

AnexoA

Folha de rosto para a hula

## PROLASTIN-C

Grifols Brasil Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

1G

-

Solução injetável

0,5G - 1G - 4G

## **BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **PARTE I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

GRIFOLS BRASIL LTDA.

PROLASTIN®-C

alfa1 antitripsina

Pó liofilizado para solução injetável

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 para injetáveis, fornecida em um frasco separado de 20 mL. A quantidade real de Alfa<sub>1</sub>-PI (inibidor de alfa<sub>1</sub> proteinase) funcionalmente ativo em miligramas é impressa no rótulo e na embalagem do frasco.

#### **Composição:**

##### **- Princípio ativo:**

|                    |    |
|--------------------|----|
| Alfa1 antitripsina | 1g |
|--------------------|----|

##### **-Excipientes:**

|                             |          |
|-----------------------------|----------|
| Cloreto de Sódio            | 2 mmol   |
| Fosfato de Sódio Monobásico | 0,4 mmol |

##### **-Diluyente:**

|                      |       |
|----------------------|-------|
| Água para injetáveis | 20 mL |
|----------------------|-------|

Produzido a partir de plasma humano.

#### **Administração:**

- Intravenosa

#### **USO ADULTO**

Pó liofilizado para solução para injetável 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, 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 homozigóticos 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 normais 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 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, 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.

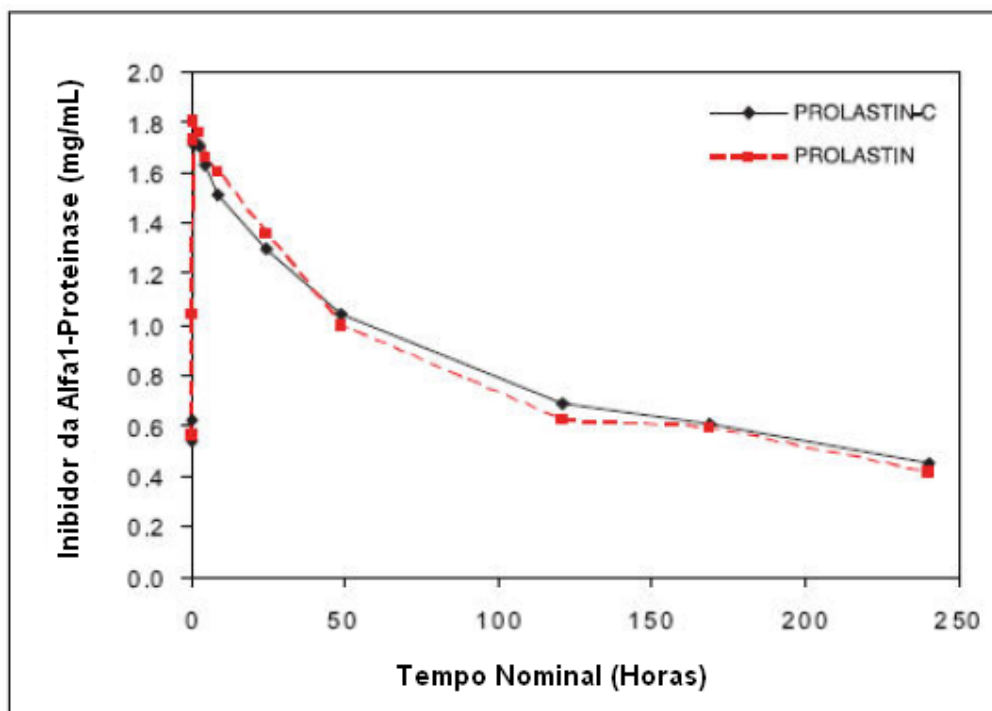
Na fase de tratamento de rótulo aberto de 8 semanas após o período de cruzamento, todos os indivíduos receberam 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN-C funcional.

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><br>(h*mg/mL)<br>Média (%CV) | C <sub>max</sub><br>(mg/mL)<br>Média (%CV) | t <sub>1/2</sub><br>(h)<br>Média (%CV) |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
| PROLASTIN-C<br>(n=22 ou 23) | 155,9<br>(17%)                                      | 1,797<br>(10%)                             | 146,3<br>(16%)                         |
| PROLASTIN<br>(n=22 ou 23)   | 152,4<br>(16%)                                      | 1,848<br>(15%)                             | 139,3<br>(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  $16,9 \pm 2,3 \mu\text{M}$  e PROLASTIN resultou em um nível mínimo médio de  $16,7 \pm 2,7 \mu\text{M}$ . Usando o ensaio de atividade funcional, PROLASTIN-C resultou em um nível mínimo médio de  $11,8 \pm 2,2 \mu\text{M}$  e PROLASTIN resultou em um nível mínimo médio de  $11,0 \pm 2,2 \mu\text{M}$ .

#### 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 Infecciosos 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-Jakob (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 alfa1 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 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.

Armazenar em geladeira (2 a 8°C) ou Armazenar abaixo de 25°C. Não congelar.

**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 das crianças.**

**Não contém látex.** Componentes da embalagem não contêm 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).

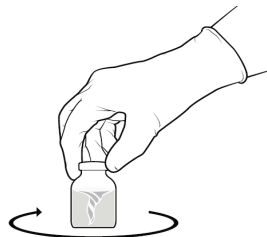
### **8.2 Preparo e Reconstituição**

1. Permita que frascos fechados de PROLASTIN-C e de diluente esquentem à temperatura ambiente antes da reconstituição.

2. Remova as tampas de plástico de cada frasco.
3. Esfregue as superfícies expostas das tampas com um swab com álcool e permita que sequem.
4. 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.
5. Remova a cobertura na outra ponta da agulha de transferência girando-a com cuidado.
6. 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.
7. Remova o frasco de diluente e a agulha de transferência.
8. 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.
9. 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).
10. 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.
11. Mantenha a solução reconstituída a temperatura ambiente para administração em três horas.



**FIGURA A**



**FIGURA B**

## **8.2 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.

#### NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS.

PROLASTIN-C pode ser administrado por via intravenosa utilizando um cateter intravenoso ou agulhas estéreis. Selecione o número e os tamanhos adequados de cateteres ou agulhas compatíveis com a via de administração e com o paciente em questão.

### 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 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 <sup>*,†</sup>           | <b>PROLASTIN-C</b><br>Nº de indivíduos: 24                                        | <b>PROLASTIN</b><br>Nº de indivíduos: 24                                          |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | Nº de indivíduos com<br>Reação Adversa<br>(porcentagem de todos os<br>indivíduos) | Nº de indivíduos com<br>Reação Adversa<br>(porcentagem de todos os<br>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*                         | <b>PROLASTIN-C</b><br>Nº de infusões: 188                    | <b>PROLASTIN</b><br>Nº de infusões: 192                      |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                         | Nº de Reações Adversas<br>(porcentagem de todas as infusões) | Nº de Reações Adversas<br>(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 <sup>*,†</sup>           | <b>PROLASTIN-C</b>                                                       |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                         | 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 cega 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:

|                                  |                                                                   |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Geral/Corpo como um todo:</b> | Fadiga, mal estar, doença semelhante a gripe, dor, astenia        |
| <b>Sistema imunológico:</b>      | Hipersensibilidade, incluindo reações anafilactóides/anafiláticas |
| <b>Cardiovascular:</b>           | Taquicardia                                                       |
| <b>Musculoesquelético:</b>       | Artralgia, mialgia                                                |
| <b>Gastrointestinal:</b>         | Vômitos, diarreia                                                 |
| <b>Investigação:</b>             | 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 (alfa1 antitripsina)**



Registro: 1.3641.0015.001-3 - 1g

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

Produzido por:  
**Grifols Therapeutics LLC**  
Clayton, NC  
27520 USA

Importado e Registrado por:  
**Grifols Brasil, Ltda.**  
Rua Visconde de Nacar, nº 1160,  
Centro, CEP: 80.410-201,  
Curitiba, PR. Brasil,  
11º andar, unidade 1102  
CNPJ: 02513899/0001-71  
SAC: 0800 709 2444

**Uso restrito a estabelecimentos de saúde**  
**Uso profissional**  
**Venda sob prescrição**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em **23/12/2025**



3064257

## **BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **PARTE I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

GRIFOLS BRASIL LTDA.

PROLASTIN®-C LIQUID

alfa1 antitripsina

Solução Injetável

Intravenosa

#### **Formas farmacêuticas e apresentações:**

PROLASTIN-C LIQUID está disponível como solução para injeção intravenosa em frasco para injetáveis de uso único contendo aproximadamente 500 mg (10 mL), 1000 mg (20 mL) ou 4000 mg (80 mL). A quantidade real de Alfa<sub>1</sub>-PI (inibidor de alfa<sub>1</sub> proteinase) funcionalmente ativa em miligramas é impressa no rótulo e na embalagem do frasco.

Composição:

- Princípio ativo principal:

|                    |            |
|--------------------|------------|
| Alfa1 antitripsina | 50 mg / mL |
|--------------------|------------|

1 mL contém:

|                             |          |
|-----------------------------|----------|
| Alfa1 antitripsina          | 50 mg    |
| Fosfato de Sódio Monobásico | 2,76 mg  |
| L-alanina                   | 22,27 mg |
| Água                        |          |

Produzido a partir de plasma humano.

Administração:

- Intravenosa

USO ADULTO

Solução injetável

### **PARTE II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

PROLASTIN-C LIQUID é um inibidor de alfa1 antitripsina (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 alfa1 antitripsina).

Limitações de Uso:

- O efeito da terapia de aumento com qualquer Alfa<sub>1</sub>-PI, incluindo PROLASTIN-C LIQUID, 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 LIQUID não estão disponíveis.
- PROLASTIN-C LIQUID 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, 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 homozigóticos 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 sadios normais 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 LIQUID (alfalantitripsina) 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 (alfa<sub>1</sub> antitripsina), 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, duplo-cego, cruzado comparando PROLASTIN-C LIQUID com PROLASTIN-C conduzido em 32 indivíduos adultos com idades entre 44 a 71 anos com deficiência grave de Alfa<sub>1</sub>-PI. Dezoito indivíduos eram do sexo masculino e 14 do feminino. Dezesesseis indivíduos foram randomizados para cada sequência de tratamento. Todos, exceto um indivíduo tinha o genótipo PiZZ e o indivíduo restante era PiSZ. Vinte e oito indivíduos receberam terapia de aumento de Alfa<sub>1</sub>-PI anterior e 4 indivíduos eram ingênuos de terapia de aumento de Alfa<sub>1</sub>-PI. Os participantes do estudo foram aleatoriamente designados para receber 60 mg/kg de peso corporal de PROLASTIN-C LIQUID funcional ou PROLASTIN-C 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 foram submetidos a uma amostragem de sangue em série para análise de farmacocinética e então passaram para o tratamento alternativo para o segundo período de tratamento de 8 semanas. Após o último tratamento no segundo período de tratamento de 8 semanas, os indivíduos foram submetidos a amostragem de sangue em série para análise farmacocinética. Além disso, as amostras de sangue foram coletadas para níveis mínimos antes da infusão nas semanas 6, 7, 8 e 9, bem como antes da infusão nas semanas 14, 15, 16 e 17. Uma amostra de PK final foi retirada na semana 20 (4 semanas após a última dose) para corrigir os níveis endógenos de Alfa<sub>1</sub>-PI.

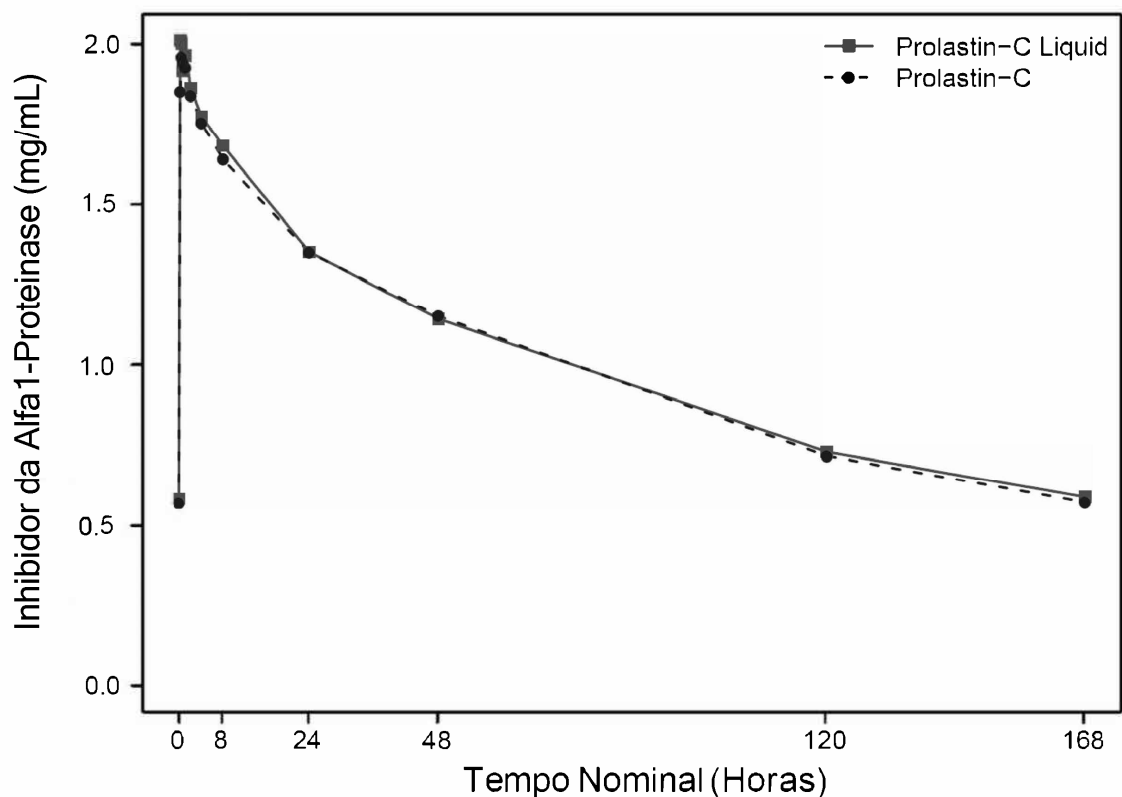
O principal parâmetro farmacocinético foi a área sob a curva de concentração sérica de Alfa<sub>1</sub>-PI por antígeno-ensaio-tempo ( $AUC_{0-7 \text{ dias}}$ ) após 8 semanas de tratamento com PROLASTIN-C LIQUID ou PROLASTIN-C. O intervalo de confiança de 90% (1,03-1,08) para a razão de  $AUC_{0-7 \text{ dias}}$  para PROLASTIN-C LIQUID e PROLASTIN-C indicou que os 2 produtos são bioequivalentes, ou seja, toda a faixa está dentro do intervalo de 0,80-1,25.  $AUC_{0-7 \text{ dias}}$  da concentração de Alfa<sub>1</sub>-PI de equivalente sérico por ensaio funcional e  $C_{\text{máx}}$  por ensaios antigênicos e funcionais deram resultados comparáveis para PROLASTIN-C LIQUID e PROLASTIN-C, como mostrado na Tabela 3-1.

**Tabela 3-1: Resultados da análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário (população de PK)**

| Tratamento                 | AUC <sub>0-7dais</sub> (mg*h/mL) |                      |                                |                     |                      |                                |
|----------------------------|----------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------------------|
|                            | Conteúdo Antigênico              |                      |                                | Atividade Funcional |                      |                                |
|                            | LSM Geométrico                   | Razão LSM Geométrica | 90% CI de Razão LSM Geométrica | LSM Geométrico      | Razão LSM Geométrica | 90% CI de Razão LSM Geométrica |
| PROLASTIN®-C LIQUID n = 30 | 203,57                           | 1,05                 | 1,03, 1,08                     | 169,86              | 1,04                 | 1,01, 1,07                     |
| PROLASTIN®-C n=28          | 193,71                           |                      |                                | 163,52              |                      |                                |
| Tratamento                 | C <sub>máx</sub> (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               |                      |                                |

A meia-vida ( $t_{1/2}$ ) para o conteúdo antigênico foi comparável, especificamente 156,39 horas versus 164,10 horas para PROLASTIN-C LIQUID versus PROLASTIN-C, respectivamente. A meia-vida semelhante também foi observada quando avaliada pela atividade funcional entre PROLASTIN-C LIQUID versus PROLASTIN-C (126,57 horas versus 126,82 horas, respectivamente).

A Figura 3-1 mostra as curvas de concentração sérica equivalente (atividade funcional) vs. tempo de Alfa<sub>1</sub>-PI após a administração intravenosa de PROLASTIN-C LIQUID e PROLASTIN-C.



**Figura 3-1: Concentração média de Alfa<sub>1</sub>-PI equivalente no soro (atividade funcional) vs. curvas de tempo após tratamento com PROLASTIN-C LIQUID ou PROLASTIN-C**

Os níveis séricos mínimos medidos no estado estacionário durante o estudo de PK usando um ensaio de conteúdo antigênico mostraram que PROLASTIN-C LIQUID resultou em um vale médio de 17,7  $\mu$ M e PROLASTIN-C resultou em um vale médio de 16,9  $\mu$ M.

Um estudo randomizado, duplo-cego, de farmacocinética cruzada (PK) comparando PROLASTIN-C com PROLASTIN foi conduzido em 24 indivíduos adultos com idade entre 40 e 72 anos com deficiência grave de Alfa<sub>1</sub>-PI. Dez indivíduos eram do sexo masculino e 14 do feminino. Todos, exceto um indivíduo tinha o genótipo PiZZ e o indivíduo restante tinha PiSZ. Todos os indivíduos haviam recebido terapia anterior de Alfa<sub>1</sub>-PI com Prolastin por pelo menos 1 mês. A parte duplo-cega do estudo foi desenhada da mesma forma que o estudo randomizado, duplo-cego e cruzado de PK comparando PROLASTIN-C LIQUID com PROLASTIN-C descrito acima.

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, conforme definido na Tabela 3-2.

**Tabela 3-2: Parâmetros Farmacocinéticos de Alfa<sub>1</sub>-PI no Plasma**

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

O parâmetro farmacocinético chave foi a área sob a curva de concentração plasmática de Alfa<sub>1</sub>-PI por antígeno-ensaio-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 são bioequivalentes, ou seja, toda a faixa está dentro do Intervalo de 0,80 - 1,25.

Os níveis mínimos de soro equivalente medidos durante o estudo de PK cruzado por meio de um ensaio de conteúdo antigênico mostraram que o tratamento com PROLASTIN-C resultou em um vale médio de  $16,9 \pm 2,3 \mu\text{M}$  e PROLASTIN resultou em um vale médio de  $16,7 \pm 2,7 \mu\text{M}$ . Usando o ensaio de atividade funcional, PROLASTIN-C resultou em um vale médio de  $11,8 \pm 2,2 \mu\text{M}$  e PROLASTIN resultou em um vale médio de  $11,0 \pm 2,2 \mu\text{M}$ .

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

PROLASTIN-C LIQUID 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, dores no peito; dispneia; hipotensão; e síncope. Caso sintomas de hipersensibilidade ocorram, imediatamente interrompa a infusão de PROLASTIN-C LIQUID e inicie a terapia apropriada. Tenha epinefrina e outras terapias adequadas disponíveis para o tratamento de qualquer reação anafilática ou anafilatóide aguda.

PROLASTIN-C LIQUID pode conter traços de IgA. Pacientes com anticorpos anti-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 LIQUID é contraindicado em pacientes com o anticorpo da anti-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 LIQUID é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a produtos Alfa<sub>1</sub>-PI.**

## **5.2 Agentes Infecciosos Transmissíveis**

Uma vez que o PROLASTIN-C LIQUID é feito do plasma humano, ele pode portar o risco de transmitir agentes infecciosos, por exemplo, vírus, o agente da doença Creutzfeldt-Jakob variante (vDCJ) e, teoricamente, o agente da doença Creutzfeldt-Jakob (DCJ). 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 alfa1 antitripsina.**

## **5.3 Uso em populações específicas**

### **Gravidez**

Resumo de Riscos

Não há dados do uso de PROLASTIN-C LIQUID em mulheres grávidas para informar um risco associado ao medicamento. Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com PROLASTIN-C LIQUID. Não se sabe se PROLASTIN-C LIQUID pode causar danos fetais ao ser administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. PROLASTIN-C LIQUID só deve ser dado a mulheres grávidas se isso for claramente necessário.

### **Lactantes**

Resumo de Riscos

Não há informações sobre a presença de PROLASTIN-C LIQUID 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 LIQUID e quaisquer efeitos adversos potenciais que a criança lactante pode sofrer com PROLASTIN-C LIQUID.

### **Uso Pediátrico**

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

## **Uso Geriátrico**

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

PROLASTIN-C LIQUID deve ser administrado sozinho sem misturá-lo com qualquer outro agente ou solução diluente.

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

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em geladeira (2°C a 8°C) pelo período indicado pelo prazo de validade em seu rótulo.

O produto pode ser armazenado em temperatura ambiente não superior a 25°C por até um mês, após o qual o produto deve ser usado ou descartado imediatamente.

PROLASTIN-C LIQUID não contém conservantes e deve ser administrado imediatamente após o preparo.

**Não congelar.**

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

Descarte a porção não utilizada.

**Devido ao risco de contaminação bacteriana, descarte todo o conteúdo não utilizado.**

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

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

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

A solução é límpida ou ligeiramente opalescente, incolor ou amarela ou verde ou castanho pálida. Não use se o produto estiver descolorido ou turvo.

**Avalie a aparência do medicamento antes de usar.**

**Se notar alguma alteração na aparência do medicamento e o prazo de validade ainda não tiver expirado, converse com seu médico ou farmacêutico para saber se você pode usá-lo.**

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

**Não contém látex.** Os componentes da embalagem não contêm látex de borracha natural adicionado.

## **8. POSOLOGIA E INSTRUÇÕES DE USO**

Apenas para uso intravenoso.

### **8.1 Dose**

- A dose recomendada de PROLASTIN-C LIQUID 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 LIQUID 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 Preparação**

1. Permita que PROLASTIN-C LIQUID não aberto aqueça até a temperatura ambiente antes da administração.
2. Remova a tampa de plástico flip do frasco.
3. Limpe a superfície exposta da tampa com álcool e deixe secar.
4. Inspeção o PROLASTIN-C LIQUID visualmente para ver se há partículas e descoloração antes de agrupar. O produto pode conter algumas partículas de proteína. A solução é límpida, incolor ou amarela ou verde pálida. Não use se o produto estiver descolorido ou turvo.
5. Agrupe PROLASTIN-C LIQUID de vários frascos para atingir a dose pretendida de mg/kg de peso corporal em um recipiente vazio de solução intravenosa estéril usando técnica asséptica.
6. Mantenha a solução em pool à temperatura ambiente e administre imediatamente após o preparo.
7. Descarte a porção não utilizada.

### **8.3 Administração**

- Inspeção visualmente os medicamentos parenterais em busca de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e recipiente permitirem. O

produto pode conter algumas partículas de proteína. Não use se estiver descolorido ou turvo.

- Filtre a solução durante a administração usando um conjunto de administração intravenosa com um filtro de infusão de 5 a 15 microns adequado (não fornecido).
- Faça a infusão de PROLASTIN-C LIQUID separadamente, sem misturá-lo com outros agentes ou soluções diluentes.
- Faça a infusão de PROLASTIN-C LIQUID por via intravenosa a 0,08 mL/kg/min, conforme determinado pela resposta terapêutica e conforto do paciente. A dose recomendada de 60 mg/kg leva cerca de 15 minutos para infundir.

#### NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS.

PROLASTIN-C LIQUID pode ser administrado por via intravenosa utilizando um cateter intravenoso ou agulhas estéreis. Selecione o número e os tamanhos adequados de cateteres ou agulhas compatíveis com a via de administração e com o paciente em questão.

### 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)]*

As reações adversas mais comuns observadas a uma taxa de > 5% em indivíduos que receberam PROLASTIN-C LIQUID foram diarreia e fadiga, cada uma das quais ocorreu a uma taxa de 6% (dois indivíduos cada).

#### 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.

Um ensaio clínico foi realizado com PROLASTIN-C LIQUID: um estudo de 16 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego cruzado para avaliar a segurança, imunogenicidade e comparabilidade farmacocinética de PROLASTIN-C LIQUID com PROLASTIN-C em 32 indivíduos.

As reações adversas (conforme definido na nota de rodapé da Tabela 1) que ocorrem em > 5% dos indivíduos durante o período de tratamento duplo-cego cruzado de 16 semanas são mostrados na Tabela 9-1.

**Tabela 9-1: Reações adversas ocorrendo em > 5% dos indivíduos durante o tratamento duplo-cego cruzado**

| Reação Adversa <sup>*,†</sup> | PROLASTIN <sup>®</sup> -C LIQUID<br>(N=32)                                        | PROLASTIN <sup>®</sup> -C<br>(N=31)                                               |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                               | Nº de Indivíduos com<br>Reações Adversas<br>(porcentagem de todos os<br>assuntos) | Nº de Indivíduos com<br>Reações Adversas<br>(porcentagem de todos os<br>assuntos) |
| Diarreia                      | 2 (6)                                                                             | 0                                                                                 |
| Fadiga                        | 2 (6)                                                                             | 0                                                                                 |

**Tabela 9-1: Reações adversas ocorrendo em > 5% dos indivíduos durante o tratamento duplo-cego cruzado**

| Reação Adversa <sup>*,†</sup> | <b>PROLASTIN®-C LIQUID</b><br>(N=32)                                     | <b>PROLASTIN®-C</b><br>(N=31)                                            |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                               | Nº de Indivíduos com Reações Adversas (porcentagem de todos os assuntos) | Nº de Indivíduos com Reações Adversas (porcentagem de todos os assuntos) |

\* Uma reação adversa é definida como qualquer evento adverso que ocorreu quando a) o evento não foi considerado "não relacionado" à administração do produto, ou b) a ocorrência foi durante ou dentro de 72 horas após o final da infusão anterior do produto, ou c) a avaliação de causalidade do investigador do evento estava ausente ou indeterminada, ou d) a incidência durante o tratamento com 1 produto sob investigação foi de 130% ou mais da incidência durante o tratamento com o outro produto sob investigação.

† Fonte: o ensaio comparador duplo-cego randomizado de PROLASTIN-C LIQUID vs PROLASTIN-C.

A Tabela 9-2 abaixo exhibe a taxa de reação adversa (definida de acordo com a Tabela 9-1) como uma porcentagem de infusões recebidas durante o período de tratamento duplo-cego de 16 semanas.

**Tabela 9-2: Frequência de reações adversas como porcentagem de todas as infusões e ocorrendo mais de uma vez no grupo PROLASTIN-C LIQUID durante o período de tratamento duplo-cego de 16 semanas**

| Reação Adversa* | <b>PROLASTIN®-C LIQUID</b><br>Nº de infusões: 252         | <b>PROLASTIN®-C</b><br>Nº de infusões: 245                |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                 | Nº de Reações Adversas (porcentagem de todas as infusões) | Nº de Reações Adversas (porcentagem de todas as infusões) |
| Diarreia        | 3 (1,2)                                                   | 0                                                         |
| Fadiga          | 2 (0,8)                                                   | 0                                                         |

\* Fonte: o ensaio comparador duplo-cego randomizado de PROLASTIN-C LIQUID vs PROLASTIN-C.

Um total de 23 exacerbações de doenças pulmonares obstrutivas crônicas foi relatado para um total de 18 indivíduos. Doze indivíduos (12/32, 38%) durante o tratamento com PROLASTIN-C LIQUID experimentaram 13 exacerbações da DPOC, e 9 indivíduos (9/31, 29%) durante o tratamento com PROLASTIN-C tiveram 10 exacerbações da DPOC. Três exacerbações da DPOC ocorreram durante o período de acompanhamento após o tratamento com PROLASTIN-C LIQUID e 1 exacerbação da DPOC ocorreu no período de acompanhamento após o tratamento com PROLASTIN-C. A taxa geral de exacerbações pulmonares durante o tratamento com qualquer um dos produtos foi de 1,9 exacerbações por indivíduo-ano. Nenhuma exacerbação foi considerada grave, exceto para um evento após o tratamento com PROLASTIN-C durante o período de acompanhamento (devido à hospitalização).

Dois ensaios clínicos anteriores separados foram realizados com PROLASTIN-C: 1.) um estudo de segurança de braço único, aberto e de 20 semanas em 38 indivíduos (ensaio aberto de braço único), e 2.) um estudo de comparabilidade farmacocinética cruzado, randomizado, duplo-cego, de 16 semanas vs. PROLASTIN em 24 indivíduos, seguido por um tratamento aberto de 8 semanas com PROLASTIN-C (ensaio

comparador duplo-cego randomizado). Assim, um total de 93 indivíduos foram expostos a PROLASTIN-C em ensaios clínicos.

A reação adversa mais grave observada durante os ensaios clínicos com PROLASTIN-C foi uma erupção cutânea abdominal e nas extremidades em um indivíduo. A erupção foi resolvida após o tratamento ambulatorial com anti-histamínicos e esteróides. Dois casos de erupção cutânea abdominal pruriginosa menos grave foram observados após a reintrodução, apesar do tratamento contínuo com anti-histamínicos e esteróides, o que levou à retirada do indivíduo do ensaio.

A Grifols avaliou o ensaio comparador duplo-cego randomizado de PROLASTIN e PROLASTIN-C para reações adversas (conforme definido na nota de rodapé da Tabela 3) que ocorrem durante cada período de tratamento duplo-cego cruzado de 8 semanas, conforme mostrado na Tabela 9-3.

**Tabela 9-3: Reações adversas que ocorrem durante as primeiras 8 semanas de cada tratamento duplo-cego**

| Reação Adversa <sup>*,†</sup>           | <b>PROLASTIN<sup>®</sup>-C</b><br>Nº de assuntos: 24                     | <b>PROLASTIN<sup>®</sup></b><br>Nº de assuntos: 24                       |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                         | Nº de Indivíduos com Reações Adversas (porcentagem de todos os assuntos) | Nº de Indivíduos com Reações Adversas (porcentagem de todos os assuntos) |
| 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                                                                        |
| Urticaria                               | 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 em que a) a incidência com PROLASTIN-C foi maior do que com PROLASTIN, ou b) a ocorrência foi dentro de 72 horas de tratamento, ou c) o evento foi considerado relacionado ou possivelmente relacionado a a droga.

† Fonte: o ensaio comparador duplo-cego randomizado.

A Tabela 9-4 abaixo mostra a taxa de reação adversa (definida de acordo com a Tabela 9-3) como uma porcentagem de infusões recebidas durante as 8 semanas de cada tratamento duplo-cego.

**Tabela 9-4: Frequência de Reações Adversas como Porcentagem de Todas as Infusões Durante as Primeiras 8 Semanas de Cada Tratamento de Infusão Duplo-Cego**

| Reação Adversa <sup>*</sup>    | <b>PROLASTIN<sup>®</sup>-C</b><br>Nº de infusões: 188     | <b>PROLASTIN<sup>®</sup></b><br>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 | 3 (1.6%)                                                  | 1 (0.5%)                                                  |

**Tabela 9-4: Frequência de Reações Adversas como Porcentagem de Todas as Infusões Durante as Primeiras 8 Semanas de Cada Tratamento de Infusão Duplo-Cego**

| Reação Adversa <sup>*</sup> | <b>PROLASTIN<sup>®</sup>-C</b><br>Nº de infusões: 188        | <b>PROLASTIN<sup>®</sup></b><br>Nº de infusões: 192          |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                             | Nº de Reações Adversas<br>(porcentagem de todas as infusões) | Nº de Reações Adversas<br>(porcentagem de todas as infusões) |
| superior                    |                                                              |                                                              |
| Dor de cabeça               | 1 (0.5%)                                                     | 3 (1.6%)                                                     |
| Prurido                     | 1 (0.5%)                                                     | 0                                                            |
| Urticaria                   | 1 (0.5%)                                                     | 0                                                            |
| Náusea                      | 1 (0.5%)                                                     | 0                                                            |
| Edema periférico            | 1 (0.5%)                                                     | 0                                                            |
| Pirexia                     | 1 (0.5%)                                                     | 0                                                            |

<sup>\*</sup> Fonte: o ensaio comparador duplo-cego randomizado.

A Tabela 9-5 abaixo exhibe as reações adversas que ocorrem em dois ou mais indivíduos durante o estudo aberto de braço único.

**Tabela 9-5: Reações adversas ocorrendo em dois ou mais indivíduos (> 5%) durante o ensaio de rótulo aberto de braço único de 20 semanas**

| Reação Adversa <sup>*,†</sup>           | PROLASTIN®-C<br>Nº de indivíduos: 38                                        |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                         | Nº de Indivíduos com Reações Adversas<br>(porcentagem de todos os sujeitos) |
| Infecção do trato respiratório superior | 6 (15.8%)                                                                   |
| Infecção do trato urinário              | 5 (13.2%)                                                                   |
| Náusea                                  | 4 (10.5%)                                                                   |
| Dor no peito                            | 3 (7.9%)                                                                    |
| Dor na coluna                           | 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%)                                                                    |
| Ondas de calor                          | 2 (5.3%)                                                                    |
| Candidíase oral                         | 2 (5.3%)                                                                    |

\* Uma reação adversa é definida como qualquer evento adverso que ocorreu quando a) a ocorrência foi dentro de 72 horas de tratamento, ou b) o evento foi considerado relacionado ou possivelmente relacionado ao medicamento.

† Fonte: o estudo 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 cega 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 é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manuseio da amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para PROLASTIN-C LIQUID com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

No ensaio clínico farmacocinético cruzado e randomizado, nenhuma resposta de imunogenicidade foi observada em indivíduos tratados com PROLASTIN-C LIQUID ou PROLASTIN-C.

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.

A experiência pós-comercialização esperada para PROLASTIN-C LIQUID é baseada nas reações relatadas para PROLASTIN-C. As reações que foram escolhidas para inclusão devido à sua gravidade, frequência de notificação, possível conexão causal com PROLASTIN-C, ou uma combinação desses fatores, são:

|                                  |                                                                   |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Geral/Corpo como um todo:</b> | Fadiga, mal-estar, doença semelhante à influenza, dor, astenia    |
| <b>Sistema imunológico:</b>      | Hipersensibilidade, incluindo reações anafilactoides/anafiláticas |
| <b>Cardiovascular:</b>           | taquicardia                                                       |
| <b>Músculo-esquelético:</b>      | artralgia, mialgia                                                |
| <b>Gastrointestinais:</b>        | vômitos, diarreia                                                 |
| <b>Investigação:</b>             | aumento da pressão arterial                                       |

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações de Evento Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

As consequências da superdosagem são desconhecidas.

Em caso de superdosagem, o doente deve ser observado de perto para a ocorrência de efeitos indesejáveis e devem estar disponíveis medidas de suporte, se necessário.

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

## **PARTE III – DIZERES LEGAIS**

**PROLASTIN®-C LIQUID (alfa1antitripsina)**

Registro: - 1.3641.0015.002-1 – 500 mg / 10 mL  
- 1.3641.0015.003-1 – 1000 mg / 20 mL  
- 1.3641.0015.004-8 – 4000 mg / 80 mL

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

Produzido por:  
**Grifols Therapeutics LLC**  
Clayton, NC  
27520 USA

Importado e Registrado por:  
**Grifols Brasil, Ltda.**  
Rua Visconde de Nacar, nº 1160,  
Centro, CEP: 80.410-201,  
Curitiba, PR. Brasil,  
11º andar, unidade 1102

CNPJ: 02513899/0001-71  
SAC: 0800 709 2444

**Uso restrito a estabelecimentos de saúde**  
**Uso profissional**  
**Venda sob prescrição**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/12/2025



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                                | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |                                                                             |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                      |                  |                                                |
|-------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                        | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto                                                                     | Data de aprovação | Itens de Bula                                                                                                      | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                     |
| 17/08/2018                    | 0812392186       | 10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12      | N/A                                          | N/A              | N/A                                                                         | N/A               | N/A                                                                                                                | VP/VPS           | 1G PÓ LIOF INJ IV CX FA VD TRANS + DIL X 20 ML |
| 08/07/2019                    | 0595880196       | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12 | N/A                                          | N/A              | N/A                                                                         | N/A               | N/A                                                                                                                | VP/VPS           | 1G PÓ LIOF INJ IV CX FA VD TRANS + DIL X 20 ML |
| 21/06/2023                    | 0631965238       | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12 | 27/10/2022                                   | 4876659223       | 10301 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de rotulagem - Nova destinação         | 28/03/2023        | N/A                                                                                                                | VP/VPS           | 1G PÓ LIOF INJ IV CX FA VD TRANS + DIL X 20 ML |
| 02/10/2023                    | 1045943231       | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12 | N/A                                          | N/A              | N/A                                                                         | N/A               | N/A                                                                                                                | VP/VPS           | 1G PÓ LIOF INJ IV CX FA VD TRANS + DIL X 20 ML |
| 11/03/2024                    | 0297412248       | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12 | 11/03/2024                                   | 0297019248       | 12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022 | 11/03/2024        | Harmonização de textos em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 768 de 12 de dezembro de 2022. | VP/VPS           | 1G PÓ LIOF INJ IV CX FA VD TRANS + DIL X 20 ML |
| 24/10/2024                    | 1467524247       | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula -RDC 60/12  | N/A                                          | N/A              | N/A                                                                         | N/A               | Adequação do formato da bula do profissional de saúde em adequação ao § 3 do art. 5º da RDC Nº 47/2009.            | VP/VPS           | 1G PÓ LIOF INJ IV CX FA VD TRANS + DIL X 20 ML |
| 11/02/2025                    | 0193352257       | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12 | N/A                                          | N/A              | N/A                                                                         | N/A               | Correção da data de aprovação da VP e VPS.                                                                         | VP/VPS           | 1G PÓ LIOF INJ IV CX FA VD TRANS + DIL X 20 ML |

|            |            |                                                                                |            |            |                                                                                                     |            |                                                                                                                 |        |                                                                                                       |
|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27/08/2025 | 1150567252 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12 | 06/07/2021 | 2620873213 | 11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior | 11/08/2025 | Adição de apresentações de forma farmacêutica Solução Injetável                                                 | VP/VPS | SOLUÇÃO INJETÁVEL 10ML, 20ML E 80ML                                                                   |
| 23/12/2025 |            | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12 | 23/12/2025 | 1641312251 | 12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022                         | 23/12/2025 | Harmonização de textos em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 981 de 30 de junho de 2025. | VP/VPS | 1G PÓ LIOF INJ IV<br>CX FA VD TRANS +<br>DIL X 20 ML<br><br>SOLUÇÃO<br>INJETÁVEL 10ML,<br>20ML E 80ML |