

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PROLASTIN[®]

Inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain)

Perfusion i.v., 500 et 1000 mg/flacon

Agent de recharge en alpha₁-antitrypsine

Fabricant :	Importé et distribué par :	Date de révision :
Talecris Biotherapeutics, Inc.	Talecris Biotherapeutics Ltd.	20 juin 2006
8368 U.S. 70 West	5800 Explorer Drive	
Clayton, Caroline du Nord	Bureau 300	
27520	Mississauga (Ontario)	
États-Unis	L4W 5K9	

Numéro de contrôle de la soumission : 105107

Table des matières

<u>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</u>	3
<u>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT</u>	3
<u>DESCRIPTION</u>	3
<u>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE</u>	3
<u>CONTRE-INDICATIONS</u>	4
<u>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</u>	4
<u>RÉACTIONS INDÉSIRABLES</u>	6
<u>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</u>	6
<u>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</u>	6
<u>SURDOSAGE</u>	9
<u>ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</u>	9
<u>RANGEMENT ET STABILITÉ</u>	10
<u>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</u>	11
<u>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</u>	12
<u>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</u>	12
<u>ESSAIS CLINIQUES</u>	13
<u>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE</u>	14
<u>TOXICOLOGIE</u>	15
<u>RÉFÉRENCES</u>	18
<u>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</u>	20

PROLASTIN[®]

Inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
intraveineuse	poudre lyophilisée pour perfusion 500 et 1000 mg/flacon	<i>Une liste complète figure à la rubrique</i> PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

DESCRIPTION

PROLASTIN[®] (inhibiteur de l'alpha₁-protéinase [humain]) est une préparation stérile, stable et lyophilisée d'inhibiteur humain 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[®] est fabriqué à partir de plasma humain provenant de donneurs en bonne santé, par modification et raffinements du fractionnement selon Cohn (1).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Déficit congénital en alpha1-antitrypsine

PROLASTIN[®] 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) et présentant un emphysème panlobulaire manifeste 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 (2-4). L'emphysème panlobulaire 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 panlobulaire (5). 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 panlobulaire semble peu élevé chez elles (5). 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).

L'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) n'est pas indiqué chez les patients autres que ceux qui présentent les phénotypes PiZZ, PiZ (nul) et Pi (nul) (nul) de la maladie.

CONTRE-INDICATIONS

- PROLASTIN[®] ne doit pas être administré aux 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 [PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- PROLASTIN[®] ne doit pas être administré aux personnes atteintes d'un déficit sélectif en immunoglobulines A, car les IgA pouvant être présentes peuvent entraîner de graves réactions, y compris une anaphylaxie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

- Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus et, en théorie, l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités](#)).

Généralités

Comme le médicament est fabriqué à partir de sang humain, il peut être associé à un risque de transmission d'agents infectieux, p. ex. de virus et, en théorie, de l'agent causant la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ou des agents causant la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ). Pour réduire le risque de transmission d'agents infectieux, on effectue chez les donneurs de plasma des tests pour déterminer s'ils ont déjà été exposés à certains virus ou s'ils présentent certaines infections virales et on procède à l'inactivation et/ou à l'élimination de certains virus. Malgré ces mesures, il y a quand même un risque de transmission de maladies. Il se peut aussi que des agents infectieux inconnus soient présents dans ces produits. Des signes ou symptômes de certaines infections virales, notamment l'hépatite C, peuvent apparaître chez les personnes qui reçoivent du sang ou des dérivés plasmatiques. **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 Talecris Biotherapeutics Ltd. 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.

PROLASTIN[®] est thermotraité dans une solution à 60 °C pendant 10 heures afin de réduire le risque de transmission d'agents infectieux (1). À ce jour, aucun cas d'hépatite B ni d'hépatite C n'a été signalé chez les personnes recevant l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain). Cependant, comme tous les patients ont reçu un traitement prophylactique contre l'hépatite B,

nous ne pouvons pour le moment tirer de conclusion quant au risque de transmission du virus de l'hépatite B.

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 (2). La prudence s'impose donc quand une surcharge circulatoire est possible.

L'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) doit être administré seul et ne doit pas être mélangé à d'autres agents ni être dilué dans des solutions autres que celle fournie.

La prudence s'impose pour l'administration de PROLASTIN[®] 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.

Jeter les aiguilles, après un seul usage, dans un contenant destiné aux objets tranchants. Pour jeter le matériel, y compris toute solution de PROLASTIN[®], observer les précautions relatives aux risques biologiques.

Carcinogénèse et mutagenèse

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

Fonction sexuelle/reproduction

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

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude sur les effets de PROLASTIN[®] sur la reproduction animale n'a été menée. On ne sait pas si PROLASTIN[®] peut porter atteinte au fœtus ou entraver la reproduction chez l'humain. PROLASTIN[®] ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) passe dans le lait humain. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait humain, la prudence s'impose quand on administre l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) pendant l'allaitement.

Enfants

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

On a démontré que l'administration à des fins thérapeutiques de PROLASTIN[®] à raison de 60 mg/kg par semaine était bien tolérée.

Réactions indésirables au médicament au cours des 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.

Au cours d'études cliniques, six réactions ont été observées par suite des 517 perfusions de l'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (humain), 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.

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

Depuis que le médicament est disponible, on a aussi parfois signalé d'autres symptômes pseudo-grippaux, des réactions pseudo-allergiques, des frissons, une dyspnée, des éruptions cutanées et une tachycardie. Une hypotension a été signalée dans de rares cas. De rares cas d'élévation passagère de la tension artérielle, ou hypertension, et de douleurs thoraciques ont aussi été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

On ne connaît pas d'interactions médicament-médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et réglage de la posologie

L'activité fonctionnelle de PROLASTIN[®] (inhibiteur de l' α_1 -protéinase [humain]), déterminée par l'inhibition de l'élastase pancréatique du porc (1), est indiquée sur l'étiquette du flacon.

Le taux sérique minimal d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase, qu'on croit nécessaire pour que l'activité anti-élastase soit convenable dans les poumons chez les personnes atteintes d'un déficit en alpha₁-antitrypsine, est de 80 mg/dL (selon les normes commerciales du dosage immunologique de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase) (6-8). Toutefois, les dosages de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase effectués selon les normes commerciales mesurent l'activité antigénique, tandis que l'activité de l'inhibiteur de l'alpha₁-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'alpha₁-protéinase déterminés au moyen des méthodes commerciales de dosage immunologique peuvent ne pas être le reflet fidèle des taux d'inhibiteur de l'alpha₁-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'alpha₁-protéinase chez les personnes recevant l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain), le résultat de ces dosages ne doit pas servir à la détermination de la posologie.

La posologie recommandée de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) est de 60 mg/kg de poids corporel une fois par semaine. Cette posologie a pour but d'augmenter le taux d'inhibiteur de l'alpha₁-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 alpha₁-antitrypsine.

L'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) 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 30 minutes.

Administration

POUR ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE SEULEMENT.

Les solutions administrées par voie parentérale doivent être examinées pour déceler toute particule ou décoloration, lorsque la solution ou le contenant le permettent.

Reconstitution

PROLASTIN[®] doit être reconstitué dans de l'eau stérile pour préparations injectables, USP (voir [Tableau 2](#)), et n'être administré qu'une fois à température ambiante. PROLASTIN[®] doit être filtré au moyen de l'aiguille à filtre stérile fournie avant d'être administré.

Tableau 2 – Reconstitution de PROLASTIN[®]

Code	Quantité approximative d'inhibiteur de l'alpha ₁ -protéinase	Volume de diluant (à ajouter au flacon)
601-30	500 mg	20 mL
601-35	1000 mg	40 mL

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

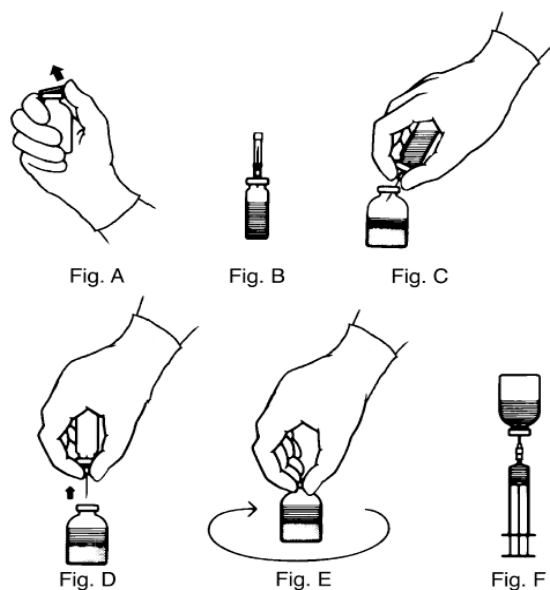
Transvasement sous vide

Le respect rigoureux des techniques d'asepsie s'impose. Les aiguilles et bouchons qui entreront en contact avec le produit administré par voie intraveineuse doivent demeurer stériles. Si une aiguille est contaminée, la jeter dans un contenant imperforable et utiliser une autre aiguille.

1. Sortir tout le matériel de la boîte et attendre que l'eau stérile (le diluant) soit à température ambiante (25 °C, 77 °F).
2. Enlever la bande rétractable du flacon.
3. Enlever le capuchon de plastique de chaque flacon (Figure 1 : A). Nettoyer le bouchon de latex (caoutchouc) des flacons avec un tampon imbibé d'alcool et les laisser sécher. Par la suite, rien ne doit toucher aux bouchons.
4. Retirer la gaine de plastique de l'extrémité la plus courte de l'aiguille de transvasement et insérer l'aiguille dans le flacon de diluant jusqu'au renflement (Figure 1 : B).
5. Retirer la gaine de l'autre extrémité de l'aiguille de transvasement en la tournant.
6. Inverser le flacon de diluant et percer le bouchon de caoutchouc du flacon de concentré en gardant l'aiguille à 45° (Figure 1 : C). Le jet de diluant est ainsi dirigé contre la paroi du flacon de concentré et le moussage est réduit au minimum. Sous l'effet du vide, le diluant passe dans le flacon de concentré.
7. Retirer l'aiguille de transvasement du flacon de concentré (Figure 1 : D).
8. Imprimer au flacon un léger mouvement de rotation, jusqu'à dissolution complète de la poudre (Figure 1 : E). 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.
9. Après la reconstitution, nettoyer de nouveau le bouchon du flacon de PROLASTIN® à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laisser l'alcool s'évaporer.
10. Fixer l'aiguille à filtre stérile fournie à la seringue et aspirer dans la seringue la solution PROLASTIN® (Figure 1 : F).
11. Remplacer l'aiguille à filtre par une aiguille hypodermique convenable. Jeter l'aiguille à filtre dans un contenant imperforable.
12. Le contenu de plus d'un flacon de PROLASTIN® 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 petit sac de plastique ou une bouteille de verre*. Éviter de percer le bouchon du flacon de solution avec l'aiguille du dispositif de perfusion, car le bouchon pourrait s'enfoncer dans le flacon et contaminer la solution.

* Pour un patient de poids moyen (environ 70 kg), le volume de solution nécessaire ne peut tenir dans une seule seringue.

Figure 1 – Étapes de la reconstitution de PROLASTIN®



SURDOSAGE

À ce jour, aucun cas de surdosage par PROLASTIN® n'a été signalé. Il n'y a pas de données sur le surdosage chez l'humain.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le déficit en α_1 -antitrypsine est une anomalie chronique, héréditaire, habituellement fatale et transmise selon le mode autosomique récessif, caractérisée par une faible concentration d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase (α_1 -antitrypsine)[†] associée à un emphysème panlobulaire grave et d'évolution lente se manifestant le plus souvent au cours de la troisième ou de la quatrième décennie (10-17). L'emphysème est typiquement plus marqué dans les zones pulmonaires inférieures (12,14,17). 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 (7,18-21). On croit par conséquent que les structures

[†] 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 (9).

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 (7,18-21). Un emphysème finit donc par s'installer. Une hépatite accompagnée d'un ictère cholestatique apparaît chez environ 10 % des nouveau-nés présentant un déficit en alpha₁-antitrypsine (19). Chez certains adultes, une cirrhose complique le déficit en alpha₁ (19).

Il existe un grand nombre de phénotypes du déficit en alpha₁-antitrypsine (19). 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'alpha₁-protéinase inférieurs à 35 % de la normale (19). Des études épidémiologiques ayant porté sur divers phénotypes du déficit en alpha₁-antitrypsine ont démontré que chez les personnes dont les taux sériques d'inhibiteur de l'alpha₁-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 % (11-14,16,17,22). Cependant, chez les personnes dont les taux endogènes d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase sont > 80 mg/dL, le risque de survenue d'un emphysème n'est généralement pas plus élevé que dans la population générale (6,13). Ce sont ces observations qui portent à croire que le taux sérique minimal d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase nécessaire pour que l'activité anti-élastase soit convenable dans les poumons chez les personnes atteintes d'un déficit en alpha₁-antitrypsine est d'environ 80 mg/dL (selon les normes commerciales du dosage immunologique de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase) (6-8).

Pharmacocinétique

Au cours des études cliniques, la récupération moyenne *in vivo* de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase administré a été de 4,2 mg (dosage immunologique)/dL par mg (dosage fonctionnel)/kg de poids corporel (4). La demi-vie de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase *in vivo* a été d'environ 4,5 jours (4).

Pharmacodynamique

Au cours des études cliniques, des patients ont reçu un traitement de substitution par PROLASTIN[®] (inhibiteur de l'alpha₁-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'alpha₁-protéinase à plus de 80 mg/dL (selon les normes commerciales du dosage immunologique de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase) (3,4).

Durée de l'effet

Voir [ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) : [Pharmacocinétique](#).

RANGEMENT ET STABILITÉ

PROLASTIN[®] doit être conservé à des températures ne dépassant pas 25 °C (77 °F). Le gel peut causer le bris du flacon de diluant. Administrer dans les 3 heures suivant la reconstitution.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PROLASTIN[®] est présenté dans des flacons à usage unique contenant le nombre de milligrammes d'inhibiteur de l' α_1 -protéinase fonctionnel indiqué sur l'étiquette (voir [Tableau 2](#)).

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Marque nominative : PROLASTIN[®]
Dénomination commune : Inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain)

Caractéristiques

L'activité spécifique de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) est $\geq 0,35$ mg d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase fonctionnel par mg de protéine et, quand la reconstitution est effectuée selon les directives, la solution contient ≥ 20 mg/mL d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase. Une fois reconstitué, l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) a un pH de 6,6 à 7,4 et contient 100 à 210 mEq/L de sodium, 60 à 180 mEq/L de chlorure, 0,015 à 0,025 M de phosphate de sodium et pas plus de 5 ppm de polyéthylèneglycol et de 0,1 % de sucrose. L'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) contient de petites quantités d'autres protéines plasmatiques, dont l'inhibiteur de l'alpha₂-plasmine, l'alpha₁-antichymotrypsine, l'inhibiteur de la C₁-estérase, l'haptoglobine, l'antithrombine III, l'alpha₁-lipoprotéine, l'albumine et l'IgA (1).

La quantité d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase fonctionnel que contient un flacon de PROLASTIN[®] 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 (1). L'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) ne contient aucun agent de conservation et doit être administré par voie intraveineuse.

Inactivation des virus

Afin de réduire le risque de transmission d'agents infectieux, l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) est thermotraité dans une solution à $60 \pm 0,5$ °C pendant au moins 10 heures. Cependant, aucune méthode n'est totalement efficace pour éliminer les virus des produits obtenus par fractionnement du plasma. Des études *in vitro* visant à évaluer l'élimination/l'inactivation des virus pendant le procédé de fabrication de PROLASTIN[®] ont été menées pour rassurer encore davantage les utilisateurs en ce qui concerne la prévention de la contamination par des virus (voir [Tableau 3](#)).

Tableau 3 – Effets des étapes d'élimination/inactivation des virus

Étape du procédé	Réduction de la charge virale (log ₁₀)					
	VIH-1 ^a	VDVB ^b	VPR ^c	REO ^d	VAH ^e	PVP ^f
Fractionnement de l'effluent I en II+III	3,4	3,5	3,9	2,1	1,4	1,0
Précipitation du PEG	4,4	3,2	3,4	3,4	3,1	3,3
Filtration en profondeur	≥ 4,7	4,1	≥ 4,7	≥ 4,0	≥ 2,8	≥ 4,3
Pasteurisation	≥ 6,3	4,8	≥ 4,8	S/O	S/O	S/O
Réduction cumulative (log ₁₀)	≥ 18,8	15,6	≥ 16,8	≥ 9,5	≥ 7,3	≥ 8,6

a Virus de l'immunodéficience humaine de type 1

b Le virus de la diarrhée virale des bovins (VDVB) a été choisi comme modèle du virus de l'hépatite C.

c Le virus de la pseudorange (VPR) a été utilisé comme substitut du virus de l'hépatite B et des virus de l'herpès humain.

d Le réovirus de type 3 (REO) a été choisi comme modèle des virus sans enveloppe.

e Virus de l'hépatite A humaine

f Le parvovirus porcine (PVP) a été choisi comme substitut du parvovirus B19 humaine.

ESSAIS CLINIQUES

Des études cliniques ont été menées sur l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain) auprès de 23 sujets présentant le phénotype PiZZ du déficit congénital en alpha₁-antitrypsine et une pneumopathie destructive établie et recevant un traitement de substitution aigu et/ou chronique par l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain). La récupération moyenne *in vivo* de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase administré a été de 4,2 mg (dosage immunologique)/dL par mg (dosage fonctionnel)/kg de poids corporel (4). La demi-vie de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase *in vivo* a été d'environ 4,5 jours (4). 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[®] (inhibiteur de l'alpha₁-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'alpha₁-protéinase à plus de 80 mg/dL (selon les normes commerciales du dosage immunologique de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase) (3,4). Quelques semaines après le début du traitement, le lavage broncho-alvéolaire a révélé que les taux d'inhibiteur de l'alpha₁-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'alpha₁-protéinase (humain) (3,4).

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 (4). Tous les sujets sont demeurés séronégatifs à l'égard de l'anticorps anti-VIH. Aucun anticorps contre l'inhibiteur de l'alpha₁-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'alpha₁-protéinase (humain) sur l'apparition ou l'évolution de l'emphysème chez des patients présentant un déficit congénital en alpha₁-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 (23). Cependant, dans le cadre de la pharmacovigilance, la surveillance des effets à long terme du traitement se poursuivra.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacocinétique

On a déterminé que la demi-vie de PROLASTIN[®] administré par voie intraveineuse à des lapins était de 20,1 heures.

Pharmacodynamique

Une série d'études ont été menées chez des rats et des lapins pour déterminer l'effet sur un certain nombre de paramètres cliniques et biochimiques d'une seule perfusion intraveineuse de 100 mg d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase par kg administrée rapidement, soit à la vitesse de 8 mL (168 mg)/min chez les rats et de 6 mL (126 mg)/min chez les lapins. Les rats ont été étudiés tant en présence qu'en l'absence d'un inhibiteur de la kininase II (ou enzyme de conversion de l'angiotensine) afin de potentialiser tout effet cardio-vasculaire à médiation peptidique pouvant être présent. Chez les rats, aucun effet cardio-vasculaire ni hématologique notable n'est survenu, mais une légère baisse des taux de fibrinogène a été observée 30 minutes après la perfusion de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase. Chez les lapins, une très légère baisse du nombre de leucocytes a été observée, mais celle-ci ne s'est pas révélée significative sur le plan statistique. On n'a pas décelé d'effet hématologique notable.

Pharmacologie chez l'humain

Pharmacocinétique

Gadek et ses collaborateurs ont traité plusieurs personnes présentant le phénotype PiZ du déficit en alpha₁-antitrypsine avec une préparation partiellement purifiée d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (8). Cinq adultes présentant un déficit en alpha₁-antitrypsine sévère (phénotype PiZ) et un emphysème à un stade avancé ont reçu une perfusion intraveineuse de 4 grammes d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase par semaine pendant quatre semaines. Pendant ce traitement de substitution, les taux sériques d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase ont été d'au moins 70 mg/dL, soit le taux d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase susceptible d'être nécessaire pour que la protection contre l'élastase soit efficace dans les poumons (6,8,19).

Au cours d'une étude subséquente, 19 sujets présentant un déficit en alpha₁-antitrypsine ont reçu PROLASTIN[®] 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) (4). Ce traitement de substitution a permis de maintenir les taux sanguins d'inhibiteur de l'alpha₁-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'alpha₁-protéinase (PROLASTIN[®]) par kilogramme à neuf sujets tous les 28 jours pour déterminer si des taux d'inhibiteur de l'alpha₁-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 (24). 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.

Pharmacodynamique

À ce jour, aucune modification pharmacodynamique d'origine médicamenteuse n'a été observée au cours des études cliniques (4,24). Comme on peut le lire à la rubrique sur la pharmacocinétique, 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'alpha₁-protéinase n'est apparu et aucun cas de transmission de maladie virale n'a été signalé.

TOXICOLOGIE

Études chez l'animal

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'inhibiteur de l'alpha₁-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 DL₅₀ de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase a été de 150 ± 6 mL/kg (3750 mg/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'alpha₁-protéinase évaluée, soit 20,7 mL/kg, laquelle a été perfusée à la vitesse de 6 mL/kg (517 mg/kg). Cependant, dans chacun des deux groupes de trois lapins recevant respectivement les doses de 6,9 et 20,7 mL/kg, un animal est mort pendant la période d'observation. Ces 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 20,7 mL/kg sans qu'aucun signe d'effet indésirable ne se manifeste pendant la période d'observation de 14 jours.

Toxicité subaiguë

Des lapins ont reçu l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase ou son excipient (comme substance témoin) à raison de 9,1 mL/kg (227 mg/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.

Toxicité chronique

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

Toxicologie de la reproduction

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

Mutagenèse

Aucune étude n'a porté sur la génotoxicité.

Études chez l'humain

Des perfusions intraveineuses hebdomadaires de 60 mg d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase par kilogramme de poids corporel (3) et mensuelles de 250 mg/kg (24) ont été bien tolérées. L'administration de 507 perfusions d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase à 21 sujets n'a pas entraîné d'effet indésirable grave (3). Aucun effet aigu n'est survenu. Un des sujets a présenté une fébricule pendant 48 heures : elle est apparue 12 heures après la perfusion intraveineuse d'une dose de 90 mg/kg et a été spontanément résolutive. Chez ce sujet, le traitement a été poursuivi sans problème pendant six autres mois. L'administration de la dose élevée de 250 mg d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase par kilogramme tous les 28 jours n'a entraîné aucun effet secondaire.

PROLASTIN[®] a été homologué le 19 septembre 1988 et peut depuis être administré par voie intraveineuse aux sujets atteints d'un déficit congénital en alpha₁-antitrypsine. Les effets secondaires signalés comprennent les suivants : frissons, fièvre, maux de tête, nausées et vomissements, dyspnée et essoufflement, bronchospasme et respiration sifflante (oppression

thoracique), urticaire (éruptions cutanées), démangeaisons, douleurs thoraciques, maux de dos, douleurs musculaires et articulaires, bouffées congestives, moiteur et froideur de la peau, transpiration, étourdissements, diarrhée, fatigue et, moins souvent, anxiété, cyanose, hypotension, malaises, œdème des mains et des pieds, œdème de Quincke, du visage et des lèvres, congestion nasale, sinusite, douleurs ou crampes abdominales, pâleur et faiblesse. Les réactions sont en général légères ou d'intensité moyenne. Le produit est thermotraité dans une solution à 60 °C pendant 10 heures afin de réduire le risque de transmission d'infection virale. À ce jour, rien ne donne à penser qu'une maladie virale ait été transmise au cours des études cliniques et aucun cas de transmission n'a été spontanément signalé.

RÉFÉRENCES

1. Coan MH, Brockway WJ, Eguizabal H, Krieg T, Fournel M. Preparation and properties of alpha₁-proteinase inhibitor concentrate from human plasma. *Vox Sang* 1985;48(6):333-42.
2. Finlayson JS. Albumin products. *Semin Thromb Hemost* 1980;6(2):85-120.
3. Wewers MD, Casolaro MA, Crystal RG. Comparison of alpha₁-antitrypsin levels and antineutrophil elastase capacity of blood and lung in a patient with the alpha₁-antitrypsin phenotype null-null before and during alpha₁-antitrypsin augmentation therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(3):539-43.
4. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, et al. Replacement therapy for alpha₁-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987;316(17):1055-62.
5. Cohen AB. Unraveling the mysteries of alpha₁-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1986;314(12):778-9.
6. Gadek JE, Crystal RG. Alpha₁-antitrypsin deficiency. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1983. p. 1450-67.
7. 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* 1981;68(4):889-98.
8. Gadek JE, Klein HG, Holland PV, Crystal RG. Replacement therapy of alpha₁-antitrypsin deficiency: reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *J Clin Invest* 1981;68(5):1158-65.
9. Pannell R, Johnson D, Travis J. Isolation and properties of human plasma alpha₁-proteinase inhibitor. *Biochemistry* 1974;13(26):5439-45.
10. Black LF, Kueppers F. Alpha₁-antitrypsin deficiency in nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1978;117(3):421-8.
11. Eriksson S. Pulmonary emphysema and alpha₁-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1964;175:197-205.
12. Eriksson S. Studies in alpha₁-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand Suppl* 1965;432:1-85.

13. Kueppers F, Black LF. Alpha₁-antitrypsin and its deficiency. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(2):176-94.
14. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha₁-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand* 1978;204(5):345-51.
15. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha₁-globulin pattern of serum in alpha₁-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:132-40.
16. Morse JO. Alpha₁-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1978;299(19):1045-8; 1099-105.
17. Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha₁ antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest* 1983;77(1):14-27.
18. Beatty K, Bieth J, Travis J. Kinetics of association of serine proteinases with native and oxidized alpha-1-proteinase inhibitor and alpha-1-antichymotrypsin. *J Biol Chem* 1980;255(9):3931-4.
19. Gadek JE, Crystal RG. Experience with replacement therapy in the destructive lung disease associated with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 1983;127(2):S45-6.
20. Janoff A, White R, Carp H, Harel S, Dearing R, Lee D. Lung injury induced by leukocytic proteases. *Am J Pathol* 1979;97(1):111-36.
21. Lieberman J. Elastase, collagenase, emphysema, and alpha₁-antitrypsin deficiency. *Chest* 1976;70(1):62-7.
22. Larsson C, Dirksen H, Sundstrom G, Eriksson S. Lung function studies in asymptomatic individuals with moderately (Pi SZ) and severely (Pi Z) reduced levels of alpha₁-antitrypsin. *Scand J Respir Dis* 1976;57(6):267-80.
23. Burrows B. A clinical trial of efficacy of antiproteolytic therapy: can it be done? *Am Rev Respir Dis* 1983;127(2):S42-3.
24. Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Crystal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA* 1988;260(9):1259-64.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PROLASTIN®

Inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (humain)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PROLASTIN® et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur PROLASTIN®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament :

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 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 la lutte 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® 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.

Effet du médicament :

PROLASTIN®, qui est fabriqué à partir de plasma humain, est une forme concentrée d'AAT. Administré conformément aux directives du médecin, PROLASTIN® 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® augmente les taux d'AAT, on parle de recharge en AAT ou de remplacement de l'AAT.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser :

Vous ne devez pas recevoir PROLASTIN® si vous êtes allergique à l'albumine ou à un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant.

Vous ne devez pas recevoir ce médicament si 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.

Voir aussi EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.

Ingrédient médicinal :

PROLASTIN® contient l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase humain (à une concentration ≥ 20 mg/mL quand les directives de dilution sont respectées).

Ingrédients non médicinaux :

PROLASTIN[®] contient aussi du sodium (concentration de 100 à 210 mEq/L), du chlorure (concentration de 60 à 180 mEq/L), du phosphate de sodium (concentration de 0,015 à 0,025 M), du polyéthylène glycol (pas plus de 5 ppm) et du sucrose (pas plus de 0,1 %). PROLASTIN[®] contient aussi de petites quantités d'autres protéines plasmatiques, dont l'inhibiteur de l'alpha₂-plasmine, l'alpha₁-antichymotrypsine, l'inhibiteur de la C₁-estérase, l'haptoglobine, l'antithrombine III, l'alpha₁-lipoprotéine, l'albumine et l'IgA.

Formes posologiques :

PROLASTIN[®] est présenté dans des flacons à usage unique contenant 500 ou 1000 mg d'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase fonctionnel. L'emballage contient aussi une quantité suffisante d'eau stérile pour préparations injectables, USP, pour la dilution de PROLASTIN[®].

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Sérieuses mises en garde et précautions**

- PROLASTIN[®], comme d'autres produits fabriqués à partir de plasma humain (une partie du sang), peut contenir des virus et d'autres agents qui peuvent causer une infection ou une maladie. Toutefois, les méthodes de fabrication de PROLASTIN[®] permettent de détruire ou d'éliminer les agents présents. Discutez avec votre pourvoyeur de soins des risques et des avantages associés au produit.

AVANT d'utiliser PROLASTIN[®], adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous :

- êtes enceinte ou si vous allaitez
- avez déjà présenté une réaction allergique à l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase ou à un des ingrédients du médicament.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune connue.

Voir aussi AU SUJET DE CE MÉDICAMENT : Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser, et EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.

UTILISATION CONVENABLE DE CE MÉDICAMENT**Dose habituelle**

Votre médecin déterminera la dose de PROLASTIN[®] qui vous convient et à quel moment vous devez recevoir vos traitements. Les injections sont données par un médecin, une infirmière ou un autre pourvoyeur de soins ayant la formation voulue.

Dose oubliée

Il est important que vous receviez PROLASTIN[®] conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Vous devez consulter ce professionnel de la santé si vous manquez un traitement prévu.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

PROLASTIN[®] est bien toléré, mais des effets secondaires sont parfois signalés. 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.

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par PROLASTIN[®], communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

PROLASTIN[®] doit être rangé à des températures ne dépassant pas 25 °C (77 °F). Il ne faut pas le congeler. Il doit être administré dans les 3 heures suivant la reconstitution.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue au médicament, vous pouvez en informer Santé Canada :

Téléphone sans frais :	866-234-2345
Télécopieur sans frais :	866-678-6789
Courriel :	cadrmpp@hc-sc.gc.ca
Courrier :	Centre national des EI Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés Direction des produits de santé commercialisés Pré Tunney, IA : 0701C Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devez communiquer avec votre médecin ou un pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent feuillet ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant avec Talecris Biotherapeutics Ltd. au 1 866 482-5226.

Rédaction du feuillet :

Talecris Biotherapeutics, Inc. (fabricant)
8368 US 70 West
Clayton, Caroline du Nord 27520

Talecris Biotherapeutics Ltd. (importateur et distributeur)
5800, promenade Explorer, bureau 300
Mississauga (Ontario)
L4W 5K9

Dernière révision : 20 juin 2006