

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**ZEMAIRA®**

Inhibiteur de l'alpha1-protéinase (humain)  
Poudre et diluant pour solution pour injection  
Pour administration intraveineuse  
Pharmacopée  
B02AB02

CSL Behring Canada, Inc.  
55, rue Metcalfe, bureau 1460  
Ottawa, Ontario  
K1P 6L5  
[www.cslbehring.ca](http://www.cslbehring.ca)

Date d'approbation initiale :  
2016, SEP, 21  
Date de révision : 2023, MAI, 18

Numéro de contrôle de la présentation : 270961

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4.4 Administration et Information pour le patient	12/2022
---------------------------------------------------	---------

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	5
4.4 Administration.....	9
4.5 Dose oubliée.....	10
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>12</b>
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	17
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives .....	18
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	18
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>19</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	19
9.3	Interactions médicament-comportement.....	19
9.4	Interactions médicament-médicament.....	19
9.5	Interactions médicament-aliment.....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	19
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>19</b>
10.1	Mode d'action .....	19
10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>22</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>23</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>23</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>25</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	25
	Étude RAPID .....	25
14.2	Résultats de l'étude .....	26
	Étude RAPID <sup>1</sup> .....	26
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	27
14.4	Immunogénicité.....	27
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>28</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>29</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Zemaira (inhibiteur de l'alpha1-protéinase (humain)) est indiqué pour :

- Le traitement d'entretien du déficit grave en alpha1-antitrypsine chez les adultes qui présentent des signes cliniques d'emphysème (par ex., génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Zemaira ralentit la destruction sous-jacente du tissu pulmonaire qui mène à l'emphysème tel que démontré par tomodensitométrie. Cependant, il y a un manque de preuves robustes sur la façon dont le taux de densité pulmonaire se traduit en un effet cliniquement pertinent.
- Les patients doivent recevoir un traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal et montrer des signes de maladie pulmonaire évolutive (p. ex., diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) théorique, diminution de la capacité de diffusion, réduction de la capacité de marche ou augmentation du nombre d'exacerbations) évalués par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du déficit en alpha1-antitrypsine.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (<16 ans)** : Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Zemaira (inhibiteur de l'alpha1-protéinase (humain)) est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant des antécédents d'anaphylaxie ou de réactions générales graves au principe actif ou à l'un des excipients de Zemaira.
- Chez les patients présentant un déficit en immunoglobuline A (IgA) et chez qui la présence d'anticorps anti-IgA a été démontrée, en raison du risque d'hypersensibilité grave (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

Sans objet.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Zemaira (*inhibiteur de l'alpha1-protéinase (humain)*) doit être administré par voie intraveineuse seulement.

La dose recommandée de Zemaira est de 60 mg/kg de poids corporel une fois par semaine. Il a été démontré que cette dose augmente et maintient un taux d'IA<sub>1</sub>-P fonctionnel dans la couche de cellules épithéliales des voies respiratoires inférieures, permettant une activité anti-élastase adéquate dans les poumons des personnes présentant un déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine.

Aucune étude visant l'établissement de la dose comportant des paramètres d'évaluation de l'efficacité n'a été réalisée avec Zemaira ou tout autre inhibiteur de l'alpha1-protéinase.

### Population pédiatrique (enfants)

L'innocuité et l'efficacité de Zemaira n'ont pas encore été établies dans la population pédiatrique.

### Population gériatrique (personnes âgées)

Les données témoignant de l'innocuité et de l'efficacité de Zemaira dans la population gériatrique (patients âgés de 65 ans ou plus) sont limitées. Aucune étude clinique n'a permis de déterminer si les patients âgés réagissaient au médicament différemment des sujets plus jeunes.

## 4.3 Reconstitution

### Préparation

- Administration intraveineuse seulement.
- Employer des techniques aseptiques lors de la reconstitution et de l'administration du médicament.
- Ne pas mélanger Zemaira avec d'autres produits médicinaux. Administrer Zemaira à l'aide d'une tubulure de perfusion distincte, réservée à cet effet.
- Reconstituer le produit en ajoutant de l'eau stérile pour injection (diluant; incluse dans l'emballage du produit) à la poudre. La solution reconstituée doit être administrée à l'aide d'un ensemble de perfusion intraveineuse (non fourni).
- Administrer la solution dans les 3 heures suivant la reconstitution.
- Administrer Zemaira par voie intraveineuse à une vitesse d'environ 0,08 mL/kg/min, en fonction de la réponse et du bien-être du patient. La perfusion de la dose recommandée de 60 mg/kg de poids corporel devrait prendre environ 15 minutes.
- Surveiller étroitement la vitesse de perfusion et l'état clinique du patient, y compris ses signes vitaux, durant toute la perfusion. Ralentir ou arrêter la perfusion en cas de réactions indésirables. Si les symptômes s'estompent rapidement, la perfusion peut être reprise à une

vitesse plus lente qui ne compromet pas le bien-être du patient.

- Zemaira est réservé à un usage unique. Après l'administration du médicament, jeter toute solution non utilisée et tout le matériel destiné à la perfusion de manière appropriée, conformément aux exigences locales.

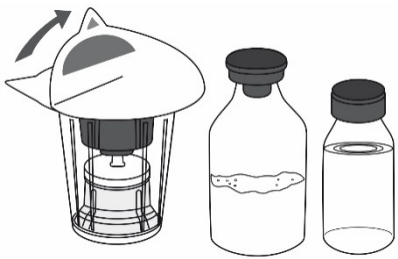
### Directives relatives au traitement à domicile et à l'auto-administration

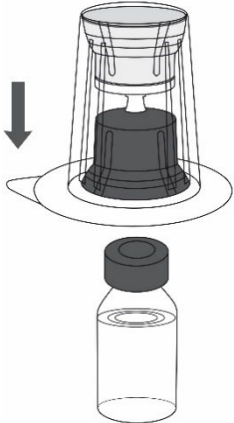
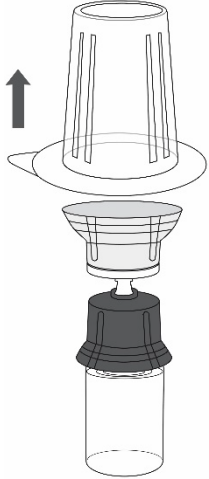
Les premières perfusions doivent être administrées sous la supervision d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation d'un inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase humaine ou dans le traitement du déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine.

Les perfusions subséquentes peuvent être administrées par un aidant ou le patient, si ces derniers ont reçu une formation appropriée et si le traitement est réévalué régulièrement.

C'est au médecin traitant que revient la décision de laisser un patient recevoir son traitement à domicile ou de pouvoir se l'auto-administrer. Il existe peu de données sur l'utilisation de ce produit médicamenteux à domicile ou sur son auto-administration.

Les risques potentiels associés au traitement à domicile et à l'auto-administration sont liés à l'administration en elle-même ainsi qu'à la prise en charge des effets indésirables du médicament, en particulier à l'hypersensibilité. **Suivez les étapes ci-dessous pour reconstituer Zemaira :**

<p><b>1</b> S'assurer que le flacon de poudre et le flacon d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant) sont à la température ambiante (jusqu'à 25 °C). Pour ce faire, laisser les flacons à la température ambiante pendant environ une heure ou tenir les flacons en main pendant quelques minutes.</p>	
<p><b>2</b> Retirer le capuchon en plastique amovible du flacon de diluant.</p>	
<p><b>3</b> Essuyer le bouchon de caoutchouc du flacon de diluant à l'aide d'une solution antiseptique et le laisser sécher.</p>	
<p><b>4</b> Ouvrir le dispositif de transfert Mix2Vial® en retirant le couvercle (Figure 1). Ne pas retirer le dispositif de transfert de l'emballage transparent.</p>	 <p>Figure 1</p>

<p><b>5</b> Placer le <b>flacon de diluant</b> sur une surface plane et propre et tenir le flacon fermement. Prendre le Mix2Vial® avec l'emballage transparent et percer verticalement le <b>flacon de diluant</b> avec l'extrémité <b>bleue</b> du Mix2Vial® (Figure 2).</p>	 <p>Figure 2</p>
<p><b>6</b> Retirer délicatement l'emballage transparent du Mix2Vial® en tenant le rebord et en tirant verticalement vers le haut. S'assurer de ne retirer que l'emballage transparent et non le Mix2Vial® (Figure 3).</p>	 <p>Figure 3</p>
<p><b>7</b> Retirer le capuchon en plastique amovible du flacon de <b>Zemaira</b>.</p>	
<p><b>8</b> Essuyer le bouchon de caoutchouc du flacon de <b>Zemaira</b> à l'aide d'une solution antiseptique et le laisser sécher.</p>	

**9** Placer le flacon de **Zemaira** sur une surface plane et dure. Inverser le flacon de diluant avec le Mix2Vial<sup>®</sup> fixé et percer verticalement le flacon de **Zemaira** avec l'extrémité transparente du Mix2Vial<sup>®</sup> (Figure 4). Le diluant coulera automatiquement dans le flacon de Zemaira.

REMARQUE : S'assurer que toute l'eau a été transférée dans le flacon de Zemaira.

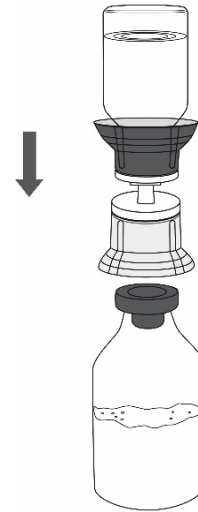


Figure 4

**10** Suivre les étapes ci-dessous pour retirer complètement le Mix2Vial<sup>®</sup> du flacon de Zemaira :

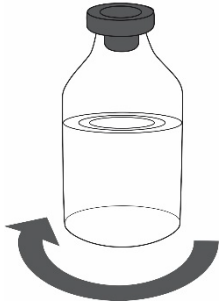
- Saisir fermement le flacon de Zemaira avec une main comme le montre la Figure 5.
- Saisir fermement le diluant et l'extrémité bleue du Mix2Vial<sup>®</sup> avec l'autre main.
- Plier l'ensemble du Mix2Vial<sup>®</sup> sur le côté jusqu'à ce qu'il se détache du flacon de Zemaira (Figure 5).

Jeter le flacon de diluant avec l'ensemble du Mix2Vial<sup>®</sup>.



Figure 5



<p><b>11.</b> Faire tourner délicatement le flacon de Zemaira jusqu'à la dissolution complète de la poudre (Figure 6). <b>NE PAS SECOUER.</b> S'assurer de ne pas toucher le bouchon de caoutchouc du flacon.</p>	 <p>Figure 6</p>
<p><b>12.</b> Examiner la solution reconstituée. La solution doit être transparente, incolore à jaunâtre et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser une solution qui a changé de couleur, qui est trouble ou qui contient des particules.</p>	
<p><b>13.</b> Si plus d'un flacon de Zemaira est nécessaire pour obtenir la dose requise, répéter les instructions 1 à 12 ci-dessus en utilisant un emballage supplémentaire contenant un dispositif de transfert Mix2Vial® non utilisé.</p> <p><b>Utiliser un autre dispositif de transfert Mix2Vial® non utilisé et un flacon d'eau stérile pour préparations injectables (diluant) pour chaque flacon de Zemaira.</b></p>	
<p><b>14.</b> Les solutions reconstituées peuvent être administrées de manière séquentielle directement à partir du flacon, ou bien les solutions reconstituées peuvent être transférées dans un récipient de perfusion (ex. poche de perfusion intraveineuse vide ou flacon en verre; (non fourni) par l'intermédiaire d'une tubulure de perfusion intraveineuse disponible dans le commerce (non fournie)) avant l'administration.</p> <p>Utiliser une technique aseptique pour transférer la solution reconstituée dans un récipient de perfusion.</p>	

**Tableau 1 – Reconstitution**

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Concentration par mL
1000mg	20mL	50mg / mL*
4000mg	76mL	50mg / mL*
5000mg	95mL	50mg / mL*

\*Après la reconstitution avec 20, 76 ou 95 ml de diluant, la solution contient environ 50 mg/ml d'A1-PI.

#### 4.4 Administration

La solution reconstituée doit être administrée en utilisant un dispositif de perfusion intraveineuse (non fourni).

<b>1</b>	Assurez-vous que le capuchon de la prise d'air et la pince à roulette du dispositif de perfusion intraveineuse sont fermés. Percez VERTICALEMENT le flacon de Zemaira à l'aide de la pointe du dispositif de perfusion intraveineuse tout en exerçant doucement une torsion de la pointe du dispositif de perfusion intraveineuse ou fixez le flacon de Zemaira à un récipient de perfusion.
<b>2</b>	Surélevez le flacon/récipient de perfusion de Zemaira ou suspendez-le à un support de perfusion.
<b>3</b>	Amorcez la chambre compte-gouttes en la comprimant jusqu'à ce qu'elle soit à moitié remplie de Zemaira.
<b>4</b>	Ouvrez le capuchon de la prise d'air du dispositif de perfusion intraveineuse
<b>5</b>	Ouvrez lentement la pince à roulette du dispositif de perfusion intraveineuse et laissez la solution de Zemaira s'écouler jusqu'à ce qu'elle atteigne l'extrémité de la tubulure sans former de bulles d'air..
<b>6</b>	Fermez la pince à roulette.
<b>7</b>	Désinfectez le site d'injection avec un antiseptique tel qu'un tampon alcoolisé avant d'insérer soigneusement l'aiguille dans la veine. Assurez-vous qu'il ne reste plus d'air dans l'aiguille à ailettes.
<b>8</b>	Raccordez l'extrémité du dispositif de perfusion intraveineuse à l'aiguille à ailettes et ouvrez à nouveau la pince à roulette.
<b>9</b>	Perfusez la solution reconstituée dans une veine conformément aux directives du médecin. La solution doit être perfusée à une vitesse d'environ 0,08 mL/kg de poids corporel/min, en fonction de la réponse du patient et de son bien-être. Il faudra environ 15 minutes pour perfuser la dose recommandée de 60 mg/kg de poids corporel.

#### 4.5 Dose oubliée

Prendre immédiatement la dose suivante et poursuivre le traitement à intervalles réguliers.

En cas d'oubli, ne doublez pas la dose.

## 5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 2: Renseignements sommaires sur le produit**

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse (IV)	Poudre lyophilisée pour reconstitution et injection;  1000, 4000 et 5000 mg/flacon	Chlorure de sodium, chlorure d'hydrogène ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), mannitol, phosphate de sodium

Zemaira (inhibiteur de l'alpha1-protéinase (humain)) est fourni dans un flacon à usage unique contenant environ 1000, 4000 ou 5000 mg d'inhibiteur de l'alpha1-protéinase fonctionnellement actif sous forme de poudre lyophilisée allant de blanc à blanc cassé qui doit être reconstituée avec de l'Eau stérile pour préparation injectable (incluse dans l'emballage). L'emballage du produit contient :

- 1 flacon de poudre Zemaira (avec un dispositif de suspension)
- 1 flacon d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant)
- 1 dispositif de transfert Mix2Vial® pour la reconstitution

Après reconstitution avec 20, 76 ou 95 mL, respectivement, d'Eau stérile pour préparation injectable, la solution de Zemaira contient de 73 à 89 mM de sodium\*, de 33 à 42 mM de chlorure, de 15 à 20 mM de phosphate et de 121 à 168 mM de mannitol. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été ajoutés pour ajuster le pH. Zemaira ne contient aucun agent de conservation.

\* Cela doit être pris en compte pour les patients qui suivent un régime alimentaire à faible teneur en sel.

Zemaira (inhibiteur de l'alpha1-protéinase (humain)) est une préparation stérile, blanc à blanc cassé et lyophilisée d'inhibiteur de l'alpha1-protéinase (humain) (IA1-P) hautement purifié, aussi appelé alpha1-antitrypsine, qui doit être reconstituée avec de l'Eau stérile pour préparation injectable (incluse dans l'emballage du produit) et administrée par voie intraveineuse. Le produit est offert en trois teneurs d'environ 1000, 4000 ou 5000 mg

d'inhibiteur d'IA1-P fonctionnel par flacon.

Zemaira est fabriqué à partir de pools de plasma humain par fractionnement à l'éthanol froid selon un processus de Cohn modifié, suivi d'étapes de purification supplémentaires. Le processus de fabrication de Zemaira comprend deux étapes de réduction virale : la pasteurisation et la filtration virale (également appelée nanofiltration). Toutes ces mesures permettent d'assurer avec une grande certitude que le procédé de fabrication de Zemaira donne lieu à des marges d'innocuité élevées en ce qui concerne les répercussions potentielles des agents adventifs tels que les micro-organismes, les prions et les virus chez les patients (voir la sous-section Inactivation virale dans la section 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce produit est préparé à partir de grands bassins de plasma humain. Ainsi, il est possible qu'il contienne des agents causatifs de maladies virales ou d'autres maladies indéterminées.

### Généralités

La vitesse de perfusion recommandée pour Zemaira (inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (humain)) doit être respectée (voir la section 8 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Lors des premières perfusions, l'état clinique du patient, incluant ses signes vitaux, devrait être étroitement surveillé durant toute la période de perfusion. En cas de réaction susceptible de découler de l'administration de Zemaira, la vitesse de perfusion doit être diminuée ou l'administration doit être interrompue, selon ce qu'exige l'état clinique du patient. Si les symptômes se résolvent rapidement après l'arrêt de la perfusion, celle-ci peut être reprise à une vitesse plus lente ne compromettant pas le bien-être du patient.

Les mesures standard visant à prévenir les infections découlant de l'utilisation de produits médicaux préparés à partir de plasma ou de sang humain comprennent la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques à l'infection dans les dons individuels et les pools de plasma, ainsi que la mise en place d'étapes de fabrication destinées à l'inactivation et à l'élimination efficaces des virus. Malgré cela, lorsque des produits médicaux préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être entièrement exclue. Ce risque s'applique également aux virus ou aux agents pathogènes de nature encore inconnue.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus à enveloppe tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) et contre les virus sans enveloppe que sont le VHA (de l'hépatite A) et le parvovirus B19.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être généralement envisagée chez les patients recevant de façon régulière ou réitérée des inhibiteurs de la protéinase dérivés du plasma humain.

Il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du produit lors de chaque administration de Zemaira afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Zemaira pourrait légèrement influencer sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines. Des réactions indésirables tels que des étourdissements pourraient se produire à la suite de l'administration de Zemaira.

### **Respiratoire**

La fumée du tabac est un facteur de risque important dans l'apparition et la progression de l'emphysème. Par conséquent, il est fortement recommandé de cesser de fumer et d'éviter les environnements enfumés par le tabac.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

Aucune étude sur la fertilité animale n'a porté sur Zemaira et ses effets sur la fertilité humaine n'ont jamais été établis dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

### **Sensibilité/résistance**

Il convient d'user de prudence lors de l'administration de Zemaira à des patients dont l'hypersensibilité à un produit d'IA<sub>1</sub>-P est connue.

Zemaira peut contenir des traces d'IgA. Les patients présentant un déficit en IgA grave ou sélectif peuvent produire des anticorps anti-IgA et donc être exposés à un risque accru de présenter une hypersensibilité et des réactions anaphylactiques potentiellement graves.

En cas de réactions susceptibles d'être de types allergique ou anaphylactique, il pourrait être nécessaire d'interrompre immédiatement la perfusion, selon la nature et la gravité de la réaction. En cas de choc, il faut administrer un traitement médical d'urgence.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

On ignore si Zemaira ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion de l'inhibiteur de l'alpha1-protéinase humain dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Zemaira ne doit donc être administré à une femme qui allaite qu'en cas d'absolue nécessité.

### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si Zemaira ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion de l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase humain dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Zemaira ne doit donc être administré à une femme qui allaite qu'en cas d'absolue nécessité.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 16 ans)** : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible.

*Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.*

### **7.1.4 Personnes âgées**

Personnes âgées (≥65 ans): L'innocuité et l'efficacité de Zemaira chez les personnes âgées n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Il a été démontré que l'administration thérapeutique de Zemaira à raison de 60 mg/kg de poids corporel, 1 fois par semaine, est bien tolérée.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les sujets recevant Zemaira au cours de tous les essais cliniques étaient les maux de tête, les étourdissements, la dyspnée et les nausées.

Dans le cadre d'essais post-homologation, des exacerbations graves de maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) ont été observées plus fréquemment qu'avec le placebo.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le profil cumulatif d'innocuité et de tolérabilité de Zemaira (inhibiteur de l' $\alpha_1$ -protéinase (humain)) est fondé sur les 6 études cliniques ci-dessous :

- Étude RAPID : *Randomized, Placebo-Controlled Trial of Augmentation Therapy in Alpha<sub>1</sub>-Protease Inhibitor Deficiency* (étude comparative avec placebo et à répartition aléatoire sur le traitement de remplacement contre le déficit en  $\alpha_1$ -antitrypsine). Cette étude a été menée auprès de 180 sujets ayant reçu des doses intraveineuses hebdomadaires de Zemaira à 60 mg/kg de poids corporel (93 sujets) ou de placebo (87 sujets) pendant 24 mois.
- Étude de prolongation de l'essai RAPID, en mode ouvert et menée auprès de 140 sujets ayant terminé l'essai RAPID et reçu des doses intraveineuses hebdomadaires de Zemaira à 60 mg/kg de poids corporel ou de placebo pendant 24 mois supplémentaires.
- Étude contrôlée et à double insu menée auprès de 44 sujets ayant reçu par voie intraveineuse Zemaira à 60 mg/kg de poids corporel (30 sujets) ou Prolastin® (un inhibiteur de l' $\alpha_1$ -protéinase [humain] offert sur le marché) [14 sujets] par semaine pendant 10 semaines, suivie d'une phase ouverte au cours de laquelle 43 sujets ont reçu des doses hebdomadaires de Zemaira pendant 14 semaines.
- Étude ouverte menée auprès de 9 sujets ayant reçu des doses hebdomadaires de Zemaira à raison de 60 mg/kg de poids corporel pendant 26 semaines, suivie d'une phase de prolongation de 7 à 22 semaines.
- Étude croisée et à double insu menée auprès de 18 sujets ayant reçu une dose unique de Zemaira à 60 mg/kg de poids corporel ou de Prolastin® selon la même posologie.

- Étude ouverte menée auprès de 19 sujets ayant reçu par voie intraveineuse une dose unique de Zemaira à 15 mg/kg de poids corporel (2 sujets), à 30 mg/kg (5 sujets), à 60 mg/kg (6 sujets) ou à 120 mg/kg (6 sujets).

La fréquence des effets indésirables (EI) présentée au Tableau 3 et au Tableau 4 est fondée sur des données portant sur une exposition de 6 mois chez 221 patients traités par Zemaira et 87 patients ayant reçu le placebo au cours des 6 études cliniques énumérées ci-dessus.

Les effets indésirables survenus chez > 1 % des patients, selon la classification par système, appareil ou organe de MedDRA, sont présentés au Tableau 3 :

**Tableau 3 : Effets indésirables survenus dans le cadre d'essais cliniques chez > 1 % des patients, et fréquence des événements indésirables (EI) selon le même terme privilégié, exprimés en pourcentage (%) de toutes les perfusions, sans égard à leur causalité.**

<b>Système, appareil ou organe</b> Terme privilégié	<b>Pourcentage de patients signalant des EI &gt; 1 %</b> n = 221 % de patients	<b>Fréquence d'EI en % de toutes les perfusions, sans égard à leur causalité</b> n = 23 138 % du total des perfusions
<b>Affections gastro intestinales</b> Nausées	1,4	0,16
<b>Affections du système nerveux</b> Étourdissements Céphalées	2,3 5,0	0,11 0,78
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Dyspnée	1,4	0,31



### Exacerbations de maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC)

Dans le cadre d'une analyse rétrospective, pendant la partie menée en insu de 10 semaines de l'essai clinique de 24 semaines, 6 sujets (20 %) sur les 30 traités par Zemaira ont présenté au total 7 exacerbations de leur maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Neuf des 14 sujets traités par Prolastin (64 %) ont présenté au total 11 exacerbations de leur MPOC. La différence observée entre les groupes était de 44 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 8 % à 70 %). Au cours de la période totale de traitement de 24 semaines, 7 des 30 sujets du groupe Zemaira (23 %) ont présenté au total 11 exacerbations de leur MPOC.

Dans le cadre de l'étude RAPID, 25 exacerbations graves de MPOC ont été signalées chez 15 sujets sous Zemaira vs 17 événements de ce type chez 9 sujets sous placebo, ce qui correspond à des taux d'exacerbations de 0,146 par année-sujet avec Zemaira et de 0,115 par année-sujet avec le placebo (ratio Zemaira : Placebo [intervalle de confiance à 95 %] : 1,256 [0,457 - 3,454]).

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables survenus chez < 1 % des patients sont résumés au 4 :

**Tableau 4 : Effets indésirables observés peu fréquemment au cours des essais cliniques**

<b>Système, appareil ou organe</b> Terme décrivant l'effet	<b>Zemaira</b> <b>n = 221</b> <b>%</b>
<b>Affections du système nerveux</b>	
Paresthésie	0,5
Hypoesthésie	0,5
<b>Affections vasculaires</b>	
Bouffées vasomotrices	0,5
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Urticaire	0,9
Éruption cutanée (y compris : éruptions cutanées exfoliatives et généralisées)	0,5 0,5
Prurit	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Asthénie	0,5

Pour les EI se produisant chez < 1 % des patients, tous les taux d'EI rapportés en pourcentage

(%) de toutes les perfusions et sans égard à leur causalité étaient  $\leq 0,04$  %.

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Sans objet.

#### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

*Parce que ces effets indésirables sont signalés après la commercialisation sur une base volontaire et qu'ils proviennent d'une population d'une taille inconnue, il n'est pas toujours possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au produit.*

Les effets indésirables qui ont été relevés au cours de l'utilisation de Zemaira après sa commercialisation sont présentés au Tableau 5. Cette liste comprend également les effets indésirables qui ont été considérés comme non liés au traitement à l'étude durant les études cliniques sur Zemaira (voir la section 8.2 Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques).

**Tableau 5 : EI signalés durant l'utilisation de Zemaira après sa commercialisation**

<b>Système, appareil ou organe</b>	<b>Terme privilégié/symptôme</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Douleur aux ganglions lymphatiques
Affections oculaires	Enflure des yeux
Affections gastro-intestinales	Enflure des lèvres
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site de perfusion (y compris : hématome au site de perfusion)* Douleur thoracique* Frissons* Pyrexie*
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (y compris : tachycardie, hypotension, confusion, syncope, réduction de la consommation d'oxygène et œdème pharyngé)* Réactions anaphylactiques*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Enflure du visage, hyperhidrose*

\* Ces effets indésirables ont été observés lors d'essais cliniques, mais ont été évalués comme n'étant pas liés au traitement à l'étude.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'IA<sub>1</sub>-P est une glycoprotéine polypeptidique unique de 52 kDa produite par les hépatocytes et les phagocytes mononucléaires. Il est considéré comme le principal inhibiteur des protéases des voies respiratoires inférieures, où il inhibe l'activité de l'élastase des neutrophiles. Le tissu pulmonaire peut être dégradé par les protéases libérées par les neutrophiles, activés par une infection ou une inflammation. Chez la personne en bonne santé, la production d'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase est suffisante pour maîtriser l'élastase des neutrophiles produite par les neutrophiles activés; la prévention de la protéolyse inappropriée du tissu pulmonaire par l'élastase des neutrophiles est donc assurée. Les états qui provoquent l'accumulation des neutrophiles et leur activation dans les poumons, comme l'infection respiratoire ou le tabagisme, donneront lieu, pour leur part, à une hausse des concentrations d'élastase des neutrophiles.

Les personnes présentant un déficit en IA<sub>1</sub>-P endogène sont incapables de maintenir une défense appropriée contre les protéases et présentent plus rapidement une protéolyse des parois alvéolaires débutant avant l'apparition des signes cliniques d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, au cours de la trentaine ou de la quarantaine. Au fil du temps, la perte

progressive de tissu pulmonaire entraîne une détérioration de la fonction respiratoire caractérisée par la dyspnée et ses séquelles.

Lors d'une étude pharmacologique sur l'innocuité, des chiens ont reçu une dose de 60 ou de 240 mg/kg de Zemaira par voie intraveineuse. À la dose clinique de 60 mg/kg, aucune modification des paramètres cardiovasculaires ou respiratoires, des dosages hématologiques, des paramètres biochimiques sanguins ou des électrolytes n'a été attribuée à l'administration de Zemaira. Une légère diminution temporaire de la résistance fémorale et une augmentation de la circulation sanguine ont été observées après l'administration de la dose de 240 mg/kg.

## 10.2 Pharmacodynamie

L'augmentation des taux d'IA<sub>1</sub>-P fonctionnelle par perfusion intraveineuse et la correction du déséquilibre entre l'EN et les inhibiteurs des protéases est une approche de traitement pour les patients atteints de déficit en IA<sub>1</sub>-P. L'administration de Zemaira augmente et maintient les taux sériques fonctionnels et antigéniques ainsi que les taux d'IA<sub>1</sub>-P dans le liquide de la paroi d'épithélium pulmonaire de la partie inférieure du poumon, ce qui mène à un ralentissement de la progression de l'emphysème. Cependant, les données probantes solides sur la façon dont la vitesse du déclin de la densité pulmonaire se traduit en effets cliniquement pertinents font défaut.

## 10.3 Pharmacocinétique

Quatre études cliniques portant sur Zemaira ont été menées auprès de 89 sujets (59 hommes et 30 femmes) afin d'évaluer l'effet de Zemaira sur les taux sériques d'IA<sub>1</sub>-P. Les sujets étaient âgés de 29 à 68 ans (âge médian de 49 ans). Lors de la sélection, les taux sériques d'IA<sub>1</sub>-P se situaient entre 3,2 et 10,1 µM (moyenne de 5,6 µM).

Une étude pharmacocinétique croisée, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par médicament actif a été menée auprès de 13 hommes et de 5 femmes atteints de déficit en IA<sub>1</sub>-P, dans une fourchette d'âge de 36 à 66 ans. Neuf sujets ont reçu une dose unique de Zemaira à 60 mg/kg de poids corporel suivie de Prolastin et neuf sujets ont reçu Prolastin suivi d'une dose unique de Zemaira à 60 mg/kg de poids corporel; une période de sevrage thérapeutique de 35 jours a été observée entre les deux doses. Au total, 13 échantillons de sérum ont été prélevés à différents moments après la perfusion, jusqu'au jour 21. Tableau 6 présente les résultats en matière de paramètres pharmacocinétiques moyens pour Zemaira.

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques pour l'IA<sub>1</sub>-P après une dose unique de Zemaira à 60 mg/kg de poids corporel**

Paramètre pharmacocinétique	Zemaira à 60 mg/kg Moyenne (écart-type)*	Prolastin à 60 mg/kg Moyenne (écart-type)
Aire sous la courbe (ASC <sub>0-∞</sub> )	144 (±27) µM x jour	160 (±32) µM x jour
Concentration maximale (C <sub>max</sub> )	44,1 (±10,8) µM	48,8 (±8,7) µM
Demi-vie terminale (t <sub>1/2β</sub> )	5,1 (±2,4) jours	4,8 (±1,4) jours
Clairance totale	603 (±129) ml/jour	557 (±107) ml/jour
Volume de distribution à l'état d'équilibre	3,8 (±1,3) l	3,4 (±0,8) l

\* n = 18 sujets

Une analyse pharmacocinétique fondée sur la population a été effectuée à l'aide des données tirées de l'essai RAPID mené auprès de 90 sujets traités par Zemaira. Au sein de la population à l'étude, l'estimation de la demi-vie moyenne s'établissait à 6,8 jours. Le modèle prédisait une concentration moyenne à l'état d'équilibre de 21,8 µM après l'administration d'une dose hebdomadaire de 60 mg/kg de poids corporel. L'analyse pharmacocinétique fondée sur la population n'a pas révélé d'effets significatifs relatifs à l'âge, au sexe, au poids, ni aux concentrations sériques initiales d'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase antigénique sur la clairance de Zemaira.

### **Relation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie**

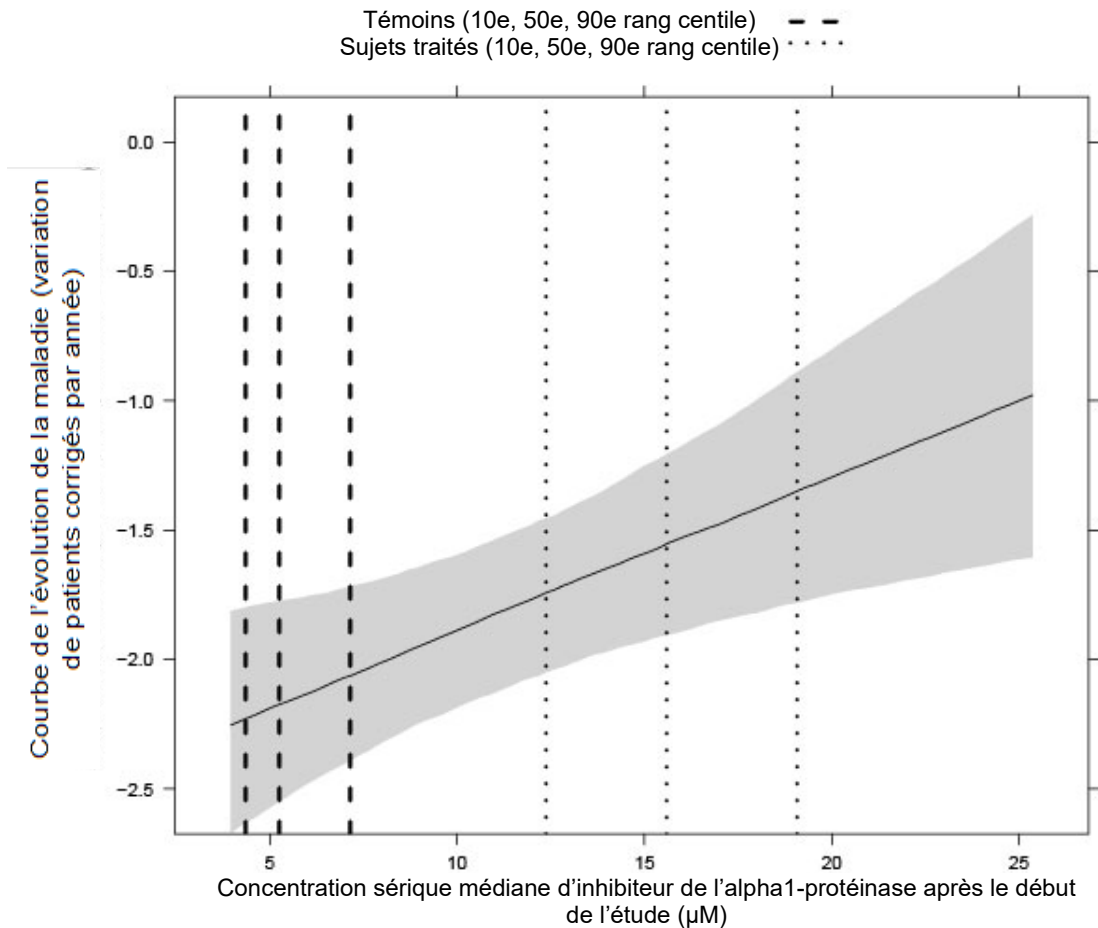
Au cours d'une étude clinique contrôlée menée à double insu afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité biochimique de Zemaira, 44 sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir, par voie intraveineuse, une dose de 60 mg/kg de poids corporel de Zemaira à raison de 1 fois par semaine pendant 24 semaines. Les concentrations sériques minimales moyennes d'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase à l'état d'équilibre (semaines 7 à 11) se sont maintenues au-delà de 11 µM. Chez les sujets traités par Zemaira, la concentration sérique minimale moyenne d'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase à l'état d'équilibre s'est établie à 17,7 µM (écart-type : 2,5).

Un lavage broncho-alvéolaire a été réalisé chez un sous-groupe de sujets participant à l'étude (10 sujets traités par Zemaira). Les mesures des taux d'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase dans le liquide du revêtement épithélial ont révélé une augmentation constante après le traitement. Les taux d'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase antigénique dans le liquide du revêtement épithélial et les taux de complexes inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase-élastase des neutrophiles ont augmenté par rapport au début de l'étude. L'élastase libre était trop faible pour être mesurée dans tous les échantillons.

Une analyse de l'exposition et de la réponse a été effectuée au terme de l'étude RAPID et de son étude de prolongation. Cette analyse a révélé une relation linéaire inverse entre les concentrations sériques minimales d'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase et le déclin annuel de la

densité pulmonaire mesuré par tomodynamométrie corrigée en fonction du volume chez les sujets qui ont reçu 60 mg/kg de poids corporel de Zemaira par voie intraveineuse ou un placebo (Figure 1).

**Figure 1 : Taux de déclin de la densité pulmonaire prévu en fonction de la concentration sérique minimale d'inhibiteur de l'alpha1-protéinase\***



\* La zone grise représente l'intervalle de confiance à 90 % fondé sur le taux annuel de variation de la densité pulmonaire corrigée, mesurée par la méthode d'auto-amorçage (« bootstrap »).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Lorsqu'il est conservé au réfrigérateur ou à la température ambiante (de +2 à +25 °C), Zemaira est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. Ne pas congeler.

Entreposage après reconstitution : administrer dans les 3 heures suivant la reconstitution. Ne pas congeler la solution reconstituée.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (humain); alpha<sub>1</sub>-antitrypsine (A<sub>1</sub>AT).

Nom chimique : n.a

Formule moléculaire et masse moléculaire : De 50 à 52 kDa

Formule de structure : L'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (humain) est une protéine globulaire dotée d'une similitude structurelle marquée avec d'autres membres de la famille des inhibiteurs de la sérine protéinase.. Sa structure secondaire est principalement formée de motifs composés d'hélices  $\alpha$  et de feuillets  $\beta$ . Un élément notable de sa structure est la boucle du centre réactif, qui comprend les résidus 344 à 368. Cette boucle non structurée s'étend jusqu'au solvant et contient la liaison clivable (située entre les résidus 358 et 359) essentielle à l'inhibition de la protéase.

La chaîne polypeptidique de 394 acides aminés et la structure tridimensionnelle exempte de glycanes du variant génétique le plus courant de l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (humain) sont ici décrits. Les caractéristiques notables de cette séquence comprennent trois asparagines contenant des oligosaccharides liés au N en positions 46, 83 et 247 et une cystéine unique en position 232. Un variant génétique fréquent de cette séquence présente une substitution de la valine par l'alanine en position 213. L'identification de l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (humain) à titre de principale protéine dans Zemaira a été confirmée par la digestion tryptique et l'analyse de la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS). De plus, le poids moléculaire de la molécule de l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (humain) observé par spectrométrie de masse à haute résolution de la protéine intacte correspond à celui des différents glycoformes et variants des séquences de la molécule décrits dans la littérature médicale.

Le poids moléculaire moyen de l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (humain) cité dans la littérature médicale varie considérablement, de 49 000 à 59 000 Da, selon la méthode de mesure utilisée. La majorité des valeurs se concentrent autour de 50 à 52 kDa. Le poids

moléculaire de l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (humain) qui compose Zemaira a été établi par spectrométrie de masse à haute résolution à temps de vols avec ionisation par électrobulbation. Le poids moléculaire moyen peut être estimé à partir de ce spectre à l'aide de l'intensité observée pour calculer une moyenne pondérée correspondant au spectre entier. Cette valeur moyenne, de 51 333,3 Da correspond aux valeurs rapportées dans la littérature médicale. Chacune des valeurs maximales observées dans le spectre concordent fortement avec les masses calculées des formes connues de l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (humain).

Propriétés physicochimiques : Zemaira est offert sous forme d'une poudre pour solution qui est soluble dans l'eau.

Norme pharmaceutique : Pharmacopée

### Caractéristiques du produit :

Zemaira est une préparation stérile, blanc à blanc cassé et lyophilisée d'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (humain) hautement purifié, aussi appelé alpha<sub>1</sub>-antitrypsine, qui doit être reconstituée et administrée par voie intraveineuse. Le produit reconstitué est une solution transparente, incolore à jaunâtre.

Chaque flacon de Zemaira renferme les ingrédients suivants :

**Tableau 7 : Ingrédients**

Ingrédient	Quantité nominale		
Inhibiteur de l'alpha <sub>1</sub> -protéinase (humain)	1000 mg/flacon	4000 mg/flacon	5000 mg/flacon
Sodium	37 mg/flacon	148 mg/flacon	185 mg/flacon
Chlorure	27 mg/flacon	108 mg/flacon	135 mg/flacon
Phosphate	32 mg/flacon	128 mg/flacon	160 mg/flacon
Mannitol	525 mg/flacon	2100 mg/flacon	2625 mg/flacon
Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium	Quantité suffisante pour ajuster le pH		

L'activité spécifique de Zemaira est  $\geq 0,7$  mg d'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase fonctionnel par milligramme de protéine totale. Sa pureté en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase est  $\geq 92$  %. Le contenu en protéine totale est d'environ 1100 mg par flacon, 4400 mg par flacon ou 5500 mg



par flacon. Après reconstitution avec 20, 76 ou 95 mL d'Eau stérile pour préparation injectable, la solution contient environ 50 mg/mL d'inhibiteur de l' $\alpha_1$ -protéinase.

## **Inactivation virale**

Tout le plasma utilisé dans la fabrication de Zemaira est obtenu chez des donneurs de plasma et testé en utilisant des analyses sérologiques pour la détection de l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag<sub>s</sub>HB) et des anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et de type 2 (VIH-1/2) et le virus de l'hépatite C (VHC). Le plasma fait également l'objet d'un test des acides nucléiques (TAN) pour la détection du virus de l'hépatite B (VHB), du VHC, du VIH-1 et du virus de l'hépatite A (VHA); ces tests se sont révélés non réactifs (négatifs). Le plasma fait également l'objet d'un TAN pour la détection du parvovirus B19 (VB19). Seul le plasma qui satisfaisait aux exigences du dépistage des virus est utilisé pour la fabrication de Zemaira. Le seuil relatif au VB19 présent dans le plasma fractionné s'établit à  $\leq 104$  unités internationales de VB19 par mL.

Zemaira est fabriqué à partir de grands pools de plasma humain, par fractionnement à l'éthanol froid selon un procédé de Cohn modifié, suivi d'autres procédés de purification. Le procédé de fabrication de Zemaira comprend deux étapes de clairance virale : la pasteurisation et la filtration virale (également appelée nanofiltration). Ces étapes relatives à la clairance virale ont été validées lors d'une série d'expériences in vitro portant sur leur capacité à inactiver ou à éliminer à la fois les virus avec et sans enveloppe.

Toutes ces mesures permettent d'assurer avec une grande certitude que le procédé de fabrication de Zemaira donne lieu à des marges d'innocuité élevées en ce qui concerne les répercussions potentielles des agents adventices tels que les micro-organismes, les prions et les virus chez les patients.

## **14 ESSAIS CLINIQUES**

### **14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude**

#### **Étude RAPID<sup>1</sup>**

L'efficacité et l'innocuité de Zemaira ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire (étude RAPID) qui a été suivie d'une étude de prolongation de 2 ans menée en mode ouvert (étude de prolongation RAPID).

Au total, 180 sujets atteints d'un déficit en  $\alpha_1$ -antitrypsine caractérisé par un taux sérique d'inhibiteur de l' $\alpha_1$ -protéinase  $< 11 \mu\text{M}$  (c'est-à-dire  $< 50 \text{ mg/dL}$  d'après la néphélobimétrie) et des signes cliniques d'emphysème ont été répartis aléatoirement pour recevoir Zemaira à

---

<sup>1</sup> Chapman KR et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha_1$  antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9991):360-8.

raison de 60 mg/kg de poids corporel 1 fois par semaine par voie intraveineuse (93 sujets) ou un placebo (87 sujets) pendant une période pouvant atteindre 24 mois.

Cent quarante sujets (76 sujets traités par Zemaira et 64 sujets ayant reçu le placebo durant l'étude RAPID) ont ensuite participé à l'étude de prolongation RAPID, au cours de laquelle ils ont été traités par Zemaira à raison de 60 mg/kg de poids corporel, 1 fois par semaine, par voie intraveineuse pendant une période pouvant atteindre 24 mois.

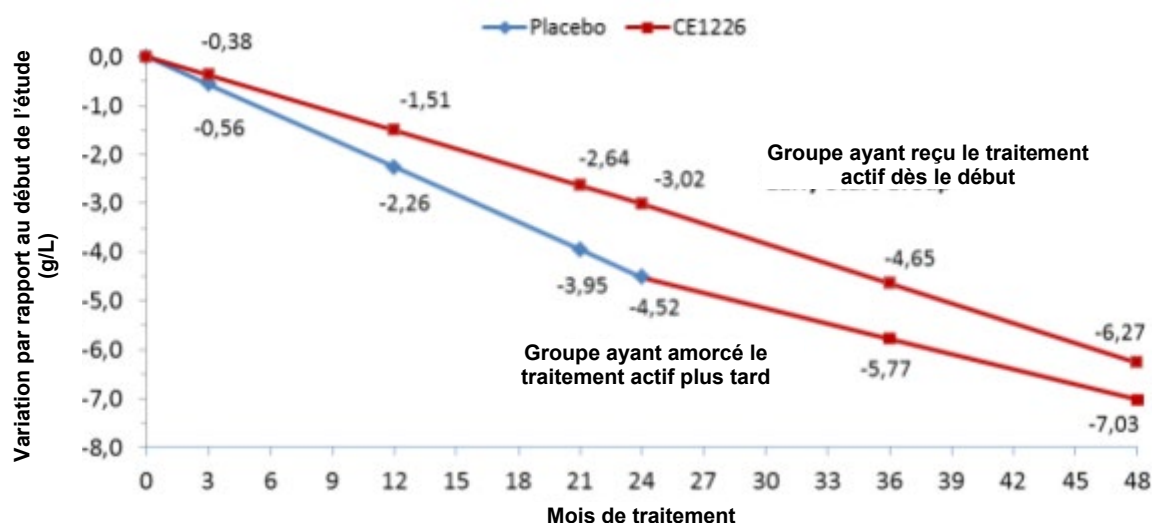
Les données cliniques obtenues au cours des deux études sont fondées sur la tomodynamométrie évaluant l'effet de Zemaira sur l'évolution de l'emphysème et le déclin de la densité pulmonaire.

## 14.2 Résultats de l'étude

### Étude RAPID<sup>1</sup>

Les sujets traités par Zemaira ont montré une tendance constante vers un déclin plus lent de la densité pulmonaire que les sujets sous placebo (voir la Figure 2). Le taux annuel de déclin de la densité pulmonaire, mesuré par tomodynamométrie à la capacité pulmonaire totale sur 2 ans, était plus faible avec Zemaira (-1,45 g/L) qu'avec le placebo (-2,19 g/L), ce qui correspond à une réduction de 34 % ( $p = 0,017$ , unilatéral). Tout au long de l'étude, les mesures plus élevées de la densité pulmonaire obtenues par tomodynamométrie étaient corrélées à un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) plus élevé (0,31,  $p < 0,001$ ), à une capacité plus élevée de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (0,26,  $p = 0,002$ ), à une capacité d'exercice plus élevée (0,26,  $p = 0,002$ ) et à un plus faible score au volet sur l'activité de la maladie du questionnaire SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) (-0,26,  $p = 0,002$ ).

Figure 1 : Étude RAPID – Variation de la densité pulmonaire par rapport au début de l'étude



L'analyse finale de l'étude de prolongation RAPID a révélé :

- que le ralentissement du déclin de la densité pulmonaire s'est maintenu chez les sujets qui ont reçu le traitement par Zemaira sans interruption pendant 4 ans;
- qu'un ralentissement du déclin de la densité pulmonaire a été obtenu dans l'étude de prolongation RAPID au cours de l'administration de Zemaira chez les sujets qui avaient reçu le placebo durant l'étude RAPID.
- que la perte de tissu pulmonaire survenue au cours de l'exposition au placebo durant 2 ans était irréversible.

Dans le cadre de l'étude RAPID, Zemaira administré en doses uniques de 120 mg/kg de poids corporel chez 75 patients en vue de combler une abstinence exceptionnelle de médicaments de deux semaines, a montré un profil d'innocuité et de tolérabilité similaire à celui du placebo. Aucune recherche n'a porté sur une posologie hebdomadaire régulière à 120 mg/kg de poids corporel.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet.

### 14.4 Immunogénicité

Sans objet.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Afin d'évaluer la formation de nouveaux déterminants antigéniques causés par l'étape de pasteurisation, des lapins ont été immunisés au moyen de Zemaira. Par la suite, des prélèvements de sérum ont été réalisés chez les animaux, puis les fractions IgG ont été purifiées et absorbées avec Zemaira non pasteurisé. Zemaira pasteurisé et non pasteurisé ont été séparés par électrophorèse sur gel non dénaturant ou sur gel en présence de dodécylsulfate de sodium, transférés sur membranes de nitrocellulose et détectés au moyen de divers anticorps. L'étude a révélé qu'aucun néoantigène n'était décelable dans les échantillons pasteurisés de Zemaira.

### **Toxicologie générale :**

Au cours d'études sur l'administration d'une dose unique, des souris et des rats ont reçu une dose de 0, de 60, de 240 ou de 600 mg/kg de Zemaira par voie intraveineuse et ont été observés 2 fois par jour pendant 15 jours. Aucun signe de toxicité n'a été relevé jusqu'à la dose de 240 mg/kg. Des signes passagers de détresse ont été signalés chez des souris mâles et des rats des deux sexes après l'administration de la dose la plus élevée (600 mg/kg).

Lors d'études portant sur la toxicité de doses multiples, des rats et des lapins ont reçu 0, 60 ou 240 mg/kg de Zemaira par voie intraveineuse, 1 fois par jour, pendant 5 jours consécutifs. Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur les signes cliniques, le poids corporel, les paramètres hématologiques, la coagulation ou l'analyse d'urine chez les rats qui ont reçu jusqu'à 240 mg/kg de Zemaira. Aucun signe de toxicité n'a été signalé chez les lapins qui ont reçu 60 mg/kg de Zemaira. Des modifications du poids des organes et une ulcération épidermique légère ont été relevées chez des lapins qui ont reçu la dose de 240 mg/kg, sans toutefois que des effets cliniques soient observés.

La tolérance locale de Zemaira a été évaluée chez des lapins à la suite de son administration par voie intraveineuse, périverneuse et intra-artérielle. Aucun effet indésirable local lié au traitement n'a été observé.

**Cancérogénicité :** Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer la carcinogénèse.

**Génotoxicité :** Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer la mutagenèse.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer l'altération de la fertilité.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Zemaira®

#### Inhibiteur de l'alpha1-protéinase (humain)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Zemaira** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Zemaira**.

#### Pour quoi Zemaira est-il utilisé?

- Ce médicament est utilisé chez les adultes qui présentent un déficit grave connu en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (une maladie héréditaire aussi appelée déficit en alpha<sub>1</sub> antitrypsine) et qui sont atteints d'une maladie des poumons appelée emphysème.
- L'emphysème se présente quand la diminution des taux de l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase provoque une maladie où l'élastase des neutrophiles n'est pas adéquatement maîtrisée, ce qui endommage les petits sacs d'air des poumons par lesquels l'oxygène passe dans votre organisme. Les dommages causés entraînent un mauvais fonctionnement des poumons.
- L'utilisation de ce médicament sur une base régulière entraîne une augmentation des taux d'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase dans le sang et les poumons, ce qui ralentit la progression de l'emphysème. Il n'existe cependant que peu de données permettant d'expliquer les répercussions de ces modifications sur le plan clinique.

#### Comment Zemaira agit-il?

Ce médicament contient le principe actif inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase humain, un composant normal du sang que l'on retrouve dans les poumons. Sa fonction première est d'y protéger le tissu pulmonaire en limitant l'action d'une certaine enzyme appelée élastase des neutrophiles. L'élastase des neutrophiles peut causer des dommages si son action n'est pas maîtrisée (par exemple, si vous êtes atteint de déficit en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase).

## Quels sont les ingrédients dans Zemaira?

Ingrédients médicinaux :

- Inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (humain)

Ingrédients non médicinaux :

- Chlorure de sodium
- Chlorure d'hydrogène ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
- Mannitol
- Phosphate de sodium

## Zemaira est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Zemaira est fourni dans un flacon à usage unique contenant environ 1000, 4000 ou 5000 mg d'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase fonctionnellement actif sous forme de poudre lyophilisée allant de blanc à blanc cassé qui doit être reconstituée avec le flacon d'Eau stérile pour préparation injectable respectif (20, 76 ou 95mL) (incluse dans l'emballage).

L'emballage du produit contient :

- 1 flacon de poudre Zemaira (avec un dispositif de suspension)
- 1 flacon d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant)
- 1 dispositif de transfert Mix2Vial® pour reconstitution

## Ne prenez pas Zemaira si :

- Vous êtes allergique à l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase humain ou à tout autre ingrédient qui compose le médicament.
- Vous présentez un déficit en certaines protéines du sang appelées immunoglobulines A (IgA) et vous présentez des anticorps dirigés contre celles-ci.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Zemaira, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- Si vous avez des antécédents de réaction allergique ou d'autres réactions indésirables à l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase humain. Votre médecin vous renseignera à propos des signes de réaction allergique (par exemple : frissons, bouffées de chaleur, battements cardiaques rapides, chute de la tension artérielle, sensation de tête légère, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer ou à avaler, ainsi qu'enflure des mains, du visage ou de la bouche).

- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou professionnel de la santé avant de prendre ce médicament.
  - Cependant, comme aucune information n'est accessible quant à l'innocuité de Zemaira pendant la grossesse : si vous êtes enceinte, ce médicament ne doit vous être administré qu'avec prudence.
  - On ignore si Zemaira passe dans le lait maternel. Si vous allaitez, votre médecin vous informera des risques et des avantages associés à la prise de ce médicament.
  - Il n'existe aucune donnée sur l'effet de Zemaira sur la fertilité.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

- Des étourdissements peuvent survenir après l'administration du médicament. Si vous avez des étourdissements, évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie jusqu'à la disparition des symptômes.
- Ce médicament n'est pas destiné à l'administration chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

#### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Zemaira :**

À ce jour, aucune interaction pertinente n'est connue.

#### **Comment prendre Zemaira :**

Après sa reconstitution, Zemaira est administré par perfusion dans une veine. Un professionnel de la santé qui possède de l'expérience dans le traitement du déficit en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase supervisera les premières perfusions.

#### **Traitement à domicile/auto-administration**

Après les premières perfusions, vous ou votre aidant pourriez procéder vous-même à l'administration de Zemaira, mais seulement après avoir reçu une formation adéquate. Votre médecin décidera si l'administration à domicile ou l'auto-administration de Zemaira est une option convenable pour vous. Si c'est le cas, il vous donnera des explications sur :

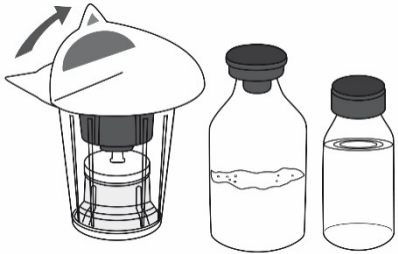
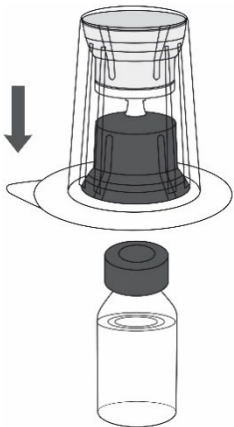
- la façon de préparer et d'administrer le médicament;
- la façon de conserver la stérilité du produit (techniques de perfusion aseptiques);
- la façon de remplir un journal de traitement;

- la façon de cerner les effets secondaires, y compris les signes de réactions allergiques et les mesures à prendre si de tels effets surviennent.

Votre médecin ou votre professionnel de la santé examinera régulièrement votre technique de perfusion ou celle de votre aidant afin de s'assurer qu'elle demeure adéquate.

## Reconstitution

Suivez les étapes ci-dessous pour reconstituer Zemaira :

<p><b>1.</b> S'assurer que le flacon de poudre et le flacon d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant) sont à la température ambiante (jusqu'à 25 °C). Pour ce faire, laisser les flacons à la température ambiante pendant environ une heure ou tenir les flacons en main pendant quelques minutes.</p>	
<p><b>2.</b> Retirer le capuchon en plastique amovible du flacon de diluant.</p>	
<p><b>3.</b> Essuyer le bouchon de caoutchouc du flacon de diluant à l'aide d'une solution antiseptique et le laisser sécher.</p>	
<p><b>4.</b> Ouvrir le dispositif de transfert Mix2Vial® en retirant le couvercle (Figure 1). Ne pas retirer le dispositif de transfert de l'emballage transparent.</p>	 <p>Figure 1</p>
<p><b>5.</b> Placer le <b>flacon de diluant</b> sur une surface plane et propre et tenir le flacon fermement. Prendre le Mix2Vial® avec l'emballage transparent et percer verticalement le <b>flacon de diluant</b> avec l'extrémité <b>bleue</b> du Mix2Vial® (Figure 2).</p>	 <p>Figure 2</p>



6. Retirer délicatement l'emballage transparent du Mix2Vial® en tenant le rebord et en tirant verticalement vers le haut. S'assurer de ne retirer que l'emballage transparent et non le Mix2Vial® (Figure 3).

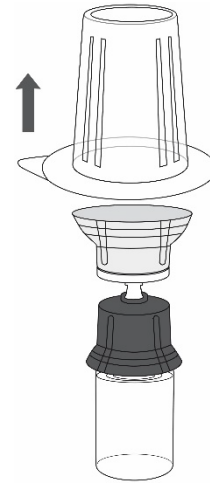


Figure 3

7. Retirer le capuchon en plastique amovible du flacon de **Zemaira**.

8. Essuyer le bouchon de caoutchouc du flacon de **Zemaira** à l'aide d'une solution antiseptique et le laisser sécher.

9. Placer le flacon de **Zemaira** sur une surface plane et dure. Inverser le flacon de diluant avec le Mix2Vial® fixé et percer verticalement le flacon de **Zemaira** avec l'extrémité transparente du Mix2Vial® (Figure 4). Le diluant coulera automatiquement dans le flacon de Zemaira.

REMARQUE : S'assurer que toute l'eau a été transférée dans le flacon de Zemaira.

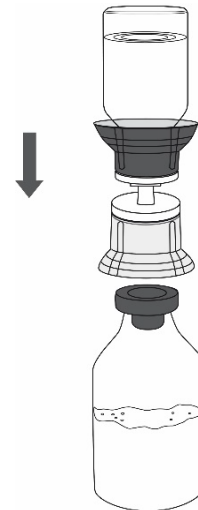


Figure 4

- 10.** Suivre les étapes ci-dessous pour retirer complètement le Mix2Vial® du flacon de Zemaira :
- Saisir fermement le flacon de Zemaira avec une main comme le montre la Figure 5.
  - Saisir fermement le diluant et l'extrémité bleue du Mix2Vial® avec l'autre main.
  - Plier l'ensemble du Mix2Vial® sur le côté jusqu'à ce qu'il se détache du flacon de Zemaira (Figure 5).

Jeter le flacon de diluant avec l'ensemble du Mix2Vial®.



Figure 5

- 11.** Faire tourner délicatement le flacon de Zemaira jusqu'à la dissolution complète de la poudre (Figure 6). NE PAS SECOUER. S'assurer de ne pas toucher le bouchon de caoutchouc du flacon.



Figure 6

- 12.** Examiner la solution reconstituée. La solution doit être transparente, incolore à jaunâtre et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser une solution qui a changé de couleur, qui est trouble ou qui contient des particules.

- 13.** Si plus d'un flacon de Zemaira est nécessaire pour obtenir la dose requise, répéter les instructions 1 à 12 ci-dessus en utilisant un emballage supplémentaire contenant un dispositif de transfert Mix2Vial® non utilisé.

**Utiliser un autre dispositif de transfert Mix2Vial® non utilisé et un flacon d'eau stérile pour préparations injectables (diluant) pour chaque flacon de Zemaira.**

**14.** Les solutions reconstituées peuvent être administrées de manière séquentielle directement à partir du flacon, ou bien les solutions reconstituées peuvent être transférées dans un récipient de perfusion (ex. poche de perfusion intraveineuse vide ou flacon en verre; (non fourni) par l'intermédiaire d'une tubulure de perfusion intraveineuse disponible dans le commerce (non fournie)) avant l'administration.

Utiliser une technique aseptique pour transférer la solution reconstituée dans un récipient de perfusion.

### **Administration :**

La solution reconstituée doit être administrée en utilisant un dispositif de perfusion intraveineuse (non fourni).

- 1.** Assurez-vous que le capuchon de la prise d'air et la pince à roulette du dispositif de perfusion intraveineuse sont fermés. Percez VERTICALEMENT le flacon de Zemaira à l'aide de la pointe du dispositif de perfusion intraveineuse tout en exerçant doucement une torsion de la pointe du dispositif de perfusion intraveineuse ou fixez le flacon de Zemaira à un récipient de perfusion.
- 2.** Surélevez le flacon/récipient de perfusion de Zemaira ou suspendez-le à un support de perfusion.
- 3.** Amorcez la chambre compte-gouttes en la comprimant jusqu'à ce qu'elle soit à moitié remplie de Zemaira.
- 4.** Ouvrez le capuchon de la prise d'air du dispositif de perfusion intraveineuse
- 5.** Ouvrez lentement la pince à roulette du dispositif de perfusion intraveineuse et laissez la solution de Zemaira s'écouler jusqu'à ce qu'elle atteigne l'extrémité de la tubulure sans former de bulles d'air..
- 6.** Fermez la pince à roulette.
- 7.** Désinfectez le site d'injection avec un antiseptique tel qu'un tampon alcoolisé avant d'insérer soigneusement l'aiguille dans la veine. Assurez-vous qu'il ne reste plus d'air dans l'aiguille à ailettes.
- 8.** Raccordez l'extrémité du dispositif de perfusion intraveineuse à l'aiguille à ailettes et ouvrez à nouveau la pince à roulette.
- 9.** Perfusez la solution reconstituée dans une veine conformément aux directives du médecin. La solution doit être perfusée à une vitesse d'environ 0,08 mL/kg de poids corporel/min, en fonction de la réponse du patient et de son bien-être. Il faudra environ 15 minutes pour perfuser la dose recommandée de 60 mg/kg de poids corporel.

### **Dose habituelle :**

La quantité de Zemaira qui vous est administrée est proportionnelle à votre poids corporel. La dose recommandée est de 60 mg par kilogramme de poids corporel et doit être administrée 1 fois par semaine. La perfusion de la solution dure normalement 15 minutes (environ 0,08 ml de solution par kg de poids corporel par minute). Votre médecin établira la vitesse de perfusion qui vous convient en tenant compte de votre poids et de votre tolérance à la perfusion.

### **Surdosage :**

Aucun cas de surdose n'a été signalé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de [Marque nominative], contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Prenez immédiatement la dose suivante et poursuivez le traitement à intervalles réguliers, selon les directives de votre médecin ou de votre professionnel de la santé.

En cas d'oubli, ne doublez pas la dose.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Zemaira?**

Lorsque vous recevez Zemaira, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants après avoir utilisé Zemaira, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé :

- Réactions d'hypersensibilité (y compris : tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides), hypotension (tension artérielle anormalement basse), confusion, syncope (perte de conscience temporaire), diminution de la consommation d'oxygène et œdème pharyngé (enflure de la gorge)).
- Réactions anaphylactiques (réactions allergiques (par exemple : frissons, bouffées de chaleur, battements cardiaques rapides, chute de la tension artérielle, sensation de tête légère, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer ou à avaler, ainsi qu'enflure des mains, du visage ou de la bouche)). Selon la nature et la gravité de la réaction, votre médecin pourrait décider de ralentir la perfusion ou de l'arrêter et vous administrer un traitement approprié. Si vous vous administrez vous-même le traitement ou si vous le recevez à domicile, cessez immédiatement la perfusion et communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Des étourdissements peuvent survenir après l'administration du médicament. Si vous présentez des étourdissements, évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie jusqu'à la disparition des symptômes.

Les autres effets secondaires possibles peuvent comprendre :

- Maux de tête
- Dyspnée (essoufflement)
- Nausées
- Douleur aux ganglions lymphatiques
- Enflure des yeux
- Enflure des lèvres
- Réactions au site de perfusion (telles que brûlure, piqûre, douleur, enflure ou rougeur au site de perfusion (hématome))
- Douleur à la poitrine
- Frissons
- Pyrexie (fièvre)
- Enflure du visage, hyperhidrose (transpiration excessive)

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada, Inc. tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante :

[AdverseReporting@CSLBehring.com](mailto:AdverseReporting@CSLBehring.com)

**Entreposage :**

Lorsqu'il est conservé au réfrigérateur ou à la température ambiante (de +2 à +25 °C), Zemaira est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. Ne pas congeler.

Entreposage après la reconstitution : administrer dans les 3 heures suivant la reconstitution. Ne pas congeler la solution reconstituée.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de Zemaira :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.CSLBehring.ca](http://www.CSLBehring.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-773-7721.

Le présent dépliant a été rédigé par CSL Behring Canada, Inc.

Dernière révision : 2023, MAI, 18