

Zemaira[®]
alfa1antitripsina

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

Zemaira®
alfa1 antitripsina

APRESENTAÇÃO

Zemaira® 1000 mg: embalagem com 1 frasco-ampola com 1000 mg de alfa1 antitripsina em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 20 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro.

VIA INTRAVENOSA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém aproximadamente 1000 mg de alfa1 antitripsina*, dose esta determinada pela sua capacidade de neutralizar a elastase neutrofílica humana.

Excipientes: sódio, cloreto, fosfato, manitol, ácido clorídrico ou hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

Diluyente: água para injetáveis.

Zemaira® é um inibidor concentrado estável da alfa 1-proteinase (A₁-PI) do plasma humano, altamente purificado, pasteurizado, nanofiltrado e liofilizado.

Após a reconstituição com 20 mL de água para injetáveis, a solução contém aproximadamente 50 mg/mL de alfa1 antitripsina, 81 mM de sódio, 35 mM de cloreto, 17 mM de fosfato e 144 mM de manitol.

A atividade específica de **Zemaira®** é $\geq 0,7$ mg de alfa1 antitripsina funcional por miligrama de proteína total. A pureza (alfa1 antitripsina total/ proteína total) é $\geq 90\%$.

A quantidade total de proteínas é aproximadamente 1100 mg por frasco.

*Produzida a partir de doadores humanos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zemaira® é indicado para o tratamento de manutenção em adultos com deficiência grave de alfa1 antitripsina e evidência clínica de enfisema.

Zemaira® retarda a destruição do tecido pulmonar subjacente que conduz ao enfisema.

Os pacientes devem estar recebendo tratamento farmacológico e não farmacológico adequado e mostrar evidências de doença pulmonar progressiva (por exemplo, menor volume expiratório forçado por segundo (FEV1) previsto, capacidade de caminhar comprometida ou número aumentado de exacerbações), como avaliado por um profissional de saúde com experiência no tratamento da deficiência do inibidor da alfa1-proteinase.

Zemaira® não é indicado como tratamento para pacientes com doença pulmonar nos quais a deficiência grave de alfa1 antitripsina 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 à 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 11^a 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 11^a 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

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**[®].

Estudos RAPID

A segurança e eficácia de **Zemaira**[®] foi avaliada em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, multicêntrico (RAPID), seguido por um estudo de extensão aberto de 2 anos (estudo de extensão do RAPID).

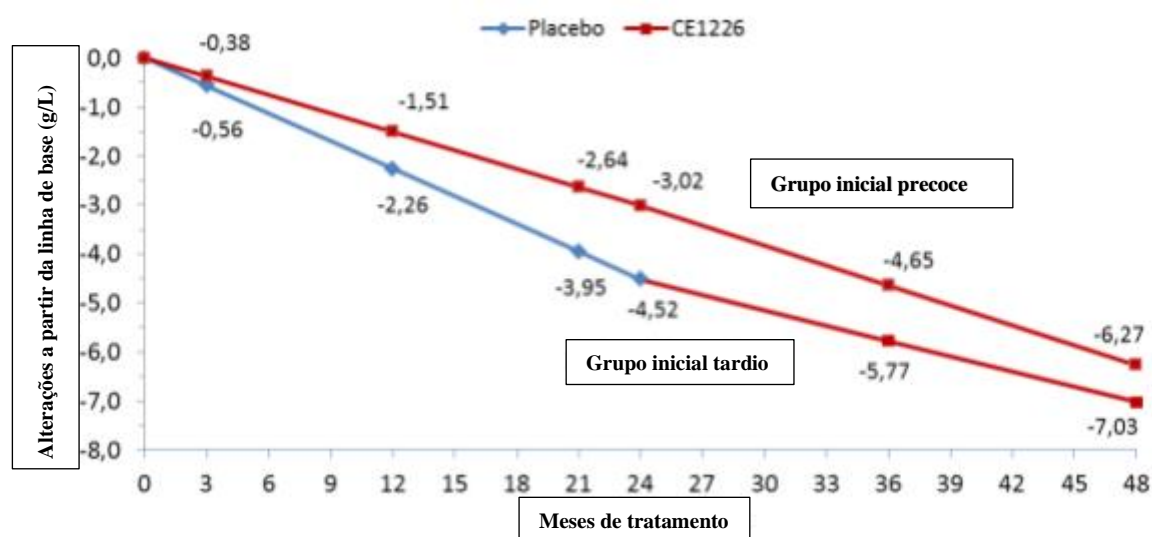
No total, 180 indivíduos com deficiência de alfa 1 antitripsina, caracterizada por um nível sérico de alfa 1 antitripsina <11 μM (isto é, <50 mg/dL, determinado por nefelometria) e evidências clínicas de enfisema, foram randomizados para receber uma dose intravenosa semanal de 60 mg/kg de peso corporal de **Zemaira**[®] (93 indivíduos) ou placebo (87 indivíduos) por até 24 meses.

Cento e quarenta indivíduos (76 indivíduos tratados com **Zemaira**[®] e 64 indivíduos tratados com placebo no estudo RAPID) continuaram no estudo de extensão do RAPID e foram tratados com uma dose intravenosa semanal de 60 mg/kg de peso corporal de **Zemaira**[®] por até 24 meses.

Os dados clínicos de ambos os estudos são baseados em tomografia computadorizada (TC) investigando o efeito do **Zemaira**[®] sobre a progressão do enfisema e o declínio da densidade pulmonar.

Os indivíduos tratados com **Zemaira**[®] demonstraram um padrão consistente de queda mais lenta da densidade pulmonar que aqueles que receberam placebo (ver Figura 1). A taxa anual de declínio da densidade pulmonar, medida pela capacidade pulmonar total, via tomografia computadorizada espiralada, foi mais baixa com **Zemaira**[®] após 2 anos (-1,45 g/L) em comparação com placebo (-2,19 g/L), o que reflete uma redução de 34% (p = 0,017, unilateral). Ao longo do estudo, maiores densidades pulmonares na TC foram relacionadas a um maior volume expiratório forçado no primeiro segundo (0,31, p <0,001), maior capacidade de difusão de monóxido de carbono (0,46, p <0,001), maior capacidade de exercício (0,26, p = 0,002), e menor pontuação no grau de atividade do questionário “St. George’s Respiratory” (-0,26, p = 0,002).

Figura 1: Mudanças na Densidade Pulmonar à partir da linha de base no estudo RAPID



A análise final do estudo de extensão do RAPID demonstrou:

- Que a menor velocidade de redução da densidade pulmonar foi mantida nos indivíduos tratados continuamente com **Zemaira**[®] por 4 anos;

- Que uma menor velocidade de redução da densidade pulmonar foi alcançada no estudo de extensão do RAPID com a administração de **Zemaira**[®] em indivíduos previamente tratados com placebo no estudo RAPID principal proporcionalmente ao tempo de tratamento com **Zemaira**[®];
- Que a perda do tecido pulmonar durante os 2 anos de administração de placebo foi irreversível.

No estudo RAPID, **Zemaira**[®] demonstrou um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante em comparação com o placebo. **Zemaira**[®], administrado em doses únicas de 120 mg/kg de peso corpóreo em 75 pacientes, apresentou um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao placebo. A dosagem semanal regular com 120 mg/kg de peso corpóreo não foi investigada.

Referência bibliográfica:

CHAPMAN, Kenneth R. et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe $\alpha 1$ antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 386, n. 9991, p. 360-368, 2015.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A deficiência de alfa1 antitripsina (A_1AT) é uma doença crônica, hereditária, autossômica, codominante, que é geralmente fatal em sua forma grave. Baixos níveis sanguíneos de A_1AT (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 A_1AT variam de, aproximadamente, 9 a 23 μM , são considerados como tendo risco moderadamente aumentado de desenvolver enfisema, independentemente de seus níveis séricos de A_1AT estarem acima ou abaixo de 11 μM .¹ Nem todos os indivíduos com variações genéticas graves da deficiência de A_1AT apresentam enfisema. A terapia de reposição com alfa1 antitripsina (humana) é indicada apenas em pacientes com deficiência congênita de A_1AT que apresentam enfisema clinicamente evidente. Um estudo recente mostrou que 54% dos indivíduos com deficiência de A_1AT tinham enfisema.² Outro estudo mostrou que 72% dos indivíduos com deficiência de A_1AT tinham sintomas pulmonares.³ O tabagismo é um fator de risco importante para o desenvolvimento de enfisema em pacientes com deficiência de A_1AT .

Cerca de 100 variações genéticas da deficiência de A_1AT 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 A_1AT são do fenótipo PiZZ grave. Até 39% dos pacientes com deficiência de A_1AT 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 A_1AT e contribuem significativamente para a morbidade da doença.

A reposição dos níveis de alfa1 antitripsina funcional por infusão intravenosa é uma abordagem terapêutica para os pacientes com deficiência de A_1AT . O objetivo pretendido é fornecer proteção ao trato respiratório inferior, corrigindo o desequilíbrio entre a elastase neutrofílica e os inibidores de protease.

Os indivíduos com níveis endógenos de A_1AT 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 A_1AT acima de 11 μM (medido antígenoicamente) tenha sido historicamente postulada para fornecer proteção antielastase neutrofílica terapêuticamente relevante⁹, isso não foi comprovado. Foi demonstrado que indivíduos com deficiência grave de A_1AT 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 A_1AT acima de 11 μM apresentam enfisema relacionado à deficiência de A_1AT .¹ Estas observações reforçam a incerteza quanto ao nível sérico terapêutico adequado de A_1AT durante a terapia de reposição.

Propriedades Farmacodinâmicas

A alfa1 antitripsina é um constituinte normal do sangue humano. Ela pertence à família de inibidores serina-protease.

Mecanismo de ação

A alfa1 antitripsina é uma glicoproteína polipeptídica simples (52 kDa) produzida por hepatócitos e fagócitos mononucleares e é considerada atualmente a principal antiprotease no trato respiratório inferior, onde inibe a elastase neutrofílica (EN). O tecido pulmonar pode ser degradado por proteases de neutrófilos que são ativadas por uma infecção e/ou inflamação. Indivíduos normais saudáveis produzem quantidade de alfa1 antitripsina 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. Indivíduos com deficiência endógena de alfa1 antitripsina são incapazes de manter uma defesa antiprotease adequada e, por isso, ficam sujeitos à proteólise mais rápida das paredes dos alvéolos na terceira ou quarta década antes do desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica clinicamente evidente. Com o tempo, a perda progressiva no tecido pulmonar resulta no declínio da função pulmonar caracterizada por dispneia e suas sequelas, levando à doença pulmonar crônica.

Efeitos farmacodinâmicos

O aumento dos níveis de alfa1 antitripsina funcional por infusão intravenosa e a correção do desequilíbrio entre a EN e os inibidores de protease é uma abordagem terapêutica para pacientes com deficiência de alfa1 antitripsina. A administração de **Zemaira**[®] aumenta e mantém os níveis séricos antigênicos e funcionais, bem como os níveis de alfa1 antitripsina no fluido epitelial pulmonar (FEP) na porção inferior do pulmão, levando a uma diminuição da velocidade de progressão do enfisema. A eficácia da terapia de reposição em afetar a progressão do enfisema tem sido demonstrada em estudos clínicos controlados, randomizados por densitometria através de tomografia computadorizada.

Referências bibliográficas:

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 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.

Propriedades Farmacocinéticas

Quatro estudos clínicos foram conduzidos com **Zemaira**[®] em 89 indivíduos (59 homens e 30 mulheres) para avaliar o efeito do mesmo sobre os níveis séricos de alfa1antitripsina. Os indivíduos tinham idades entre 29 a 68 anos (idade mediana de 49 anos). Na triagem, os níveis séricos de alfa1antitripsina eram de 3,2 a 10,1 µM (média de 5,6 µM).

Um estudo farmacocinético duplo-cego, randomizado, com controle ativo, cruzado, foi realizado em 13 homens e 5 mulheres com deficiência de alfa1antitripsina na faixa etária de 36 a 66 anos. Nove indivíduos receberam uma dose única de 60 mg/kg de peso corporal de **Zemaira**[®] seguido por um produto comparador, e 9 indivíduos receberam o produto comparador, seguido por uma dose única de 60 mg/kg de peso corporal de **Zemaira**[®], com um período de eliminação de 35 dias entre as doses. Foram colhidas 13 amostras de soro pós-infusão em diversos momentos até o dia 21. A Tabela 1 mostra os resultados médios dos parâmetros farmacocinéticos de **Zemaira**[®].

Tabela 1: Parâmetros farmacocinéticos da alfa1antitripsina após uma dose única de Zemaira[®] de 60 mg/kg de peso corporal

Parâmetros Farmacocinéticos	Média (desvio padrão)*
Área sob a curva (AUC _{0-∞})	144 (±27) µM x dia
Concentração máxima (C _{max})	44,1 (±10,8) µM
Meia-vida terminal (t _{1/2β})	5,1 (±2,4) dias
Depuração total	603 (±129) mL/dia
Volume de distribuição no estado de equilíbrio	3,8 (±1,3) l

* n=18 indivíduos

Foi realizada uma análise farmacocinética populacional utilizando dados de 90 indivíduos em tratamento com **Zemaira**[®] do estudo RAPID. A estimativa de meia-vida média da população foi de 6,8 dias. O modelo previsto para a concentração média em estado de equilíbrio era de 21,8 µM após uma dose semanal de 60 mg/kg de peso corporal. A análise farmacocinética da população não indica que houve quaisquer efeitos significativos na depuração de **Zemaira**[®] relacionados a idade, sexo, peso ou concentrações séricas antigênicas de alfa1antitripsina no período basal.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Em um estudo clínico duplo-cego, controlado para avaliar a segurança e a eficácia bioquímica de **Zemaira**[®], 44 indivíduos foram randomizados para receber uma dose intravenosa de **Zemaira**[®] de 60 mg/kg de peso corporal uma vez por semana durante 24 semanas. A média dos níveis séricos de alfa1antitripsina no estado de equilíbrio (semanas 7-11) foi mantida acima de 11 µM. A média dos níveis séricos mínimos de alfa1antitripsina no estado de equilíbrio para indivíduos tratados com **Zemaira**[®] foi de 17,7 µM (desvio padrão: 2,5). Foi realizada lavagem bronco-alveolar em um subgrupo de indivíduos incluído neste estudo (10 indivíduos tratados com **Zemaira**[®]). As medidas dos níveis de alfa1antitripsina no Fluido Epitelial Pulmonar (FEP) mostraram aumento consistente após o tratamento. Níveis de alfa1antitripsina antigênico e alfa1antitripsina no FEPI: houve aumento dos complexos de NE, aumentou em relação ao basal. A elastase livre foi imensuravelmente baixa em todas as amostras.

Após a conclusão do estudo RAPID, foi conduzida uma análise mediana dos níveis de alfa1antitripsina alcançados e do declínio da densidade pulmonar. Esta análise revelou uma relação linear entre os níveis séricos mínimos de alfa1antitripsina e o declínio anual da densidade pulmonar medida por tomografias computadorizadas ajustadas por volume em indivíduos que receberam a dose intravenosa de **Zemaira**[®] de 60 mg/kg de peso corporal.

Dados pré-clínicos

A segurança de **Zemaira**[®] foi avaliada em vários estudos pré-clínicos. Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para os humanos com base na farmacologia de segurança e estudos de

toxicidade a curto prazo. Na dose terapêutica recomendada de 60 mg/kg de peso corporal, não se observou toxicidade.

Uma vez que a alfa1antitripsina é uma proteína e um componente fisiológico do sangue humano, não é esperado que apresente efeitos cancerígenos, genotóxicos ou teratogênicos.

Estudos de toxicidade de doses repetidas superiores a 5 dias ou de segurança a longo prazo, em geral, não podem ser investigados em animais, devido à formação de anticorpos contra proteínas heterólogas humanas.

A tolerância local de **Zemaira**[®] foi avaliada em coelhos após a administração intravenosa, perivenosa e intrarterial. Não foram observadas reações adversas locais relacionados com o tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zemaira[®] é contraindicado em pacientes com história de anafilaxia ou reações sistêmicas graves à substância ativa ou a qualquer um dos seus excipientes.

Zemaira[®] é contraindicado em pacientes com deficiência de IgA e que tenham desenvolvido anticorpos ao IgA, devido ao risco de hipersensibilidade grave.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com histórico de anafilaxia ou resposta sistêmica grave aos produtos contendo alfa1antitripsina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A velocidade de infusão recomendada deve ser respeitada. Durante as primeiras infusões, o estado clínico do paciente, incluindo os sinais vitais, deve ser cuidadosamente monitorado durante o período de infusão. Se ocorrer qualquer reação que possa estar relacionada com a administração de **Zemaira**[®], a velocidade de infusão deve ser reduzida ou a administração deve ser interrompida, tal como exigido pela condição clínica do paciente. Se os sintomas desaparecerem rapidamente após a interrupção, a infusão pode ser retomada com uma velocidade mais baixa, que seja confortável para o paciente.

Hipersensibilidade / Anafilaxia

Precauções devem ser tomadas quando se administra **Zemaira**[®] a pacientes com hipersensibilidade conhecida a um produto com alfa1antitripsina.

Zemaira[®] pode conter traços de IgA. Pacientes com deficiência seletiva ou grave de IgA, podem desenvolver anticorpos à IgA e, portanto, têm um maior risco de desenvolvimento de hipersensibilidade potencialmente grave e reações anafiláticas.

A suspeita de reações alérgicas ou do tipo anafiláticas pode requerer a interrupção imediata da infusão, dependendo da natureza e gravidade da reação. Em caso de choque, o tratamento médico de emergência deve ser administrado.

Agentes transmissíveis

As medidas padrão para prevenir infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, o rastreio de doações individuais e “pools” de plasma para marcadores específicos de infecção, e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV), e para os não envelopados da hepatite A (VHA) e do vírus parvovírus B19.

Vacinação apropriada para Hepatite A e B deve ser considerada para pacientes em tratamento regular/repetido com alfa1antitripsina derivada do plasma humano.

Recomenda-se fortemente que cada vez que **Zemaira**[®] é administrado a um paciente, o nome e o número de lote do medicamento sejam registrados de forma a manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

Excipientes com efeito conhecido

Zemaira[®] contém, aproximadamente, 1,9 mg de sódio por mL de solução reconstituída.

Este medicamento contém 37 mg de sódio (1,6 mmol) por frasco-ampola, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Gravidez

Não foram realizados estudos de reprodução animal com **Zemaira**[®] e sua segurança para uso na gravidez humana não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. Uma vez que a alfa1antitripsina é uma proteína humana endógena, considera-se improvável que **Zemaira**[®] cause danos ao feto quando administrado em doses recomendadas. No entanto, **Zemaira**[®] deve ser administrado com precaução em mulheres grávidas.

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

Lactação

Não se sabe se **Zemaira**[®] e/ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

A excreção de alfa1antitripsina no leite não foi estudada em animais. A decisão de continuar/interromper a amamentação ou continuar/interromper a terapêutica com **Zemaira**[®] deve ser feita tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com alfa1antitripsina para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade animal com **Zemaira**[®] e seu efeito sobre a fertilidade humana não foi estabelecido em ensaios clínicos controlados. Uma vez que a alfa1antitripsina é uma proteína humana endógena, não são esperados efeitos adversos sobre a fertilidade quando administrado em doses recomendadas.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **Zemaira**[®] na população pediátrica (menores de 18 anos) não foram estabelecidas.

População geriátrica

A segurança e eficácia de **Zemaira**[®] em pacientes idosos (65 anos ou mais) é limitada. Nenhum estudo clínico determinou se os pacientes idosos respondem de maneira diferente dos indivíduos mais jovens.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Não foram realizadas investigações especiais. Nenhum esquema de administração alternativo pode ser recomendado nestes pacientes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Zemaira[®] pode ter uma pequena influência sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Reações adversas, tais como tonturas, podem ocorrer após a administração de **Zemaira**[®].

Tabagismo

A fumaça do tabaco é um fator de risco importante para o desenvolvimento e progressão do enfisema. Desta forma, é fortemente recomendado que o paciente deixe de fumar e evite ambientes com fumaça de tabaco.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Zemaira[®] deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congelar. 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.

Estabilidade após reconstituição

Do ponto de vista microbiológico, e considerando que Zemaira[®] não contém conservantes, o produto deve ser utilizado imediatamente após a reconstituição. No entanto, a estabilidade físico-química durante a utilização foi demonstrada durante 3 horas em temperatura ambiente (até 25 °C). Não congelar a solução reconstituída.

Zemaira[®] apresenta-se como um pó liofilizado branco a esbranquiçado.

O diluente é uma solução límpida e incolor.

A solução reconstituída tem osmolaridade de aproximadamente 223-335 mOsmol/kg.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um profissional de saúde com experiência na utilização de alfa1 antitripsina ou no tratamento da deficiência de alfa1 antitripsina.

Necessário aquisição de um cateter de acesso intravenoso sobre agulha de 24 a 22G para administração do produto.

POSOLOGIA

A dose recomendada de **Zemaira**[®] é de 60 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez por semana. Para alcançar o nível sérico desejado de alfa1 antitripsina e a resposta clínica, a dose pode ser ajustada ao longo do tempo. Não foram realizados estudos de variação da dose utilizando parâmetros de eficácia com qualquer produto contendo alfa1 antitripsina.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Não foram realizadas investigações especiais. Nenhum esquema de administração alternativo pode ser recomendado nestes pacientes.

MODO DE USAR

Método de Administração

Zemaira[®] somente deve ser administrado por via intravenosa, por infusão, após a reconstituição.

A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente. A solução deve ser límpida, incolor a levemente amarelada e livre de partículas visíveis.

Administrar em temperatura ambiente no máximo três horas após a reconstituição uma vez que **Zemaira**[®] não contém nenhum conservante antimicrobiano. Devem ser mantidas condições assépticas durante a administração.

Zemaira[®] deve ser administrado a uma velocidade de infusão de aproximadamente 0,08 mL/kg de peso corporal/min, usando uma linha de infusão específica separada. Esta velocidade de infusão pode ser ajustada com base na tolerabilidade do paciente. A infusão da dose recomendada de 60 mg/kg de peso corporal leva aproximadamente 15 minutos.

As condições assépticas devem também ser mantidas durante a retirada.

O frasco-ampola de **Zemaira**[®] é para uso único somente. Após a administração, qualquer solução não utilizada e os equipamentos de administração devem ser descartados apropriadamente.

Não utilizar se o produto estiver congelado.


Siga as etapas abaixo para a preparação e reconstituição de **Zemaira**[®]

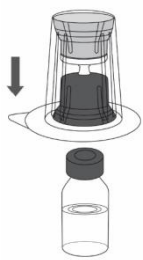
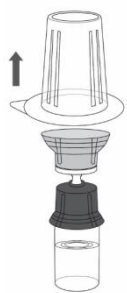
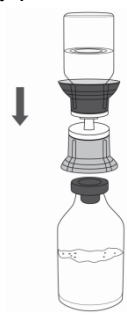
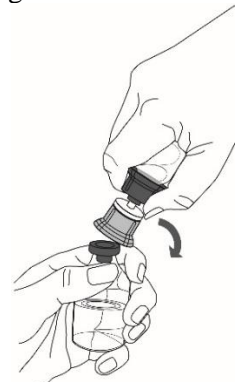
Instruções Gerais


- A reconstituição deve ser realizada de acordo com as instruções abaixo.
- O produto deve ser reconstituído, administrado e manuseado com cuidado, utilizando técnica asséptica para manter a esterilidade do produto.
- Não use acessórios estéreis para reconstituição se sua embalagem estiver aberta ou se estiverem danificados.
- Inspeção a solução reconstituída quanto a partículas e descoloração prévia à administração.
- A solução deve ser límpida, incolor a levemente amarelada e livre de partículas visíveis.
- O pó deve ser reconstituído com 20 mL de diluente (água para injetáveis).
- A reconstituição total de um frasco-ampola deve ser obtida dentro de 5 minutos.

Apresentação com dispositivo de transferência com filtro (“Mix2Vial”)

Reconstituição

1. Assegure-se de que os frascos-ampola de Zemaira [®] e de água para injetáveis estejam em temperatura ambiente (25 °C).	
2. Retire a tampa plástica removível do frasco-ampola de água para injetáveis.	
3. Higienize a tampa de borracha do frasco-ampola de água para injetáveis com solução antisséptica (compressa embebida com álcool; não fornecida) e deixe-a secar naturalmente.	
4. Abra a embalagem do “Mix2Vial” removendo a tampa selo (Figura 1). Não remova o “Mix2Vial” da embalagem.	<p>Figura 1</p> 

<p>5. Coloque o frasco-ampola de água para injetáveis em uma superfície plana e limpa e segure o frasco-ampola firmemente. Pegue o “Mix2Vial” junto com sua embalagem e perfure verticalmente o frasco-ampola de água para injetáveis com a extremidade azul do “Mix2Vial” (Figura 2).</p>	<p>Figura 2</p> 
<p>6. Remova cuidadosamente a embalagem do “Mix2Vial” segurando pela borda e puxando para cima verticalmente. Certifique-se que você só afastou a embalagem e não todo o “Mix2Vial” (Figura 3).</p>	<p>Figura 3</p> 
<p>7. Retire a tampa removível do frasco-ampola de Zemaira®.</p>	
<p>8. Higienize a tampa de borracha do frasco-ampola de Zemaira® com solução antisséptica (compressa embebida com álcool; não fornecida) e deixe-a secar naturalmente.</p>	
<p>9. Coloque o frasco-ampola de Zemaira® em uma superfície plana e firme. Inverta o frasco-ampola de água para injetáveis com o “Mix2Vial” conectado e perfure verticalmente o frasco-ampola de Zemaira® com a extremidade clara do “Mix2Vial” (Figura 4). A água para injetáveis fluirá automaticamente para dentro do frasco-ampola de Zemaira®.</p> <p>NOTA: Assegure que toda a água foi transferida para dentro do frasco-ampola de Zemaira®.</p>	<p>Figura 4</p> 
<p>10. Siga as etapas abaixo para remover todo o “Mix2Vial” do frasco-ampola de Zemaira®:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Com uma mão segure firmemente o frasco-ampola de Zemaira® conforme mostrado na Figura 5. • Com a outra mão, segure firmemente o frasco-ampola de água para injetáveis e a extremidade azul do “Mix2Vial”. • Force todo o “Mix2Vial” para o lado até desconectá-lo do frasco-ampola de Zemaira® (Figura 5). • Descarte o frasco-ampola de água para injetáveis junto com todo o “Mix2Vial”. 	<p>Figura 5</p> 

<p>11. Gire suavemente o frasco-ampola de Zemaira[®] até o pó se dissolver por completo (Figura 6). NÃO AGITE. Tome cuidado para não tocar na tampa de borracha.</p>	<p>Figura 6</p> 
<p>12. Inspeção visualmente a solução reconstituída. A solução deve ser clara, incolor a ligeiramente amarelada e livre de partículas visíveis. Não utilize soluções descoloridas, turvas ou com partículas.</p>	
<p>13. Se mais de um frasco-ampola de Zemaira[®] for necessário para atingir a dose requerida, repita as etapas 1 a 11 utilizando uma embalagem adicional contendo um novo “Mix2Vial”, que ainda não tenha sido utilizado. Para cada frasco-ampola de Zemaira[®] use um novo “Mix2Vial”, que ainda não tenha sido utilizado, e um frasco-ampola de água para injetáveis.</p>	
<p>14. Use uma técnica asséptica para transferir as soluções reconstituídas para dentro do recipiente de administração (por exemplo, bolsa de infusão IV vazia ou frasco de vidro – não fornecido com o produto) através de um tubo extensor disponível comercialmente (não fornecido com o produto).</p>	

Administração

A solução reconstituída deve ser administrada utilizando-se um kit de administração intravenoso (não fornecido com o produto).

<p>1. Conecte o equipo de administração ao frasco contendo o produto reconstituído. Assegure-se de que a pinça rolete do equipo de administração esteja fechada.</p>
<p>2. Eleve o frasco-ampola contendo o produto reconstituído (caso seja uma bolsa IV, pendure em um suporte para soro).</p>
<p>3. Primeiramente, prepare a câmara pressionando a câmara de gotejamento até Zemaira[®] ter preenchido metade de seu volume.</p>
<p>4. Abra lentamente a pinça rolete do equipo de administração e deixe Zemaira[®] fluir até alcançar o fim do tubo, sem bolhas de ar.</p>
<p>5. Feche a pinça rolete.</p>
<p>6. Conecte a outra extremidade do kit de injeção (por exemplo a um cateter agulhado “butterfly” ou cateter venoso periférico).</p>
<p>7. Injete/infunda a solução reconstituída via intravenosa seguindo as instruções fornecidas pelo médico. A solução deve ser administrada a uma taxa de infusão de aproximadamente 0,08 mL/kg de peso corporal/min, determinado pela resposta e conforto do paciente. A dose recomendada de 60 mg/kg de peso corporal levará, aproximadamente, 15 minutos para ser infundida.</p>

Após a administração, a solução não utilizada e todos os equipamentos de administração devem ser descartados de forma adequada de acordo com as exigências locais.

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes, exceto os mencionados no item **8. Posologia e Modo de Usar**, e deve ser administrado por uma linha de infusão separada.

A solução reconstituída não deve ser misturada com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas (RAs) coletadas a partir de seis estudos clínicos em 221 pacientes e da experiência pós-comercialização são apresentadas na tabela a seguir de acordo com a classificação por Sistemas de Classificação de Órgãos (SOC e Nível de Termos Preferidos (PT) do MedDRA).

Frequência por paciente (com base em seis meses de exposição durante ensaios clínicos) foi avaliada de acordo com a seguinte convenção: comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$). A frequência das RAs durante a pós-comercialização somente é considerada como "desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)".

Frequência de reações adversas (RAs) em estudos clínicos e experiência pós-comercialização com Zemaira®:

Sistema de Classificação de Órgãos (SOC)	Frequência das RAs			
	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Muito rara ($< 1/10000$)	Desconhecida
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático				Dor em linfonodo
Distúrbios do sistema imunológico		Reações de hipersensibilidade (incluindo taquicardia, hipotensão, confusão, síncope, diminuição do consumo de oxigênio e edema da faringe)	Reações anafiláticas	
Distúrbios do Sistema nervoso	Tonturas, cefaleia	Parestesia	Hipoestesia	
Distúrbios de visão				Edema ocular
Distúrbios vasculares		Rubor		
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia			
Distúrbios gastrointestinais	Náusea			Edema de lábios

Sistema de Classificação de Orgãos (SOC)	Frequência das RAs			
	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1000 a <1/100)	Muito rara (<1/10000)	Desconhecida
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Urticária, erupção cutânea (incluindo esfoliativa e generalizada)	Hiperidrose, prurido	Edema de face
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Astenia, reações no local da infusão (incluindo hematoma no local da infusão)	Dor torácica, calafrios, pirexia	

População pediátrica

A segurança e a eficácia na população pediátrica (menores de 18 anos) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

População geriátrica

A segurança e eficácia de **Zemaira**[®] em pacientes idosos (65 anos de idade ou mais) não foram estabelecidas em ensaios clínicos.

Relatos de suspeitas de reações adversas

O relato de suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento é importante. Ele permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a relatar qualquer suspeita de reações adversas.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As consequências de uma superdose não são conhecidas.

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

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0151.0124

Pó liofilizado Produzido por:

Patheon Manufacturing Services LLC – EUA

Diluyente Produzido por:

CSL Behring GmbH

Marburg – Alemanha

Importado e Registrado por:

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32
CEP 04547-004 – São Paulo – SP
CNPJ 62.969.589/0001-98



**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

CCDS_v6.0_V1



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
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 líofilo injetável + solução diluente 1000 mg
21/08/2014	0690691/14-5	10456 – 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 líofilo injetável + solução diluente 1000 mg
17/10/2014	0938519/14-3	10456 – 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 líofilo injetável + solução diluente 1000 mg

27/02/2015	0176849/15-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 1000 mg
27/10/2016	2432372/16-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Dizeres legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 1000 mg
16/05/2018	0392089/18-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18- 0	7162 - MEDICAMENTO S E INSUMOS FARMACÊUTICO S - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	Apresentação 3. Quando não devo usar este medicamento 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções Dizeres Legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 1000 mg
27/08/2019	2061212/19-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	13/03/2018	0188438/18-7	1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	30/04/2018	Apresentação 6. Como devo usar este medicamento? 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 1000 mg

		60/12	27/03/2018	0221047/18-9	10406 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do diluyente	21/05/2018	9. Reações Adversas Dizeres legais		
16/01/2020	0159543/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	14/03/2019	0236312/19-7	1922 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	30/12/2019	Composição 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?	VP/VPS	Pó líofilo injetável + solução diluyente 1000 mg

							<p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém utilizar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p>1. Indicações</p> <p>2. Resultados de eficácia</p> <p>3. Características farmacológicas</p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>6. Interações medicamentosas</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de usar</p> <p>9. Reações adversas</p> <p>10. Superdose</p> <p>Dizeres Legais</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

		10456- PRODUTO BIOLÓGICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações Adversas	VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 1000 mg
17/04/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGIC O - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável + solução diluente 1000 mg