

Zemaira[®]
(alfa1antitripsina)

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável + solução diluente
1000 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Zemaira®
alfa1antitripsina

APRESENTAÇÃO

Zemaira®: embalagem contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola de diluente com 20 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

A atividade específica de **Zemaira®** é $\geq 0,7$ mg de alfa1antitripsina funcional por miligrama de proteína total. A pureza (alfa1antitripsina total/ proteína total) é $\geq 90\%$

Após a reconstituição com 20 mL de água para injetáveis, cada frasco-ampola contém aproximadamente 1000 mg de alfa1antitripsina funcionalmente ativa, 81 mM de sódio, 38 mM de cloreto, 17 mM de fosfato e 144 mM de manitol. Ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio pode ser adicionado para ajustar o pH. **Zemaira®** não contém conservantes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zemaira® é indicado para a reposição crônica e terapia de manutenção em indivíduos com deficiência de alfa1antitripsina e evidência clínica de enfisema.

Zemaira® aumenta os níveis de alfa1antitripsina funcionais e antigênicos no soro e no fluido de revestimento epitelial do pulmão.

Não há dados clínicos que demonstrem os efeitos a longo prazo da terapia de reposição crônica em indivíduos tratados com **Zemaira®**.

O efeito da terapia de reposição com **Zemaira®** ou qualquer outro produto com alfa1antitripsina em agravações pulmonares e na progressão do enfisema na deficiência de alfa1antitripsina não foi demonstrado em estudos clínicos controlados, randomizados. **Zemaira®** não é indicado como tratamento para pacientes com doença pulmonar nos quais a deficiência grave de alfa1antitripsina não foi estabelecida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos foram realizados com **Zemaira®** em 89 pacientes (59 homens e 30 mulheres). A idade dos pacientes variou de 29 a 68 anos (idade mediana 49 anos). Noventa e sete por cento dos pacientes tratados tinham o fenótipo PiZZ de deficiência de alfa1antitripsina (A1AT) e 3% apresentavam o fenótipo M_{MALTON}. Na triagem, os níveis de alfa1antitripsina no soro ficaram entre 3,2 e 10,1 μM (média de 5,6 μM). O objetivo dos estudos clínicos foi demonstrar que **Zemaira®** aumenta e mantém os níveis de alfa1antitripsina acima de 11 μM no soro e aumenta os níveis de A1T1 no fluido de revestimento epitelial do pulmão.

Em um estudo clínico controlado, duplo-cego, para avaliar a segurança e eficácia de **Zemaira®**, 44 pacientes foram randomizados para receber 60 mg/kg de **Zemaira®** ou de Prolastin® (produto contendo alfa1antitripsina disponível comercialmente), uma vez por semana durante 10 semanas. Após 10 semanas, todos os pacientes receberam **Zemaira®**, por um período adicional de 14 semanas. Todos os pacientes foram acompanhados durante um total de 24 semanas para completar a avaliação da segurança. A média dos níveis séricos mínimos de alfa1antitripsina no estado estacionário (7-11 semanas), nos pacientes tratados com **Zemaira®**, foi estatisticamente equivalente a dos pacientes tratados com Prolastin®. Ambos os grupos foram mantidos acima de 11 μM (80 mg/dL). A média

(variação e desvio padrão) dos níveis séricos mínimos de alfa1antitripsina antigênica no estado estacionário, para os pacientes tratados com **Zemaira**[®], foi de 17,7 µM (variação de 13,9 a 23,2, desvio padrão de 2,5) e, para os pacientes tratados com Prolastin[®], foi de 19,1 µM (variação de 14,7 a 23,1, desvio padrão de 2,2). A diferença entre os grupos tratados com **Zemaira**[®] e com Prolastin[®] não foi considerada clinicamente significativa e pode estar relacionada à maior atividade específica de **Zemaira**[®].

Em um subgrupo de pacientes incluídos no estudo (10 pacientes tratados com **Zemaira**[®] e 5 pacientes tratados com Prolastin[®]) foi realizada lavagem broncoalveolar no início e na 11ª semana. Quatro analitos relacionados à alfa1antitripsina no fluido de revestimento epitelial do pulmão foram medidos: A1AT antigênica, complexos A1AT:elastase neutrofílica, elastase neutrofílica livre e A1AT funcional (capacidade antielastase neutrofílica, CAEN). Uma análise retrospectiva cega, que revisou os critérios de aceitação estabelecidos prospectivamente, demonstrou, que dentro de cada grupo de tratamento, os níveis de A1AT antigênica e complexos A1AT:elastase neutrofílica, do fluido de revestimento epitelial do pulmão, aumentou desde o início até a 11ª semana. A elastase livre foi extremamente baixa em todas as amostras. Os valores da capacidade antielastase neutrofílica pós-tratamento no fluido de revestimento epitelial do pulmão não foram significativamente diferentes entre os pacientes tratados com **Zemaira**[®] e com Prolastin[®] (média de 1.725 nM contra 1.418 nM). Não foi possível tirar conclusões sobre as mudanças de valores da capacidade antielastase neutrofílica no fluido de revestimento epitelial do pulmão durante o período de estudo, visto que os valores basais nos pacientes tratados com **Zemaira**[®] foram inesperadamente elevados. Nenhum dos analitos da A1AT mostrou qualquer diferença clinicamente significativa entre os grupos tratados com **Zemaira**[®] e Prolastin[®].

Analitos do fluido de revestimento epitelial do pulmão – Alteração do valor basal

Analito	Tratamento	Alteração média do valor basal	IC 90%
A ₁ AT (nM)	Zemaira [®]	1.358,3	822,6 a 1.894,0
	Prolastin [®]	949,9	460,0 a 1.439,7
CAEN (nM)	Zemaira [®]	-588,1	-2.032,3 a 856,1
	Prolastin [®]	497,5	-392,3 a 1.387,2
Complexos A ₁ AT:elastase neutrofílica (nM)	Zemaira [®]	118,0	39,9 a 196,1
	Prolastin [®]	287,1	49,8 a 524,5

A eficácia clínica de **Zemaira**[®] ou de qualquer outro produto contendo A1AT sobre o curso do enfisema pulmonar ou agravações pulmonares não foi demonstrada em estudos clínicos devidamente controlados e randomizados com grande quantidade de pacientes.

Os pacientes também foram monitorados quanto à presença de anticorpos contra o HIV e marcadores para hepatite viral (HAV, HBV e HCV). Os pacientes que apresentaram resultados negativos para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) na triagem foram vacinados contra a Hepatite B. Seis meses após o término do tratamento com **Zemaira**[®], foram feitos exames para o HAV, HBV, HCV, HIV e parvovírus B19 nos pacientes tratados e nenhuma evidência de transmissão viral foi observada. Nenhum paciente desenvolveu anticorpos detectáveis contra **Zemaira**[®].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A deficiência de alfa1antitripsina (A1AT) é uma doença crônica, hereditária, autossômica, codominante, que é geralmente fatal em sua forma grave. Baixos níveis sanguíneos de A1AT (ou seja, abaixo de 11 µM) são mais comumente associados com enfisema progressivo grave, que se torna clinicamente aparente da terceira até a quarta década de vida. Além disso, os indivíduos com fenótipo PiSZ, cujos níveis séricos de A1AT variam de, aproximadamente, 9 a 23 µM, são considerados como tendo risco moderadamente aumentado de desenvolver enfisema, independentemente de seus níveis séricos de A1AT estarem acima ou abaixo de 11 µM.¹ Nem todos os indivíduos com variações genéticas graves da deficiência de A1AT apresentam enfisema. A terapia de reposição com alfa1antitripsina (humana) é indicada apenas em pacientes com deficiência congênita de A1AT que

apresentam enfisema clinicamente evidente. Um estudo recente mostrou que 54% dos indivíduos com deficiência de A1AT tinham enfisema.² Outro estudo mostrou que 72% dos indivíduos com deficiência de A1AT tinham sintomas pulmonares.³ O tabagismo é um fator de risco importante para o desenvolvimento de enfisema em pacientes com deficiência de A1AT.

Cerca de 100 variações genéticas da deficiência de A1AT podem ser identificadas através de eletroforese, estando apenas algumas destas variações associadas com a doença clínica.^{4,5} Noventa e cinco por cento dos indivíduos com deficiência de A1AT são do fenótipo PiZZ grave. Até 39% dos pacientes com deficiência de A1AT podem ter um componente asmático na sua doença pulmonar, evidenciado por sintomas e / ou hiper-reatividade brônquica.² Infecções pulmonares, incluindo pneumonia e bronquite aguda são comuns em pacientes com deficiência de A1AT e contribuem significativamente para a morbidade da doença.

A reposição dos níveis de alfa1antitripsina funcional por infusão intravenosa é uma abordagem terapêutica para os pacientes com deficiência de A1AT. Entretanto, a eficácia da terapia de reposição sobre a progressão do enfisema não foi demonstrada em estudos clínicos randomizados, controlados. O objetivo teórico pretendido é fornecer proteção ao trato respiratório inferior, corrigindo o desequilíbrio entre a elastase neutrofílica e os inibidores de protease. Não foi avaliado se a terapia de reposição com **Zemaira**[®] ou qualquer outro produto contendo A1AT realmente protege o trato respiratório inferior de progressivas alterações enfisematosas.

Os indivíduos com níveis endógenos de A1AT inferiores a 11 µM, em geral, manifestam um aumento significativo do risco de desenvolvimento de enfisema, acima do risco da população em geral.^{5,6,7,8}

Embora a manutenção dos níveis séricos de A1AT acima de 11 µM (medido antigenicamente) tenha sido historicamente postulada para fornecer proteção antielastase neutrofílica terapeuticamente relevante⁹, isso não foi comprovado. Foi demonstrado que indivíduos com deficiência grave de A1AT apresentam aumento das concentrações de elastase neutrofílica e neutrófilos no fluido de revestimento epitelial do pulmão em comparação com indivíduos normais PiMM, e alguns indivíduos PiSZ com A1AT acima de 11 µM apresentam enfisema relacionado à deficiência de A1AT.¹ Estas observações reforçam a incerteza quanto ao nível sérico terapêutico adequado de A1AT durante a terapia de reposição.

Propriedades Farmacodinâmicas:

A doença pulmonar, particularmente o enfisema, é a manifestação mais frequente da deficiência de alfa1antitripsina (A1AT)⁵. Acredita-se que a patogênese do enfisema evolui conforme descrito no modelo de "desequilíbrio entre protease e antiprotease". A alfa1antitripsina é considerada atualmente a principal antiprotease no trato respiratório inferior, onde inibe a elastase neutrofílica (EN)¹⁰. Indivíduos normais saudáveis produzem quantidade de A1AT suficiente para controlar a EN produzida por neutrófilos ativados e são, portanto, capazes de impedir a proteólise inadequada do tecido pulmonar pela EN. Condições que aumentam o acúmulo de neutrófilos e a ativação no pulmão, tais como infecções respiratórias e tabagismo aumentarão sucessivamente os níveis de EN. No entanto, os indivíduos com deficiência endógena grave de A1AT são incapazes de manter uma defesa antiprotease adequada e, por isso, ficam sujeitos à proteólise mais rápida das paredes dos alvéolos, levando à doença pulmonar crônica. **Zemaira**[®] funciona como terapia de reposição da A1AT nesta população de pacientes, agindo para aumentar e manter os níveis de A1AT no soro e no fluido de revestimento epitelial do pulmão.

Propriedades Farmacocinéticas:

Em 18 indivíduos tratados com uma dose única de **Zemaira**[®] (60 mg/kg), a área média sob a curva (ASC) e o desvio padrão (DP) foram 144 µM × dia (DP 27), a concentração sérica máxima foi de 44,1 µM (DP 10,8), a depuração foi de 603 mL por dia (DP 129) e a meia-vida terminal foi de 5,1 dias (DP 2,4).

Infusões semanais repetidas de A1AT, na dose de 60 mg/kg, resultaram em níveis séricos de A1AT acima do valor histórico pretendido mínimo de 11 µM.

O benefício clínico do aumento nos níveis sanguíneos de A1AT na dose recomendada, para qualquer produto contendo A1AT, não foi estabelecido.

Referências:

1. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, et al: Clinical Features of Individuals with PI*SZ Phenotype of $\alpha 1$ Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1718-1725, 1996.
2. Stoller JK, Brantly M, et al. Formation and current results of a patient-organized registry for $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. *Chest* 118(3):843-848, 2000.
3. McElvaney NG, Stoller JK, et al. Baseline Characteristics of Enrollees in the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry of $\alpha 1$ -Antitrypsin Deficiency. *Chest* 111:394-403, 1997.
4. Crystal RG. $\alpha 1$ -Antitrypsin Deficiency, Emphysema, and Liver Disease; Genetic Basis and Strategies for Therapy. *J Clin Invest* 85:1343-1352, 1990.
5. World Health Organization. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency; Report of a WHO Meeting. Geneva. 18-20 March 1996.
6. Eriksson S. Pulmonary Emphysema and Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *ACTA Med Scand* 175(2):197-205, 1964.
7. Eriksson S. Studies in $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. *ACTA Med Scand Suppl.* 432:1-85, 1965.
8. Gadek JE, Crystal RG. $\alpha 1$ -Antitrypsin Deficiency. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease* 5th ed. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederickson DS, et al., eds: New York, McGraw-Hill. 1983; pp. 1450-1467.
9. American Thoracic Society. Guidelines for the Approach to the Patient with Severe Hereditary Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. *Am Rev Respir Dis* 140:1494-1497, 1989.
10. Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, Rennard SI, Crystal RG. Antielastases of the Human Alveolar Structures; Implications for the Protease-Antiprotease Theory of Emphysema. *J Clin Invest* 68:889-898, 1981.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zemaira® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes. **Zemaira®** também é contraindicado em pacientes com histórico de anafilaxia ou resposta sistêmica grave aos produtos contendo alfa1 antitripsina.

Zemaira® é contraindicado em pacientes com deficiência de IgA com anticorpos contra IgA, devido ao risco de hipersensibilidade grave.

Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Zemaira® pode conter traços de IgA. Os pacientes que conhecidamente apresentam anticorpos contra IgA, os quais podem estar presentes em pacientes com deficiência seletiva ou grave de IgA, têm um maior risco de desenvolvimento de hipersensibilidade potencialmente grave e reações anafiláticas.

Zemaira® é contraindicado em pacientes com anticorpos contra a IgA devido ao risco de hipersensibilidade grave.

A velocidade de infusão de **Zemaira®** e o estado clínico do paciente devem ser cuidadosamente monitorizados durante a infusão. O paciente deve ser observado quanto aos sinais de reações relacionadas à infusão.

Assim como ocorre com qualquer solução coloidal, pode haver um aumento do volume plasmático após a administração intravenosa de **Zemaira®**. Deve-se ter cuidado em pacientes sob risco de sobrecarga circulatória.

Os pacientes devem ser informados sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, urticária generalizada, aperto no peito, dispneia, sibilos, sensação de desmaio, hipotensão e anafilaxia. Se estes sintomas ocorrerem, o uso do produto deve ser interrompido e o paciente deverá consultar o seu médico e / ou procurar um pronto socorro, dependendo da gravidade da reação.

Assim como ocorre com todos os produtos derivados do plasma, alguns vírus, como o parvovírus B19, são particularmente difíceis de remover ou inativar. O parvovírus B19 pode afetar seriamente mulheres grávidas e indivíduos imunocomprometidos. Os sintomas de parvovírus B19 incluem febre, sonolência, calafrio, corrimento nasal seguidos, duas semanas depois, por uma erupção cutânea e dor nas articulações. Os pacientes devem ser orientados a consultar seu médico se estes sintomas ocorrerem.

Os pacientes devem ser informados de que foi demonstrado que a administração de **Zemaira**[®] aumenta o nível plasmático de A1AT, mas que o efeito desse aumento sobre a frequência das agravações pulmonares e sobre a velocidade de progressão do enfisema não foi estabelecido em estudos clínicos.

Gravidez:

Categoria C de risco na gravidez: não foram realizados estudos de reprodução animal com **Zemaira**[®]. Também não se sabe se **Zemaira**[®] pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. **Zemaira**[®] deve ser administrado a mulheres grávidas somente se claramente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação:

Não se sabe se **Zemaira**[®] é excretado no leite humano. Uma vez que muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cuidado quando **Zemaira**[®] for administrado a uma mulher lactante.

Uso pediátrico:

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

Uso geriátrico:

Os estudos clínicos de **Zemaira**[®] não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos de idade ou mais para determinar se os pacientes idosos respondem diferentemente dos pacientes mais jovens. Assim como ocorre para todos os pacientes, a dose para os pacientes geriátricos deve ser adequada ao seu estado geral.

Segurança viral:

Zemaira[®] é fabricado a partir do plasma humano. Os produtos feitos a partir do plasma humano podem conter agentes infecciosos, como vírus, que podem causar doenças. Uma vez que **Zemaira**[®] é fabricado a partir de sangue humano, pode apresentar o risco de transmissão de agentes infecciosos, como vírus e, teoricamente, o agente da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD). O risco de tais produtos transmitirem um agente infeccioso é reduzido pela triagem dos doadores de plasma quanto à exposição prévia a certos vírus, testando-se a presença de certas infecções virais atuais e pela inativação e/ou remoção de certos vírus durante a fabricação.

Todo plasma utilizado na fabricação deste produto é testado pela Técnica de Amplificação de Ácido Nucleico (NAT) para HCV e HIV-1 e confirmado como não reativo (negativo).

Um teste NAT para HBV também é realizado em todo plasma usado na fabricação deste produto e confirmado como não reativo (negativo). O objetivo do teste de HBV é detectar baixos níveis de material viral, no entanto, a importância de um resultado não reativo (negativo) não foi estabelecida. Duas etapas de redução viral são empregadas na fabricação de **Zemaira**[®]: a pasteurização a 60 °C por 10 horas, em uma solução aquosa com estabilizantes e nanofiltração. Estas etapas de redução viral foram validadas em uma série de experimentos in vitro quanto a sua capacidade de inativar ou remover uma ampla gama de vírus de características físico-químicas diversas tais como: Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Vírus do Nilo Ocidental (WNV), Vírus da Hepatite A (HAV), Parvovírus B19 e os seguintes modelos virais: Vírus da Diarréia Viral Bovina (BVDV) como um modelo para o vírus HCV, Vírus Pseudorrábico (PRV) como um modelo viral não específico para vírus de DNA grande, por exemplo, herpes, e Parvovírus Canino (CPV) como um modelo viral para o Parvovírus B19. O total de reduções log10 varia de $\geq 6,4$ a $\geq 16,7$ log10, conforme demonstrado na Tabela a seguir:

Fatores de Redução Viral

	Fator de Redução da Pasteurização* [log ₁₀]	Fator de Redução da Nanofiltração [log ₁₀]	Fator de Redução Cumulativo [log ₁₀]
HIV-1	≥ 6,8	≥ 5,5	≥ 12,3
WNV	≥ 8,3	≥ 8,4	≥ 16,7
BVDV	≥ 5,2	≥ 5,4	≥ 10,6
PRV	4,4	≥ 6,3	≥ 10,7
HAV	≥ 5,4	≥ 5,3	≥ 10,7
CPV	N.A.	≥ 6,4	≥ 6,4

N.A.: Não se aplica

* Além disso, a depuração viral do Parvovírus B19 Humano pela etapa de pasteurização foi investigada. O fator de redução log₁₀ estimado foi de 1,9.

Apesar das medidas para reduzir o risco de transmissão viral, derivados do plasma humano ainda podem potencialmente conter agentes patogênicos humanos, incluindo aqueles ainda não conhecidos ou identificados. Assim, o risco de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente eliminado. Qualquer infecção considerada por um profissional de saúde como possivelmente transmitida por este produto deve ser comunicada à CSL Behring através do Serviço de Atendimento ao Cliente. O médico deve discutir os riscos e benefícios deste produto com o paciente. Indivíduos que recebem infusões de produtos derivados do sangue ou plasma podem desenvolver sinais e / ou sintomas de algumas infecções virais.

Durante os estudos clínicos, nenhum caso de hepatite A, B, C ou infecção viral por HIV foi relatado com o uso de **Zemaira**[®].

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tomam regularmente uma variedade de medicamentos para aliviar os sintomas da doença pulmonar. Estes incluem frequentemente broncodilatadores, corticoides e anti-infecciosos. Não foram observadas interações medicamentosas com estas medicações concomitantes utilizadas durante os estudos clínicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Evitar o congelamento, pois poderá danificar o recipiente para o diluente. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado.

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

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O produto reconstituído deve ser utilizado dentro de 3 horas.

Zemaira[®] apresenta-se como um pó liofilizado branco a quase branco. Após reconstituição com água para injetáveis, o produto apresenta-se como uma solução transparente, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada frasco de **Zemaira**[®] contém a quantidade de alfa1 antitripsina funcionalmente ativa em miligramas indicada no rótulo do produto, determinada conforme a capacidade de neutralizar a elastase neutrofílica humana. A dose recomendada de **Zemaira**[®] é de 60 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez por semana. Estudos de variação da dose utilizando parâmetros de eficácia não foram realizados com qualquer produto contendo alfa1 antitripsina.

Após a reconstituição conforme indicado, **Zemaira**[®] pode ser administrado por via intravenosa a uma velocidade de aproximadamente 0,08 mL/kg/min., de acordo com a resposta e o conforto do paciente. A infusão da dose recomendada de 60 mg/kg de peso corporal leva aproximadamente 15 minutos.

Preparação:

Cada embalagem do produto contém um frasco de **Zemaira**[®] de uso único, um frasco de diluente com 20 mL de água para injetáveis e um dispositivo de transferência codificado por cores com orifício de entrada de ar com filtro. Administrar dentro de três horas após a reconstituição.

Reconstituição:

1. Deixar o frasco do produto (tampa verde) e o frasco do diluente (tampa branca) atingirem a temperatura ambiente antes da reconstituição.
2. Retirar as tampas flip-top de plástico dos frascos. Limpar assepticamente as tampas de borracha com uma solução antisséptica e deixar secar.

NOTA: O dispositivo de transferência (Fig. 1) fornecido na embalagem é composto por uma extremidade branca (lado do diluente), que tem um orifício duplo e uma extremidade verde (lado do produto), que tem um orifício único. O uso incorreto do dispositivo de transferência resultará em perda de vácuo e impedirá a transferência do diluente e, conseqüentemente, a reconstituição do produto.

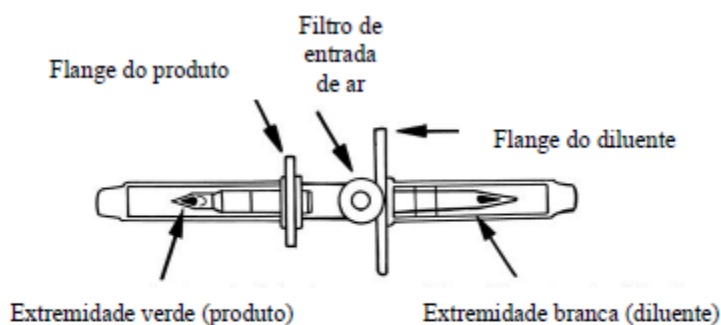


Figura 1

O dispositivo de transferência é estéril. Não tocar nas extremidades pontiagudas expostas após a remoção da tampa protetora.

3. Retirar a tampa protetora da extremidade branca do dispositivo de transferência (lado do diluente). Inserir a extremidade branca do dispositivo de transferência no centro da tampa de borracha do frasco do diluente na posição vertical, em primeiro lugar (Fig. 2).
4. Retirar a tampa protetora da extremidade verde do dispositivo de transferência (lado do produto). Inverter o frasco do diluente com o dispositivo de transferência conectado e, usando o mínimo de força, inserir a extremidade verde do dispositivo de transferência no centro da tampa de borracha do frasco de **Zemaira**[®] na posição vertical (Fig. 3). O flange do dispositivo de transferência deverá ficar sobre a superfície da tampa de modo que o diluente flua para o frasco de **Zemaira**[®].
5. Permitir que o vácuo no frasco de **Zemaira**[®] aspire o diluente para dentro do frasco do produto.
6. Durante a transferência do diluente, molhar completamente o produto liofilizado inclinando levemente o frasco de **Zemaira**[®] (Fig. 4). Não permitir que o filtro de entrada de ar fique virado para baixo. Deve-se tomar cuidado para não perder o vácuo, pois isso irá prolongar a reconstituição do produto.
7. Após o término da transferência do diluente, o dispositivo de transferência permitirá a entrada de ar filtrado no frasco de **Zemaira**[®] através do filtro de ar. Não é necessária a ventilação adicional do frasco do produto após a transferência completa do diluente. Quando a transferência do diluente

estiver completa, retirar o dispositivo de transferência e o frasco do diluente e descartar adequadamente em conformidade com os procedimentos de risco biológico.

8. Girar suavemente o frasco de **Zemaira®** até o pó ficar completamente dissolvido (Fig. 5). **NÃO AGITAR.**

9. Inspeccionar os medicamentos de uso parenteral visualmente quanto a partículas e alteração da cor antes da administração. Administrar à temperatura ambiente dentro de três horas após a reconstituição.



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5

Mistura de vários frascos do produto reconstituído:

Se mais de um frasco de **Zemaira**[®] for necessário para atingir a dose requerida, usar uma técnica asséptica para transferir as soluções reconstituídas dos frascos para dentro do recipiente de administração (por exemplo, bolsa de infusão IV vazia ou frasco de vidro).

Administração:

As preparações de medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto a partículas e alteração de cor antes da administração. Administrar à temperatura ambiente dentro de três horas após a reconstituição.

Filtrar a solução reconstituída durante a administração. Para garantir a filtragem adequada de **Zemaira**[®], usar um sistema de administração IV com um filtro de infusão adequado de 5 micra (não fornecido com o produto). Seguir o procedimento adequado para a administração intravenosa.

Após a administração, qualquer solução não utilizada e os equipamentos de administração devem ser descartados de acordo com os procedimentos de risco biológico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, as seguintes reações adversas, consideradas como relacionadas ao tratamento pelo investigador, foram relatadas após a administração intravenosa semanal de **Zemaira**[®], 60 mg/kg: astenia, dor no local da injeção, tonturas, dores de cabeça, parestesia e prurido. Cada um desses eventos adversos relacionados ao tratamento foi observado em 1 de 89 pacientes (1%). As reações adversas foram moderadas.

Caso seja observada evidência de uma reação de hipersensibilidade aguda, a infusão deve ser interrompida imediatamente e medidas apropriadas para combater e tratar os sintomas devem ser administradas.

A Tabela a seguir resume os dados de eventos adversos obtidos com doses únicas e múltiplas de **Zemaira**[®] e Prolastin[®], durante estudos clínicos. Não foram detectadas diferenças clinicamente significativas entre os dois grupos de tratamento.

Resumo dos Eventos Adversos

	Zemaira [®]	Prolastin [®]
Nº de pacientes tratados	89	32
Nº de pacientes com eventos adversos independentemente da causalidade (%)	69 (78%)	20 (63%)
Nº de pacientes com eventos adversos relacionados ao tratamento (%)	5 (6%)	4 (13%)
Nº de pacientes com eventos adversos sérios relacionados ao tratamento	0	0
Nº de infusões	1.296	160
Nº de eventos adversos independentemente da causalidade (taxas por infusão)	298 (0,230)	83 (0,519)
Nº de eventos adversos relacionados ao tratamento (taxas por infusão)	6 (0,005)	5 (0,031)

As frequências de eventos adversos por infusão, que foram $\geq 0,4\%$ nos pacientes tratados com **Zemaira**[®], independentemente da causalidade foram: cefaleia (33 eventos por 1.296 infusões, 2,5%), infecção do trato respiratório superior (1,6%), sinusite (1,5%), hemorragia no local da injeção (0,9%), dor de garganta (0,9%), bronquite (0,8%), astenia (0,6%), febre (0,6%), dor (0,5%), rinite (0,5%), broncoespasmo (0,5%), dor no peito (0,5%), aumento da tosse (0,4%), erupção cutânea (0,4%) e infecção (0,4%).

Os seguintes eventos adversos, independentemente da causalidade, ocorreram com uma frequência de 0,2% a $<0,4\%$, por infusão: dor abdominal, diarreia, tonturas, equimose, mialgia, prurido,

vasodilatação, lesões acidentais, dor nas costas, dispepsia, dispneia, hemorragia, reação no local da injeção, doença pulmonar, enxaqueca, náusea e parestesia.

Foi observada doença pulmonar intersticial difusa em um raio-x de tórax de rotina de um paciente na 24ª semana. A causalidade não pôde ser determinada.

Em uma análise retrospectiva, durante a parte cega da 10ª semana do estudo clínico de 24 semanas, 6 pacientes (20%) dos 30 tratados com **Zemaira**® tiveram um total de 7 agravações da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Nove pacientes (64%) dos 14 tratados com **Prolastin**® tiveram um total de 11 agravações da DPOC. A diferença observada entre os grupos foi de 44% (intervalo de confiança de 95%, de 8% a 70%). Durante todo o período de tratamento de 24 semanas, dos 30 pacientes no grupo de tratamento com **Zemaira**®, 7 (23%) tiveram um total de 11 agravações da DPOC.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose. Uma única dose de 120 mg/kg, duas vezes a dose recomendada de 60 mg/kg, foi administrada de acordo com o protocolo a 6 indivíduos, sem ocorrência de efeitos adversos relacionados com a droga.

Uma vez que **Zemaira**® é um componente endógeno do sangue humano, os efeitos agudos mais prováveis da superdose seriam uma reação no local da injeção, febre e reações imunológicas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 10151.0124

Farm. Resp.: Ulisses Soares de Jesus

CRF – SP 67.021

Fabricado por: **CSL Behring LLC**

Kankakee - EUA

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**

Rua Olímpíadas, 134, 9º andar

CEP: 04551-000 São Paulo – SP

CNPJ 62.969.589/0001-98

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800 600 88 10

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

fr_25.09.2014_v1



CSL Behring

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/05/2014	0354781/14-7	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão inicial de texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2013	0459760/13-5	7164 MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA - RESPONSÁVEL TÉCNICO	10/04/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 1000 mg
21/08/2014	0690691/14-5	10.456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/06/2013	0462042/13-9	7162 – MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS – (Alteração de AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE.	21/07/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 1000 mg
17/10/2014	0938519/14-3	10.456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798687/14-4	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	25/09/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 1000 mg

NA	NA	10.456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 1000 mg
----	----	--	----	----	----	----	--------------------------------	--------	---