No ensaio clínico de braço único e rótulo aberto, três indivíduos novatos no tratamento, de 36 indivíduos avaliados, desenvolveram o anticorpo ao Alfa<sub>1</sub>-PI na semana 24 após receber PROLASTIN-C. Um quarto indivíduo (não novato) foi positivo antes de e após receber o PROLASTIN-C, mas os níveis ficaram inalterados durante o estudo. Nenhum dos quatro espécimes de anticorpo foi capaz de neutralizar a capacidade inibidora de protease do PROLASTIN-C. No ensaio clínico farmacocinético cruzado e randomizado, nenhum dos 24 indivíduos desenvolveu anticorpos ao PROLASTIN-C.

#### Experiência Pós-Comercialização

Uma vez que relatórios de reações adversas pós-comercialização são voluntários e vêm de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de maneira confiável a frequência destas reações ou estabelecer uma reação causal com a exposição ao produto.

As reações escolhidas para inclusão, devido à sua gravidade, frequência de relatório, possível conexão causal com PROLASTIN®-C ou uma combinação destes fatores, são:

**Geral/Corpo como um todo:** Fadiga, mal estar, doença semelhante a gripe, dor, astenia

**Sistema imunológico:** Hipersensibilidade, incluindo reações anafilactóides/anafiláticas

**Cardiovascular:** Taquicardia

**Musculoesquelético:** Artralgia, mialgia

**Gastrointestinal:** Vômitos, diarreia

**Investigação:** Pressão sanguínea elevada

#### 10. SUPERDOSE

As consequências da superdosagem não são conhecidas.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 709 2444, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

#### PARTE III – DIZERES LEGAIS

**PROLASTIN®-C** (Inibidor de Alfa<sub>1</sub>-Proteinase [Humana])

Registro MS: 1.3641.0015.001-3 - 1g

Responsável Técnico: Luiz C. de Almeida Neto – CRF/PR: 12968

Fabricado por:  
**Grifols Therapeutics LLC**  
Research Triangle Park, NC  
27709 USA

Importado e Distribuído por:  
**Grifols Brasil, Ltda.**  
Avenida Gianni Agnelli, 1909.  
83607-430 – Campo Largo - PR  
CGC: 02513899/0001-71  
SAC: 0800 709 2444

**Uso restrito a hospitais**  
**Uso profissional**  
**Venda sob prescrição médica**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em **08/07/2019**



3054803