

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

PROLASTIN®-C

Inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) pour injection,
Poudre lyophilisée pour solution - administration intraveineuse seulement

1000 mg / flacon

Agent de recharge en alpha₁-antitrypsine

Fabricant :

Grifols Therapeutics, LLC
8368 U.S. 70 Bus. Hwy West
Clayton, Caroline du Nord
27520
États-Unis

Importé et distribué par :

Grifols Canada Ltée
5060 Spectrum Way
Bureau 405
Mississauga (Ontario)
L4W 5N5

Date d'approbation initiale :

19 septembre 1988

Date de révision :

29 octobre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 287098

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Ne s'applique pas

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	10
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché	12

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
9.4	Interactions médicament-médicament.....	13
9.5	Interactions médicament-aliment.....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1	Mode d'action.....	13
10.2	Pharmacodynamie	14
10.3	Pharmacocinétique.....	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	15
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	16
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	16
14	ESSAIS CLINIQUES	17
14.1	Conception des essai et caractéristiques démographiques des études 18	
14.2	Résultats de l'étude.....	19
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	20
15	MICROBIOLOGIE.....	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	21
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PROLASTIN-C (inhibiteur de l'alpha₁-protéinase [humain] pour injection) est indiqué pour :

- le traitement de substitution chronique chez les personnes atteintes d'un déficit congénital en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (déficit en alpha₁-antitrypsine) lié aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, et présentant un emphysème sur le plan clinique.

Des études cliniques et biochimiques ont démontré qu'un tel traitement permettait d'augmenter les taux plasmatiques d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase et qu'il s'ensuivait une augmentation proportionnelle des taux d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase ayant une activité fonctionnelle dans le liquide du revêtement épithélial des poumons. L'emphysème ne survient pas chez tous les sujets présentant un déficit en alpha₁-antitrypsine et le traitement de substitution chronique par l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) ne doit être envisagé qu'en présence de signes d'emphysème. Le traitement ne doit pas être administré aux personnes présentant les phénotypes PiMZ ou PiMS du déficit en alpha₁-antitrypsine, car le risque d'emphysème semble peu élevé chez elles. Nous ne disposons d'aucune donnée clinique sur les effets à long terme du traitement de substitution chronique des personnes présentant un déficit en alpha₁-antitrypsine par l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain). À ce jour, seuls des adultes ont reçu l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Prolastin-C dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les 32 sujets répartis aléatoirement dans une étude avec la formulation liquide de Prolastin-C, 17 étaient âgés de 65 ans et plus. Bien que les données soient limitées, aucune différence notable n'a été observée entre les patients de 65 ans et plus et les patients plus jeunes à qui on a administré Prolastin-C (voir la section 7.1.4.).

2 CONTRE-INDICATIONS

Prolastin-C est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE
- les personnes atteintes d'un déficit sélectif en immunoglobulines A, car les IgA pouvant être présentes peuvent entraîner de graves réactions, y compris une anaphylaxie.
- les personnes qui présentent des antécédents d'anaphylaxie ou de réaction systémique sévère aux inhibiteurs de l'alpha₁-protéinase (humain).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le taux sérique minimal d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase, qu'on croit nécessaire pour que l'activité anti-élastase soit convenable dans les poumons chez les personnes atteintes d'un déficit en α_1 -antitrypsine, est de 80 mg/dL (selon les normes commerciales du dosage immunologique de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase). Toutefois, les dosages de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase effectués selon les normes commerciales mesurent l'activité antigénique, tandis que l'activité de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase indiquée sur l'étiquette du flacon est l'activité fonctionnelle réelle, soit la capacité de neutraliser l'élastase pancréatique du porc. Comme l'activité fonctionnelle peut être moindre que l'activité antigénique, les taux sériques d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase déterminés au moyen des méthodes commerciales de dosage immunologique peuvent ne pas être le reflet fidèle des taux d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase fonctionnel.

Par conséquent, bien qu'il puisse être utile de mesurer, à l'aide des méthodes de dosage de l'activité antigénique actuellement disponibles, les taux sériques d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase chez les personnes recevant Prolastin-C, le résultat de ces dosages ne doit pas servir à la détermination de la posologie.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de Prolastin-C est de 60 mg/kg de poids corporel une fois par semaine par voie intraveineuse. Cette posologie a pour but d'augmenter le taux d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase fonctionnel dans le revêtement épithélial des voies respiratoires inférieures et de maintenir ce taux pour assurer une activité anti-élastase convenable dans les poumons chez les personnes atteintes d'un déficit en α_1 -antitrypsine.

4.3 Reconstitution

Prolastin-C doit être reconstitué dans de l'eau stérile pour préparations injectables, USP (voir Tableau 1), et n'être reconstitué qu'une fois que Prolastin-C et le diluant sont à température ambiante. Prolastin-C doit être filtré au moyen de l'aiguille à filtre stérile fournie avant d'être administré.

Tableau 1 - Reconstitution

Quantité approximative d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (activité fonctionnelle)	Volume de diluant (à ajouter au flacon de Prolastin-C)	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
1000mg*	20mL	20,2 à 21,6 mL	≥ 40 mg/mL

* L'activité fonctionnelle de Prolastin-C (inhibiteur de l' α_1 -protéinase [humain]), déterminée par l'inhibition de l'élastase pancréatique du porc, est indiquée sur l'étiquette de chaque flacon.

Administrer dans les 3 heures suivant la reconstitution. Ne pas réfrigérer après la reconstitution.

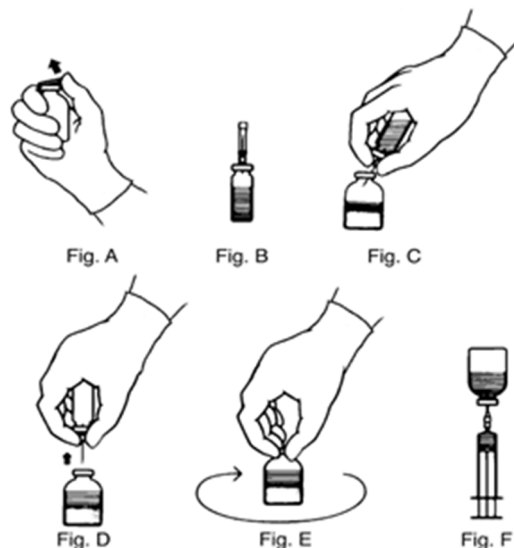
Transfert sous vide

Les techniques d'asepsie doivent être respectées.

1. Attendre que Prolastin-C (le produit) et l'eau stérile (le diluant) soient à température ambiante (25 °C) avant de procéder à la reconstitution.
2. Enlever le capuchon de plastique de chaque flacon (Figure 1 : A). À l'aide d'un tampon, nettoyer la surface des bouchons avec de l'alcool et les laisser sécher.
3. Retirer doucement la gaine de plastique de l'extrémité la plus courte de l'aiguille de transfert et insérer l'aiguille au centre du bouchon se trouvant sur le flacon de diluant (Figure 1 : B).
4. Retirer doucement la gaine de l'autre extrémité de l'aiguille de transfert en la tournant.
5. Retourner le flacon de diluant et insérer l'autre extrémité de l'aiguille qui y est enfoncée dans le flacon de Prolastin-C en gardant l'aiguille à un angle de 45° (Figure 1 : C). Le jet de diluant sera ainsi dirigé contre la paroi du flacon de Prolastin-C, ce qui minimisera le moussage. Sous l'effet du vide, le diluant passe dans le flacon du produit. Comme le flacon de Prolastin-C est fermé sous vide, l'aiguille ne doit percer le bouchon qu'une fois afin d'assurer le transfert complet du diluant.
6. Retirer l'aiguille de transfert et le flacon de diluant du flacon de Prolastin-C (Figure 1 : D).
7. Immédiatement après l'ajout du diluant, remuer vigoureusement le flacon d'un mouvement rotatif pendant 10 à 15 secondes afin de bien défaire la poudre compactée, puis remuer continuellement d'un mouvement rotatif jusqu'à dissolution complète de la poudre (Figure 1 : E). La formation de mousse est normale et n'altère pas la qualité du produit. Examiner ensuite la solution avant de l'administrer pour s'assurer qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle n'est pas décolorée.
8. Fixer l'aiguille à filtre stérile fournie à la seringue, puis aspirer la solution de Prolastin-C dans la seringue (Figure 1 : F).
9. Remplacer l'aiguille à filtre par une aiguille hypodermique convenable. Jeter l'aiguille à filtre dans un contenant imperforable.
10. Le contenu de plus d'un flacon de Prolastin-C peut être aspiré dans la même seringue avant l'administration. Le cas échéant, aspirer le contenu des flacons de façon aseptique. À l'aide d'une seringue, injecter le contenu des flacons dans un contenant stérile (mini poche de plastique ou bouteille de verre) pour administration i.v. Éviter de percer le bouchon du flacon de produit à l'aide d'un perforateur i.v. de gros calibre, car on sait que le bouchon pourrait s'enfoncer dans le flacon et contaminer la solution.

Voici l'une des méthodes de reconstitution acceptables. Le produit peut également être reconstitué à l'aide d'autres dispositifs de transfert adéquats conformément à la procédure recommandée par le fabricant.

Figure 1 – Étapes de la reconstitution de Prolastin-C



4.4 Administration

POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE SEULEMENT.

Les solutions administrées par voie parentérale doivent être examinées pour déceler toute particule ou décoloration, lorsque la solution ou le contenant le permettent. La solution reconstituée est claire ou légèrement opalescente, et incolore ou bien jaune pâle ou vert pâle ou brun pâle. Ne pas utiliser si le produit a changé de couleur ou s'il est trouble.

Une fois reconstitué, Prolastin-C doit être administré seul et ne doit pas être mélangé à d'autres agents ni être dilué dans des solutions autres que celle fournie.

Prolastin-C doit être administré par voie intraveineuse à une vitesse de 0,08 mL/kg/min ou plus. La perfusion de la dose recommandée de 60 mg/kg prend environ 15 minutes.

Pour chaque patient, consigner la marque nominative, le numéro d'identification du médicament (DIN) ainsi que le numéro de lot du produit (voir FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE).

Après l'administration, jeter les flacons ouverts, le matériel d'administration et toute solution non utilisée, conformément aux exigences locales.

5 SURDOSAGE

À ce jour, aucun cas de surdosage par Prolastin-C ou par un autre inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain) fabriqué par Grifols n'a été signalé. Il n'y a pas de données sur le surdosage chez l'humain.

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 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée pour reconstitution et injection 1000 mg en flacon de 20mL Inhibiteur de l'alpha ₁ -protéinase (humain)	chlorure de sodium, phosphate de sodium

Prolastin-C est présenté sous forme de poudre stérile lyophilisée de couleur blanche à beige, dans des flacons à usage unique contenant le nombre de milligrammes d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase fonctionnel indiqué sur l'étiquette (quantité approximative de 1000 mg par flacon [activité fonctionnelle]; voir Tableau 1).

L'emballage contient également une quantité suffisante d'eau stérile pour préparations injectables, USP (20 mL), une aiguille de transfert stérile biseautée aux deux extrémités, et une aiguille à filtre stérile.

Description

Prolastin-C (inhibiteur de l'alpha₁-protéinase [humain]) est une préparation stérile, stable et lyophilisée d'inhibiteur humain hautement purifié de l'alpha₁-protéinase, aussi appelé alpha₁-antitrypsine. L'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) est destiné au traitement du déficit congénital en alpha₁-antitrypsine.

Prolastin-C est fabriqué à partir d'un pool de plasmas humains provenant de donneurs sains, par modification du fractionnement à l'éthanol froid selon Cohn (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Prolastin-C découle d'une modification du processus de fabrication de Prolastin afin d'obtenir un nouveau produit d'une pureté supérieure et ayant une concentration accrue de la même substance active une fois reconstitué, soit l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme Prolastin-C est fabriqué à partir de plasma humain, il risque de transmettre aux patients des agents infectieux (p. ex., des virus, l'agent responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [vMCJ] et, en théorie, l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [MCJ]) malgré les étapes qui visent à réduire ce risque. Prolastin-C est obtenu par purification du plasma humain de donneurs sains. Lorsque des patients reçoivent des produits médicaux biologiques, la possibilité qu'ils contractent des maladies infectieuses causées par les agents pathogènes qui leur seraient ainsi transmis ne peut être totalement écartée. Cela dit, dans le cas des produits fabriqués à partir de plasma humain, le risque qu'une telle transmission se produise est réduit grâce : (1) aux contrôles épidémiologiques effectués dans la population de donneurs et à la sélection de chacun de ces derniers au terme d'un examen médical; (2) à la détection des marqueurs d'infection virale dans chacun des échantillons prélevés et des pools des plasmas; et (3) aux procédés de fabrication éprouvés permettant d'inactiver ou d'éliminer les agents pathogènes.

DANS TOUS LES CAS, si le médecin croit qu'il se peut qu'une infection ait été transmise par l'entremise du produit, lui ou un autre pourvoyeur de soins doit en informer Grifols Canada Ltée au 1-866-482-5226.

Avant de prescrire ou d'administrer le produit à un patient, le médecin doit lui parler des risques et des avantages qui y sont associés.

Administrer par voie intraveineuse seulement.

Comme toute solution colloïdale administrée par voie intraveineuse, l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) produit une hausse du volume plasmatique. La prudence s'impose donc quand une surcharge circulatoire est possible.

La prudence s'impose pour l'administration de Prolastin-C et la manipulation des aiguilles. La transmission de virus, y compris le VIH (sida) et le virus de l'hépatite, est possible en cas de piqûre avec une aiguille souillée par du sang. En cas de piqûre accidentelle, consulter immédiatement un médecin.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme n'a été effectuée chez les animaux pour évaluer la carcinogenèse et la mutagenèse.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, peuvent survenir. Surveiller les signes vitaux et observer attentivement le patient durant toute la perfusion. Les premiers signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité peuvent être les suivants : prurit; urticaire généralisée; bouffées vasomotrices; lèvres, langue ou luette enflées; respiration sifflante; serrement de poitrine; dyspnée; hypotension et syncope. En cas de symptômes d'hypersensibilité, cesser la perfusion de Prolastin-C sur-le-champ et entreprendre le traitement adéquat. Avoir à portée de main de l'adrénaline et d'autres médicaments appropriés disponibles pour le traitement d'une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde aiguë.

Prolastin-C peut contenir des traces d'IgA. Les patients chez qui la présence d'anticorps dirigés contre l'IgA est connue, ce qui peut être le cas chez les patients atteints d'un déficit sélectif ou grave en IgA, sont exposés à un risque accru de réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité potentiellement graves.

Fonction sexuelle / reproduction

Aucune étude à long terme n'a été effectuée chez les animaux pour évaluer l'atteinte à la fertilité.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude sur les effets de Prolastin-C sur la reproduction animale n'a été menée. On ignore également si Prolastin-C peut porter atteinte au fœtus ou entraver la reproduction chez l'humain. Prolastin-C ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

7.1.2 Allaitement

On ignore si l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase est excrété dans le lait humain. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait humain, la prudence s'impose quand on administre Prolastin-C à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Dans une étude clinique sur la pharmacocinétique/l'innocuité, 32 patients ont été réparti aléatoirement dans le cadre d'une étude avec permutation pour recevoir Prolastin-C ou une préparation liquide de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase humain. Parmi ces 32 patients, 17 étaient âgés de 65 ans et plus (intervalle : de 65 à 71 ans).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

On a démontré que l'administration de Prolastin-C à des fins thérapeutiques, à raison de 60 mg/kg par semaine était bien tolérée. Quelques très rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été signalés avec l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) après sa commercialisation.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Deux essais cliniques distincts ont été réalisés avec Prolastin-C : l'étude 11815, un essai ouvert sur l'innocuité d'une durée de 20 semaines regroupant 38 sujets, et l'étude 11816, un essai sur la pharmacocinétique à répartition aléatoire, avec permutation et à double insu d'une durée de 16 semaines regroupant 24 patients, et comparant le traitement par Prolastin (produit original) à celui par Prolastin-C. Ces séquences ont été suivies d'une phase de traitement au su de 8 semaines avec Prolastin-C.

Tableau 3 - Fréquence des réactions indésirables et pourcentage des perfusions où elles sont survenues (> 0,5 %) *indépendamment de la cause*

	Prolastin-C N ^{bre} de perfusions : 1 132	Prolastin N ^{bre} de perfusions : 192
Réactions indésirables	N ^{bre} de réactions indésirables (pourcentage des perfusions)	N ^{bre} de réactions indésirables (pourcentage des perfusions)
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (0,8 %)	1 (0,5 %)
Infection urinaire	8 (0,7 %)	0
Nausées	7 (0,6 %)	0
Céphalée	4 (0,4 %)	3 (1,6 %)
Arthralgie	2 (0,2 %)	2 (1,0 %)

Source : études 11815 et 11816

Tableau 4 - Réactions indésirables survenues pendant les 8 premières semaines de chacun des traitements à double insu

	Prolastin-C (N = 24)	Prolastin (N = 24)
Réaction indésirable*†	N ^{bre} de sujets ayant présenté une réaction indésirable (pourcentage de l'ensemble des sujets)	N ^{bre} de sujets ayant présenté une réaction indésirable (pourcentage de l'ensemble des sujets)
Prurit	1 (4)	0

* On entend par réaction indésirable toute manifestation indésirable survenant au cours du traitement qui a été jugée comme « pouvant être liée » au produit à l'essai.

† Source : étude 11816.

Tableau 5 - Fréquence des réactions indésirables exprimée en pourcentage de l'ensemble des perfusions au cours des 8 premières semaines de chacun des traitements à double insu

	Prolastin-C N ^{bre} de perfusions : 188	Prolastin N ^{bre} de perfusions : 192
Réaction indésirable* †	N ^{bre} de réactions indésirables (pourcentage de l'ensemble des perfusions)	N ^{bre} de réactions indésirables (pourcentage de l'ensemble des perfusions)
Prurit	1 (0,5)	0

* On entend par réaction indésirable toute manifestation indésirable survenant au cours du traitement qui a été jugée comme « pouvant être liée » au produit à l'essai.

† Source : étude 11816.

Tableau 6 - Réactions indésirables survenues chez au moins deux sujets (> 5 %) au cours de l'essai ouvert à groupe unique de 20 semaines

Réaction indésirable ^{*†}	Prolastin-C (N = 38)
	N ^{bre} de sujets ayant présenté une réaction indésirable (pourcentage de l'ensemble des sujets)
Frissons	2 (5)

* On entend par réaction indésirable toute manifestation indésirable survenant au cours du traitement qui a été jugée comme « pouvant être liée » au produit à l'essai.

† Source : étude 11815.

La réaction indésirable la plus courante reliée au médicament était les frissons, qui sont survenus chez 3,2 % des patients traités avec Prolastin-C dans les deux études (n = 2). Les réactions indésirables suivantes liées au médicament ont été rapportées chez 1,6 % des patients (un patient pour chaque réaction) traités avec Prolastin-C : malaise, céphalée, éruption cutanée (grave), bouffées de chaleur et prurit.

Au cours d'études cliniques avec le produit original, Prolastin, six réactions ont été observées par suite des 517 perfusions, soit une fréquence de 1,16 %. Aucune de ces réactions n'était grave. Les réactions indésirables signalées comprenaient une fièvre à retardement (la température a atteint un maximum de 38,9 °C et s'est spontanément normalisée en 24 heures) apparaissant jusqu'à 12 heures après le traitement (0,77 %), une sensation de tête légère (0,19 %) et des étourdissements (0,19 %). Une leucocytose légère et passagère et une anémie par hémodilution ont également été observées plusieurs heures après la perfusion.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

De plus, depuis que l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain) est offert sur le marché, on a aussi parfois signalé les réactions suivantes : symptômes pseudo-grippaux, réactions pseudo-allergiques, dyspnée, tachycardie, essoufflement, bronchospasme, respiration sifflante, urticaire, maux de dos, peau moite, transpiration, diarrhée et fatigue.

Les réactions suivantes ont également été signalées, mais de façon moins fréquente : hypotension, anxiété, cyanose, enflure des mains et des pieds, gonflement du visage et des lèvres, congestion nasale, sinusite, douleurs ou crampes abdominales, pâleur et faiblesse.

De rares cas de réactions d'hypersensibilité, d'élévation passagère de la tension artérielle, ou hypertension, et de douleurs thoraciques ont aussi été signalés.

De très rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont également été signalés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Le déficit en α_1 -antitrypsine est une anomalie chronique, héréditaire, habituellement fatale et transmise selon le mode autosomique codominant, caractérisée par une faible concentration d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (α_1 -antitrypsine)¹ associée à un emphysème grave et d'évolution lente se manifestant le plus souvent au cours de la troisième ou de la quatrième décennie. L'emphysème est typiquement plus marqué dans les zones pulmonaires inférieures. On comprend encore mal la pathogenèse de l'emphysème associé au déficit en α_1 -antitrypsine. On croit cependant qu'il est attribuable à un déséquilibre biochimique chronique entre l'élastase (enzyme pouvant dégrader les tissus élastiques qui est libérée par les cellules inflammatoires, surtout les polynucléaires neutrophiles, dans les voies respiratoires inférieures) et l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (principal inhibiteur de l'élastase libérée par les polynucléaires neutrophiles), dont le taux est insuffisant en présence d'un déficit en α_1 -antitrypsine. On croit par conséquent que les structures alvéolaires ne sont pas protégées contre l'exposition chronique à l'élastase libérée par un petit nombre de polynucléaires neutrophiles qui sont toujours présents dans les voies respiratoires inférieures, ce qui entraîne une dégradation progressive des tissus élastiques. Un emphysème finit donc par s'installer. Une hépatite accompagnée d'un ictère cholestatique apparaît chez environ 10 % des nouveaux-nés présentant un déficit en α_1 -antitrypsine. Chez certains adultes, une cirrhose complique le déficit en α_1 -antitrypsine. Comme un déficit prononcé en inhibiteur de l' α_1 -antitrypsine est l'une des anomalies génétiques graves les plus courantes, on recommande aux membres de la famille d'un cas de référence de subir aussi un dépistage du déficit en inhibiteur de l' α_1 -protéinase.

Il existe un grand nombre de phénotypes du déficit en α_1 -antitrypsine. Les personnes les plus gravement atteintes sont celles qui sont porteuses du type PiZZ, qui se caractérise typiquement par des taux d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase inférieurs à 35 % de la normale.

¹ Bien que les termes « inhibiteur de l' α_1 -protéinase » et « α_1 -antitrypsine » soient employés indifféremment dans les textes scientifiques, on appelle par convention « déficit en α_1 -antitrypsine » l'anomalie héréditaire liée à une baisse du taux sérique d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase et « inhibiteur de l' α_1 -protéinase » la protéine dont le taux est insuffisant.

Des études épidémiologiques ayant porté sur divers phénotypes du déficit en α_1 -antitrypsine ont démontré que chez les personnes dont les taux sériques d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase sont ≤ 50 mg/dL (selon des normes commerciales), le risque de survenue d'un emphysème au cours de la vie est de plus de 80 %. Cependant, chez les personnes dont les taux endogènes d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase sont > 80 mg/dL, le risque de survenue d'un emphysème n'est généralement pas plus élevé que dans la population générale. Ce sont ces observations qui portent à croire que le taux sérique minimal d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase nécessaire pour que l'activité anti-élastase soit convenable dans les poumons chez les personnes atteintes d'un déficit en α_1 -antitrypsine est d'environ 80 mg/dL (11 μ M) (selon les normes commerciales du dosage immunologique de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase). On croit depuis longtemps que le maintien d'un taux sérique d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase supérieur à 80 mg/dL (11 μ M) permettrait de conférer une protection thérapeutique contre l'élastase des polynucléaires neutrophiles.

10.2 Pharmacodynamie

Au cours des études cliniques, des patients ont reçu un traitement de substitution par un inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain) à raison de 60 mg/kg de poids corporel une fois par semaine pendant 26 semaines au maximum (durée moyenne du traitement : 24 semaines). Ce traitement a permis de maintenir les taux sanguins d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase à plus de 80 mg/dL (selon les normes commerciales du dosage immunologique de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase).

À ce jour, aucune modification pharmacodynamique d'origine médicamenteuse n'a été observée au cours des études cliniques. L'administration intraveineuse accroît l'activité contre l'élastase libérée par les polynucléaires neutrophiles tant dans le sérum que dans le liquide du revêtement épithélial des poumons. Au cours des études, aucun anticorps contre l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase n'est apparu et aucun cas de transmission de maladie virale n'a été signalé.

10.3 Pharmacocinétique

Au cours des études cliniques, la récupération moyenne *in vivo* de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase administré a été de 4,2 mg (dosage immunologique)/dL par mg (dosage fonctionnel)/kg de poids corporel. La demi-vie de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase *in vivo* a été d'environ 6 jours.

Dans une autre étude, plusieurs personnes présentant le phénotype PiZ du déficit en α_1 -antitrypsine ont été traitées avec une préparation partiellement purifiée d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase. Cinq adultes présentant un déficit en α_1 -antitrypsine sévère (phénotype PiZ) et un emphysème à un stade avancé ont reçu une perfusion intraveineuse de 4 grammes d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain) par semaine pendant quatre semaines. Pendant ce traitement de substitution, les taux sériques d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase ont été d'au moins 70 mg/dL, soit le taux d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase susceptible d'être nécessaire pour que la protection contre l'élastase soit efficace dans les poumons.

Au cours d'une étude subséquente, 19 sujets présentant un déficit en α_1 -antitrypsine ont reçu Prolastin (la préparation d'origine) par voie intraveineuse à raison de 60 mg/kg de poids corporel une fois par semaine pendant un maximum de 26 semaines (durée moyenne du traitement : 24 semaines). Ce traitement de substitution a permis de maintenir les taux sanguins d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase à plus de 80 mg/dL (voir ESSAIS CLINIQUES).

Les auteurs d'une autre étude ont administré par voie intraveineuse une dose de 250 mg d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (Prolastin) par kilogramme à neuf sujets tous les 28 jours pour déterminer si des taux d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase conférant une protection contre

l'élastase libérée par les polynucléaires neutrophiles pouvaient être assurés dans le sérum et le liquide du revêtement épithélial quand l'intervalle entre les perfusions dépassait une semaine. Les auteurs ont constaté que généralement, les taux sériques d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase étaient inférieurs à 80 mg/dL environ 18 à 21 jours après l'administration de 250 mg/kg de Prolastin; ils étaient d'environ 50 mg/dL après 28 jours. Un taux sérique d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase de 70 à 80 mg/dL correspond à un taux de 1,2 µmol dans le liquide du revêtement épithélial des alvéoles pulmonaires, lequel est considéré comme le taux conférant une protection contre l'activité de l'élastase chez un sujet sain.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Prolastin-C doit être conservé à des températures ne dépassant pas 25 °C. Le gel peut causer le bris du flacon de diluant. Administrer dans les 3 heures suivant la reconstitution.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

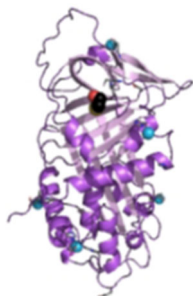
Substance pharmaceutique

Nom propre : Inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain)
Nom chimique : α_1 -antitrypsine [CAS 9041-92-3]
Formule moléculaire : Chaîne de 394 acides aminés (voir ci-dessous)

```
1   EDPQGDAAQKTDTSHHQDHPFNKITPNLAEFASFSLYRQLAHQSNSTNI
51  FFSPVSIATAFAMLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTEIPEAQIHEGFQELL
101 RTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGLKLVDKFLVDVKKLYHSEAFVNFVGD
151 EEAKKQINDYVEKGTQGGKIVDLVKELDRDTVFALVNYIFFKGKWERPFV
201 KDTEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGDATA
251 IFFLPDEGLQLHLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTDLK
301 SVLGQLGITKVFSGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGA
351 MFLEAIPMSIPPEVKFNKPFVFLMIEQNTKSPLFMG KVVNPTQK
```

Masse moléculaire : 51 000 daltons

Formule de structure : Structure tridimensionnelle d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase non clivé



Propriétés physicochimiques : Point isoélectrique de 4,4 à 4,8; agit en formant un complexe serré avec les protéases cibles; les glycoprotéines (12 % de glucides) en association avec trois chaînes liées de N-asparagine dont la partie externe est exposée et couvrent la surface de la protéine

Caractéristiques du produit :

Prolastin-C est préparé à partir d'un pool de plasmas humains issus de donneurs sains par modification et fractionnement du plasma à l'éthanol froid selon la méthode décrite par Cohn. L'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain) est obtenu à partir de la pâte de fraction IV-1, qui subit plusieurs étapes de purification, notamment les étapes d'inactivation des virus décrites ci-dessous. L'activité spécifique de Prolastin-C est $\geq 0,7$ mg d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase fonctionnel par mg de protéine totale et la solution contient ≥ 40 mg/mL d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase. Une fois reconstitué, Prolastin-C a un pH de 6,6 à 7,4 et contient 100 à 210 mM de sodium, 60 à 180 mM de chlorure et 15 à 25 mM de phosphate de sodium.

La quantité d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase fonctionnel que contient un flacon de Prolastin-C est indiquée sur l'étiquette. Exprimée en milligrammes par flacon (mg/flacon), elle est déterminée par la capacité de neutraliser l'élastase pancréatique du porc. Prolastin-C ne contient aucun agent de conservation et doit être administré par voie intraveineuse.

Inactivation virale

Lorsque des patients reçoivent des produits médicaux biologiques, la possibilité qu'ils contractent des maladies infectieuses causées par les agents pathogènes qui leur seraient ainsi transmis ne peut être totalement écartée. Cela dit, dans le cas des produits fabriqués à partir de plasma humain, le risque qu'une telle transmission se produise est réduit grâce à la surveillance épidémiologique de la population de donneurs, à la sélection de chacun de ces derniers au terme d'un examen médical, aux épreuves auxquelles est soumis chacun des échantillons prélevés et des pools des plasmas, et aux mesures prises pendant le processus de fabrication pour inactiver ou éliminer les agents pathogènes.

Le procédé de fabrication de Prolastin-C comporte plusieurs mesures permettant d'inactiver ou d'éliminer les virus. Les principales sont les suivantes :

- Fractionnement de Cohn
- Précipitation au polyéthylène glycol (PEG)
- Filtration en profondeur
- Traitement par solvant/détergent
- Nanofiltration avec filtres de 15 nm

Le fractionnement de Cohn, la précipitation au polyéthylène glycol et la filtration en profondeur sont des mesures importantes pour purifier les inhibiteurs de l' α_1 -protéinase et ont une très grande capacité d'élimination des agents pathogènes. Le traitement par solvant/détergent et la nanofiltration avec filtres de 15 nm sont deux autres mesures incluses dans le procédé de fabrication dans le but précis d'éliminer les agents pathogènes. Le traitement par solvant/détergent inactive efficacement les virus enveloppés. La nanofiltration avec filtres de 15 nm est utilisée en raison de sa grande capacité à éliminer des virus enveloppés et non enveloppés aussi petits que 18 nm.

Pour fournir une garantie supplémentaire de l'innocuité du produit final à l'égard des agents pathogènes, la capacité du procédé de fabrication de Prolastin-C à inactiver ou à éliminer les virus a été démontrée dans le cadre d'études de laboratoire à ajout connu réalisées sur un modèle à échelle réduite du procédé comportant l'utilisation d'une vaste gamme de virus dotés de propriétés physicochimiques variées.

Ensemble, les mesures mentionnées précédemment font en sorte que le produit final est assorti d'une marge d'innocuité considérable en ce qui a trait au risque de transmission de virus infectieux.

De plus, on a évalué la capacité du processus de fabrication à diminuer l'infectiosité de l'agent expérimental causant l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), considéré comme un modèle pour l'agent causant la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et pour celui causant la maladie elle-même (MCJ). Ces études nous assurent dans une mesure vraisemblable que si les agents causant la vMCJ et la MCJ étaient présents en faibles concentrations dans le matériel initial, leur infectiosité serait éliminée pendant le procédé de fabrication.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les essais décrits dans cette section ont été réalisés avec Prolastin ou Prolastin-C. L'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain) approuvé et commercialisé initialement au Canada était Prolastin. Ce dernier est remplacé par Prolastin-C, lequel découle d'une modification du

processus de fabrication de Prolastin, afin d'obtenir un produit d'une pureté supérieure, d'une concentration accrue de la même substance active, et doté d'une marge d'innocuité plus élevée pour ce qui est du risque de transmission d'agents pathogènes infectieux.

14.1 Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

Études sur Prolastin-C

Prolastin-C a été étudié chez 62 sujets dans le cadre de deux essais cliniques distincts. Le premier essai était une étude avec permutation des groupes à répartition aléatoire et à double insu visant à comparer Prolastin-C à Prolastin (étude 11816). Au total, 24 sujets adultes atteints d'un déficit grave en α_1 -antitrypsine ont été recrutés et répartis de façon aléatoire dans l'un des groupes de traitement (comportant chacun 12 patients) de l'étude. Tous les sujets sauf un présentaient le génotype PiZZ, et le dernier sujet présentait le génotype PiSZ. Tous les patients avaient déjà reçu un traitement par l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase Prolastin durant au moins 1 mois. Le principal paramètre d'évaluation pharmacocinétique était l'aire sous la courbe (ASC)_{0-7 jours} après 8 semaines de traitement avec Prolastin-C ou Prolastin.

Les participants ont été répartis au hasard et ont reçu soit Prolastin-C ou Prolastin à raison de 60 mg/kg de poids corporel (dosage fonctionnel) une fois par semaine en perfusion intraveineuse, durant les 8 premières semaines de traitement. Après la dernière dose de cette première phase de traitement de 8 semaines, des prises de sang destinées à des analyses pharmacocinétiques ont été réalisées chez les patients, puis ceux-ci sont passés à l'autre médicament pour la deuxième phase de traitement d'une durée de 8 semaines également. Après la dernière dose de la deuxième phase de traitement de 8 semaines, des prises de sang destinées à des analyses pharmacocinétiques ont de nouveau été réalisées chez les patients. De plus, des échantillons sanguins ont été prélevés afin de déterminer le nadir des concentrations avant les perfusions aux semaines 6, 7 et 8, de même qu'avant les perfusions aux semaines 14, 15 et 16. Dans le volet de 8 semaines mené au su après la phase avec permutation des groupes, tous les sujets ont reçu 60 mg/kg de poids corporel de Prolastin-C (dosage fonctionnel).

Le second essai clinique était une étude multicentrique menée au su afin d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de Prolastin-C (étude 11815). Dans cette étude d'innocuité, 38 patients ont été traités durant 20 semaines avec des perfusions intraveineuses hebdomadaires de Prolastin-C à 60 mg/kg de poids corporel. La moitié des sujets n'avaient jamais reçu de traitement d'augmentation par un inhibiteur de l' α_1 -protéinase avant le début de l'étude, et l'autre moitié des patients recevaient un traitement d'augmentation par Prolastin avant d'entreprendre l'étude. Le diagnostic de déficit grave en α_1 -antitrypsine a été confirmé par la présence du génotype PiZZ chez 32 des 38 patients (84,2 %), tandis que 6 des 38 participants (15,8 %) présentaient d'autres allèles connus pour entraîner un déficit grave en α_1 -antitrypsine. Ces groupes de patients étaient répartis uniformément entre les cohortes ayant déjà été traitées ou non.

Études sur Prolastin

Dans les études cliniques antérieures menées avec Prolastin (inhibiteur de l' α_1 -protéinase [humain]), 23 sujets présentant le phénotype PiZZ du déficit congénital en α_1 -antitrypsine et une pneumopathie destructive établie ont reçu un traitement de substitution de courte durée et/ou chronique par l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain).

14.2 Résultats de l'étude

Études sur Prolastin-C

Les résultats de l'étude d'innocuité, multicentrique menée au su pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité de Prolastin-C (étude 11815) indiquent que Prolastin-C est sûr et bien toléré.

Études sur Prolastin

Chez 23 sujets atteints de la variante PiZZ du déficit congénital du déficit en α_1 -antitrypsine et d'une maladie pulmonaire destructrice documentée, la récupération moyenne *in vivo* de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase administré a été de 4,2 mg (dosage immunologique)/dL par mg (dosage fonctionnel)/kg de poids corporel. La demi-vie de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase *in vivo* a été d'environ 4,5 jours. D'après ces observations, un traitement de substitution chronique a été élaboré. Dix-neuf des sujets évalués ont reçu un traitement de substitution par Prolastin® à raison de 60 mg/kg de poids corporel une fois par semaine pendant 26 semaines au maximum (durée moyenne du traitement : 24 semaines). Ce traitement a permis de maintenir les taux sanguins d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase à plus de 80 mg/dL (selon les normes commerciales du dosage immunologique de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase). Quelques semaines après le début du traitement, le lavage broncho-alvéolaire a révélé que les taux d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase et l'activité fonctionnelle contre l'élastase libérée par les polynucléaires neutrophiles étaient nettement plus élevés dans le liquide du revêtement épithélial des voies respiratoires inférieures qu'avant le début du traitement de substitution chronique par l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain).

Les 23 sujets évalués avaient été vaccinés contre l'hépatite B et ont reçu une dose unique de l'immunoglobuline anti-hépatite B humaine au début de l'étude. Bien qu'aucune autre mesure n'ait été prise pour prévenir l'hépatite, aucun des sujets n'a présenté une hépatite B ni une hépatite non A, non B. Tous les sujets sont demeurés séronégatifs à l'égard de l'anticorps anti-VIH. Aucun anticorps contre l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase ni contre d'autres protéines sériques n'a été décelé chez les sujets.

Aucun essai clinique contrôlé et prolongé n'a été mené pour évaluer l'effet du traitement de substitution chronique par l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain) sur l'apparition ou l'évolution de l'emphysème chez des patients présentant un déficit congénital en α_1 -antitrypsine. On considère qu'il serait difficile de mener une telle étude étant donné la rareté de la maladie et la lenteur de son évolution clinique. Des études visant à évaluer les effets à long terme se sont poursuivies depuis l'homologation de Prolastin. Des analyses ouvertes des registres de patients, utilisant des sujets non traités comme témoins, ont évalué les effets à long terme (jusqu'à 7 ans) du traitement avec un inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain) chez des patients présentant un déficit en α_1 -antitrypsine. Les résultats de ces analyses, même s'ils ne sont pas aussi probants que ceux d'essais à répartition aléatoire et contrôlés, indiquent que la mortalité est significativement réduite, et le déclin du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), significativement moins rapide chez les patients traités avec un inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain) que chez les sujets présentant un déficit en α_1 -antitrypsine qui ne reçoivent aucun traitement.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Les résultats des principaux paramètres pharmacocinétiques de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase dans le plasma, selon les analyses de la puissance réalisées dans le cadre de l'étude 11816, démontrent que les traitements avec Prolastin-C et Prolastin sont comparables (voir Tableau 7).

Tableau 7 - Paramètres pharmacocinétiques de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase dans le plasma (étude 11816)

Traitement	ASC_{0-7 jours} (h*mg/mL) Moyenne (% de CV)	C_{max} (mg/mL) Moyenne (% de CV)	t_{max} ou t_{max} aj. (h) Médiane (intervalle)	t_{1/2} (h) Moyenne (% de CV)
Prolastin-C (n = 22 ou 23)	155,9 (17 %)	1,797 (10 %)	0,673 (0,23 à 2,59)	146,3 (16 %)
Prolastin (n = 22 ou 23)	152,4 (16 %)	1,848 (15 %)	0,820 (0,25 à 2,90)	139,3 (18 %)

CV = coefficient de variation

aj. = ajustée

Le rapport moyen des moindres carrés géométriques pour Prolastin-C vs Prolastin était de 1,03, avec un intervalle de confiance à 90 %, de 0,97 à 1,09. Un rapport si près de 1,0 indique un degré élevé de concordance entre les traitements. La figure 2 montre les courbes de concentration en fonction du temps de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase après l'administration intraveineuse de Prolastin-C et de Prolastin.

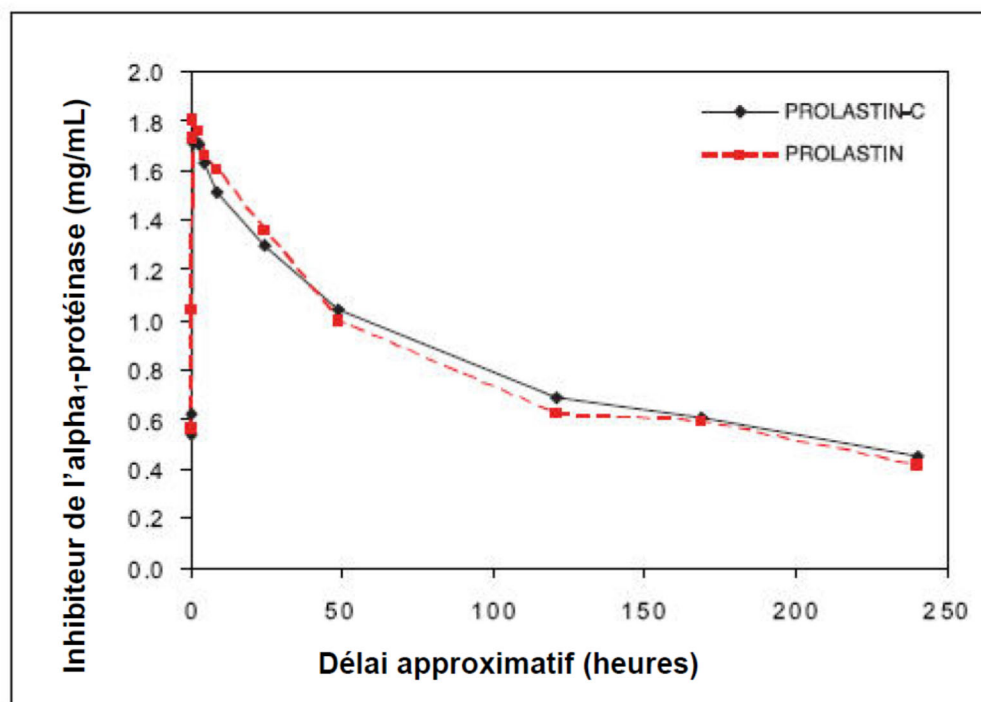


Figure 2 - Courbes de la concentration plasmatique moyenne de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase en fonction du temps après un traitement avec Prolastin-C ou Prolastin (étude 11816)

Les nadirs des concentrations mesurés dans le cadre de l'étude pharmacocinétique lors du dosage biologique ont montré que le traitement avec Prolastin-C était associé à un nadir de concentration moyen de 16,9 μ M, avec un coefficient de variation de 14 %. Les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase ont été maintenues au-dessus de 11 μ M chez tous les patients (100 %) traités tant avec Prolastin-C qu'avec Prolastin.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité à dose unique

La toxicité aiguë de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase, administré par voie intraveineuse, a été déterminée chez la souris, le rat et le lapin, puis comparée à celle de son excipient, utilisé comme substance témoin. Chez la souris, à la vitesse de perfusion de 3 mL/min, la dose létale médiane (DL₅₀) de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase a été de 3750 mg/kg de poids corporel (150 $\pm$ 6 mL/kg) et celle de la substance témoin, de plus de 156 mL/kg. Chez le lapin, aucun signe de toxicité n'a été observé avec la dose la plus élevée d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase

évaluée, soit 517 mg/kg de poids corporel (20,7 mL/kg), laquelle a été perfusée à la vitesse de 6 mL/min. Cependant, dans chacun des deux groupes de trois lapins recevant respectivement les doses de 172 mg/kg de poids corporel et 517 mg/kg de poids corporel d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase, un animal est mort pendant la période d'observation. Ces deux morts n'étaient pas liées à l'administration de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase. Trois autres lapins ont reçu l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase à raison de 517 mg/kg de poids corporel sans qu'aucun signe d'effet indésirable ne se manifeste pendant la période d'observation de 14 jours.

Toxicité à doses répétées

Des lapins ont également reçu l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase ou son excipient (comme substance témoin) à raison de 227 mg/kg de poids corporel (9,1 mL/kg) administrés par voie intraveineuse à la vitesse de 6 mL/min une fois par jour pendant cinq jours consécutifs. Tous les lapins étudiés ont pris du poids et, au 6^e ou au 33^e jour de l'étude, il n'y avait pas de différence significative entre le gain pondéral des animaux recevant l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase et celui des animaux recevant la substance témoin. On n'a pas constaté d'anomalie hématologique significative au 6^e ou au 33^e jour de l'étude chez les animaux qui avaient reçu l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase pendant cinq jours consécutifs. Une baisse inexplicée du taux de cholestérol a été observée le 6^e jour dans un groupe d'animaux recevant l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase, mais ne s'est pas reproduite quand l'étude a été reprise dans un autre groupe. Deux lapins recevant l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase sont morts pendant l'étude. Un lapin présentant une diarrhée est mort le 4^e jour par suite, croit-on, d'une infection, et l'autre est mort le 27^e jour de l'étude (soit trois semaines après la période de perfusion) et l'examen histopathologique n'a pas permis de cerner la cause probable de la mort. Globalement, aucun effet n'a été directement attribué à l'administration de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase par suite de la nécropsie et de l'examen histopathologique effectués au 6^e ou au 33^e jour de l'étude.

Aucune étude n'a porté sur la toxicité subchronique ou chronique.

Génotoxicité :

Aucune étude n'a porté sur la génotoxicité.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude n'a porté sur la toxicité pour la reproduction.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PROLASTIN®-C

(inhibiteur de l'alpha₁-protéinase [humain])

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Prolastin-C** 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 Prolastin-C.

Pour quoi Prolastin-C est-il utilisé?

Le déficit en alpha₁-antitrypsine est un trouble héréditaire qui cause une réduction significative du taux d'une protéine naturelle appelée alpha₁-antitrypsine (AAT).

Les scientifiques appellent aussi cette protéine l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase parce qu'elle inhibe non seulement la trypsine, mais aussi des enzymes appelées protéinases.

Le déficit en AAT toucherait jusqu'à 100 000 personnes aux États-Unis et un nombre semblable de personnes en Europe. Le déficit en AAT est plus courant chez les Blancs d'ascendance européenne du Nord et ibérique. C'est la cause la plus courante de la maladie génétique du foie chez les enfants et de l'emphysème génétique chez les adultes.

La maladie pulmonaire (emphysème) est le trouble le plus courant associé au déficit en AAT. L'AAT est produite par le foie et protège l'organisme des lésions causées par l'élastase des polynucléaires neutrophiles, enzyme produite par les globules blancs.

Normalement, l'élastase des polynucléaires neutrophiles contribue à lutter contre les bactéries qui causent les infections. Cependant, si elle n'est pas neutralisée par l'AAT, l'élastase des polynucléaires neutrophiles peut détruire le tissu pulmonaire sain.

Les alvéoles sont de petites cavités dans les poumons qui absorbent l'oxygène et libèrent du gaz carbonique. Quand les taux d'AAT sont insuffisants, l'activité enzymatique de l'élastase des polynucléaires neutrophiles n'est pas inhibée et le délicat tissu élastique qui soutient les alvéoles est détruit. Avec le temps, le nombre d'alvéoles détruites est suffisant pour que les poumons perdent beaucoup de leur élasticité, ce qui entraîne l'emphysème. Par conséquent, en présence de déficit en AAT, le risque d'emphysème est élevé.

Le traitement du déficit en AAT comporte plusieurs aspects. L'objectif est le maintien de la fonction respiratoire. Le traitement passe par l'abandon du tabac, la prescription de médicaments contre l'asthme (au besoin), la lutte contre les infections, la bonne alimentation, les modifications du milieu, l'exercice et la gestion du stress.

Prolastin-C est un médicament qui contribue à rétablir l'équilibre enzymatique naturel dans les poumons et qui protège ceux-ci des lésions causées par l'élastase des polynucléaires neutrophiles.

Comment Prolastin-C agit-il?

Prolastin-C, qui est fabriqué à partir de plasma humain, est une forme concentrée d'AAT. Administré conformément aux directives du médecin, Prolastin-C augmente les concentrations d'AAT dans le sang et les poumons, ce qui peut contribuer à réduire les lésions que cause dans les poumons l'activité enzymatique de l'élastase des polynucléaires neutrophiles. Comme le traitement par Prolastin-C augmente les taux d'AAT, on parle de recharge en AAT ou de remplacement de l'AAT.

Quels sont les ingrédients dans Prolastin-C?

Ingrédients médicinaux : inhibiteur de l' α_1 -protéinase humain

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, phosphate de sodium

Prolastin-C est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Des flacons à usage unique contenant 1000 mg d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase fonctionnel. Une quantité appropriée d'eau stérile pour injection, USP est également fournie pour diluer Prolastin-C.

Ne prenez pas Prolastin-C si :

- vous êtes allergique à l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase ou à un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant.
- votre organisme ne produit pas assez d'immunoglobuline A (IgA), car vous pourriez présenter une réaction allergique aux produits sanguins qui contiennent de l'IgA.
- vous avez déjà présenté une réaction allergique à un inhibiteur de l' α_1 -protéinase.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Prolastin-C, 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 êtes enceinte ou si vous allaitez
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique à l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase ou à un des ingrédients du médicament.

Autres mises en garde à connaître :

Prolastin-C, comme d'autres produits fabriqués à partir de plasma humain (une partie du sang), peut contenir des virus ou d'autres agents à l'origine d'une infection ou d'une maladie. Toutefois, les méthodes de fabrication de Prolastin-C permettent de détruire ou d'éliminer ces agents lorsqu'ils sont présents. Discutez avec votre professionnel de la santé des risques et des bienfaits associés au produit.

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.

Comment prendre Prolastin-C :

Les injections sont données par un médecin, une infirmière ou un autre pourvoyeur de soins ayant la formation voulue. Si vous recevez vos perfusions de Prolastin-C à la maison, plutôt

qu'à l'hôpital ou à la clinique, assurez-vous de respecter attentivement toutes les directives de votre médecin.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose de Prolastin-C qui vous convient et à quel moment vous devez recevoir vos traitements.

Surdosage :

Aucun cas de surdosage par Prolastin-C ou par un autre inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) fabriqué par Grifols n'a été signalé. Les effets d'un surdosage sont inconnus.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Prolastin-C, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important que vous receviez Prolastin-C conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Vous devez consulter ce professionnel de la santé si vous manquez un traitement prévu.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Prolastin-C?

En prenant Prolastin-C, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Prolastin-C est bien toléré, mais des effets secondaires sont parfois signalés. Les effets secondaires les plus fréquents sont la diarrhée et la fatigue, signalées chacune chez 6 % des participants aux études cliniques. Informez votre professionnel de la santé si un des effets secondaires suivants survient pendant le traitement : fièvre, sensation de tête légère, étourdissements, symptômes pseudo-grippaux, réactions pseudo-allergiques, frissons, difficultés respiratoires, éruptions cutanées, rythme cardiaque anormal, changements de la pression sanguine ou douleur thoracique.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Réaction allergique grave (p. ex. éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer ou à avaler, enflure des mains, du visage ou de la bouche)		√	√

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 (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) 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.

Entreposage :

Prolastin-C doit être rangé à des températures ne dépassant pas 25 °C. Il ne faut pas le congeler. Il doit être administré dans les 3 heures suivant la reconstitution.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Prolastin-C, vous pouvez :

- 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 pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), ou en téléphonant le 1-866-482-5226.

Rédaction du feuillet :

Grifols Therapeutics LLC (fabricant)
8368 US 70 Bus. Hwy West
Clayton, Caroline du Nord 27520

Grifols Canada Ltée (importateur et distributeur)
5060 Spectrum Way, Bureau 405
Mississauga (Ontario)
L4W 5N5

Dernière révision : 29 octobre 2024