

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

Pr **Panhematin^{MD}**

Hémine pour injection

268 mg d'hémine par fiole sous forme de poudre stérile à reconstituer pour injection

Inhibiteur enzymatique (code ATC : B06AB01)

Recordati Rare Diseases Canada Inc.
Toronto (Ontario) Canada M4N 3N1

Distribué par :

Recordati Rare Diseases Canada Inc.
Oakville (Ontario) Canada L6M 2W2

Date d'approbation initiale :
13 juillet 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 212276

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
1.1 Enfants.....	3
1.2 Personnes âgées.....	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	3
3.1 Considérations posologiques.....	3
3.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	4
3.3 Administration.....	4
3.4 Reconstitution.....	5
4 SURDOSAGE	5
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	5
6 DESCRIPTION	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes.....	7
7.1.2 Allaitement.....	7
7.1.3 Enfants.....	8
7.1.4 Personnes âgées.....	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	8
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	8
8.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	9
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
9.1 Aperçu.....	10
9.2 Interactions médicament-médicament.....	10
9.3 Interactions médicament-aliment.....	10
9.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	10
9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	10
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
10.1 Mode d'action.....	10
10.2 Pharmacocinétique.....	10
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
13 ESSAIS CLINIQUES	13
14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	16
15 RÉFÉRENCES	16
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	17

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PANHEMATIN (hémine pour injection) est indiqué pour atténuer les crises récurrentes de porphyrie aiguë intermittente ayant un lien temporel avec le cycle menstruel chez les femmes qui y sont prédisposées, lorsqu'on observe ou qu'on soupçonne que le traitement initial par des glucides est inadéquat.

Limites de l'utilisation

- Avant d'administrer PANHEMATIN, envisager l'administration d'une dose de charge de glucides pendant une période appropriée (c.-à-d. 400 g de glucose/jour pendant 1 à 2 jours) (voir Posologie et administration).
- Les crises de porphyrie peuvent progresser au point de causer des dommages neuronaux irréversibles. Le traitement par PANHEMATIN vise à empêcher que les crises n'atteignent le stade critique associé à une dégénérescence neuronale. PANHEMATIN n'est pas efficace pour réparer les dommages neuronaux.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de < 16 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de PANHEMATIN dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (âgées de > 65 ans) : Les données des études cliniques dans la population gériatrique ne sont pas suffisantes pour déterminer si les personnes âgées répondent différemment des sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

PANHEMATIN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

- PANHEMATIN ne doit être utilisé que par ou en consultation avec des médecins expérimentés dans la prise en charge des porphyries.
- Avant d'instaurer le traitement par PANHEMATIN, les critères suivants doivent être utilisés pour diagnostiquer la présence d'une porphyrie aiguë :
 1. Présence de symptômes cliniques évocateurs d'une crise de porphyrie aiguë.
 2. Mesure quantitative du porphobilinogène (PBG) dans l'urine. L'échantillon d'urine

de la première miction doit être réfrigéré ou congelé sans additifs et protégé de la lumière pour le dosage ultérieur de l'acide δ-aminolévulinique (ALA), du PBG et de la porphyrine totale. (Remarque : les tests classiques de Watson-Schwartz ou de Hoesch sont considérés comme moins fiables.)

- Le bénéfice clinique de PANHEMATIN repose sur une prompt administration. Pour les crises de porphyrie légères (douleur légère, pas de vomissements, pas de paralysie, pas d'hyponatrémie, pas de convulsions), il est recommandé d'essayer de traiter en administrant du glucose en attendant de pouvoir administrer de l'hémine ou si de l'hémine n'est pas disponible. Pour les crises modérées à sévères, un traitement par hémine immédiat est recommandé. Les symptômes d'une crise sévère sont les suivants : douleur sévère ou prolongée, vomissements persistants, hyponatrémie, convulsions, psychose et neuropathie. En plus du traitement par PANHEMATIN, envisager les autres mesures nécessaires, notamment l'élimination des facteurs qui ont déclenché la crise.
- Surveiller les concentrations urinaires des composés suivants pendant le traitement par PANHEMATIN. La diminution du taux d'un ou plusieurs des composés suivants démontre l'efficacité du traitement.

ALA - acide δ-aminolévulinique
PBG - porphobilinogène
Uroporphyrine
Coproporphyrine

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose de PANHEMATIN recommandée est de 0,8 à 3,1 mg/kg/jour d'hématine pendant 3 à 14 jours en fonction des signes cliniques. La dose standard dans la pratique clinique est de 2,3 à 3,1 mg/kg/jour. Dans les cas plus sévères, cette dose peut être administrée une nouvelle fois à un intervalle d'au moins 12 heures entre chaque dose. Ne pas dépasser une dose de 4,6 mg/kg d'hématine par période de 24 heures. Après reconstitution, chaque mL de PANHEMATIN contient l'équivalent d'environ 5,4 mg d'hématine (voir le tableau de calcul de la dose ci-dessous).

Tableau de calcul de la dose	
Équivalent de 1 mg d'hématine	= 0,18 mL de PANHEMATIN
Équivalent de 2 mg d'hématine	= 0,37 mL de PANHEMATIN
Équivalent de 3 mg d'hématine	= 0,55 mL de PANHEMATIN
Équivalent de 4 mg d'hématine	= 0,74 mL de PANHEMATIN

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

3.3 Administration

- Pour perfusion intraveineuse seulement.
- PANHEMATIN peut être administré directement à partir de la fiole du produit. Après le premier prélèvement du produit, jeter toute solution restant dans la fiole.

- Les produits médicamenteux pour administration parentérale doivent être inspectés pour déceler la présence de particules ou d'un changement de couleur avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent. Comme la solution reconstituée de PANHEMATIN n'est pas transparente, il est difficile de déceler des particules non dissoutes par une inspection visuelle. Par conséquent, une filtration terminale à travers un filtre de 0,45 micron ou de porosité inférieure est recommandée.
- Perfuser la dose sur une période d'au moins 30 minutes dans une ligne à part.
- Après la perfusion, rincer la veine avec 100 mL d'une solution de NaCl à 0,9 %.

3.4 Reconstitution

Produits à administration parentérale : Reconstituer PANHEMATIN en ajoutant selon une technique aseptique 48 mL d'eau stérile pour injection, USP, à la fiole dans laquelle le produit est délivré. Bien agiter la fiole pendant 2 à 3 minutes pour faciliter la dissolution.

Tableau 1 – Reconstitution

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter dans la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale d'hématine par mL
268 mg	48 mL	48 mL	5,4 mg/mL

- Comme PANHEMATIN ne contient pas d'agent de conservation et subit une décomposition chimique rapide en solution, il doit être reconstitué immédiatement avant l'utilisation.
- Ne pas ajouter d'autre médicament ni substance chimique au mélange liquide de PANHEMATIN.

4 SURDOSAGE

Une insuffisance rénale oligo-anurique réversible a été observée dans un cas où une dose excessive d'hématine (12,2 mg/kg) avait été administrée en une seule perfusion (voir Mises en garde et précautions). Le traitement de ce cas a consisté à administrer de l'acide étacrynique et du mannitol.

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

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux

Perfusion intraveineuse (IV)	Poudre stérile à reconstituer pour injection, 268 mg/fiole	Carbonate de sodium et sorbitol.
------------------------------	--	----------------------------------

PANHEMATIN est formulé en poudre stérile lyophilisée pour être administré par perfusion intraveineuse après reconstitution. Chaque fiole dans laquelle PANHEMATIN est délivré contient l'équivalent de 268 mg d'hémine, de 240 mg de carbonate de sodium et de 335 mg de sorbitol. Le pH peut avoir été ajusté avec de l'acide chlorhydrique. Lorsque le produit est reconstitué selon les directives avec de l'eau stérile pour injection, USP, un volume de 48 mL donne l'équivalent d'environ 261 mg d'hématine (5,4 mg/mL). Le produit ne contient pas d'agents de conservation.

PANHEMATIN est fourni sous la forme d'une poudre noire lyophilisée stérile et délivré en fiole unidose dans une boîte.

Le bouchon de la fiole contient du latex de caoutchouc naturel.

6 DESCRIPTION

PANHEMATIN (hémine pour injection) est un inhibiteur enzymatique dérivé de globules rouges traités. Ce produit est préparé à partir de vastes pools de globules rouges humains qui peuvent contenir les agents responsables de l'hépatite ou d'autres maladies virales (voir Mises en garde et précautions).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour recommander l'utilisation à long terme de PANHEMATIN à visée préventive.

Risque de phlébite

Il faut utiliser une grosse veine du bras ou un cathéter veineux central pour l'administration de PANHEMATIN pour réduire au minimum le risque de phlébite.

Comme la solution reconstituée de PANHEMATIN n'est pas transparente, il est difficile de déceler des particules non dissoutes par une inspection visuelle. Par conséquent, une filtration terminale à travers un filtre de 0,45 micron ou de porosité inférieure est recommandée (voir Posologie et administration).

Agents infectieux transmissibles

Comme PANHEMATIN est fabriqué à partir de sang humain, il peut poser un risque de transmission d'agents infectieux, p. ex., des virus, l'agent responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et, théoriquement, l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Le risque de transmission d'un agent infectieux par l'intermédiaire de ce produit a été réduit en sélectionnant les donneurs de sang en fonction de l'exposition antérieure à certains virus, en dépistant la présence actuelle de certaines infections virales et en inactivant certains virus. Malgré ces mesures, ce produit a tout de même le potentiel de transmettre une maladie. Il existe aussi une possibilité que des agents infectieux inconnus soient présents dans le produit.

Toute infection qu'un médecin juge possiblement transmise par ce produit doit être signalée par le médecin ou un autre professionnel de la santé à Recordati Rare Diseases Canada Inc. au 905 827-1300.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir Partie II : Renseignements scientifiques – Toxicologie non clinique.

Sang

Comme PANHEMATIN a été associé à des effets anticoagulants légers et temporaires, éviter l'administration concomitante d'un traitement anticoagulant. L'ampleur et la durée de l'hypocoagulabilité induite par PANHEMATIN n'ont pas été établies.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Comme une élévation des taux de fer et de ferritine sérique a été signalée dans le cadre de l'expérience acquise après la mise en marché du produit, les médecins doivent surveiller les taux de fer et de ferritine sérique chez les patients à qui PANHEMATIN est administré à plusieurs reprises (voir Effets indésirables). En cas d'élévation des taux de fer ou de ferritine sérique, envisager un traitement chélateur du fer.

Système rénal

Les directives posologiques recommandées doivent être suivies à la lettre. Une insuffisance rénale oligo-anurique réversible a été observée dans un cas où une dose excessive d'hématine (12,2 mg/kg) avait été administrée en une seule perfusion. Une oligurie et une augmentation de la rétention azotée se sont produites alors que le patient est resté asymptomatique. Aucune détérioration de la fonction rénale n'a été observée lorsque l'hématine est administrée aux doses recommandées.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les données disponibles chez l'humain ne sont pas suffisantes pour évaluer les risques de l'utilisation de PANHEMATIN pendant la grossesse. On ne sait pas non plus si l'hématine peut être nocive pour le fœtus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte ou si elle peut affecter la capacité à se reproduire. PANHEMATIN ne doit être administré à une femme enceinte que si cela est clairement nécessaire.

Éviter d'administrer de l'hématine en cas de prééclampsie sévère en raison d'un risque théorique de potentialisation du trouble de la coagulation (voir Mises en garde et précautions).

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être soupesés par rapport au besoin clinique de la mère de recevoir PANHEMATIN et à tout effet indésirable potentiel de PANHEMATIN ou de l'affection sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants

Enfants (âgés de < 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été démontrées chez les enfants de moins de 16 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (âgées de ≥ 65 ans) : Les données des études cliniques chez les sujets âgés de 65 ans et plus ne sont pas suffisantes pour déterminer si les personnes âgées répondent différemment des sujets plus jeunes. En général, chez un patient âgé, il faut choisir la dose avec prudence, en commençant habituellement au bas de l'éventail des doses, pour prendre en compte la fréquence accrue d'une diminution des fonctions hépatiques, rénales ou cardiaques, d'une maladie concomitante ou de la prise d'autres traitements pharmacologiques dans cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants (survenant chez > 1 % des patients) sont les suivants : céphalées, pyrexie, réactions au point de perfusion et phlébite.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation de leurs taux.

L'innocuité de l'utilisation de PANHEMATIN a été évaluée lors d'une étude où les patients avaient accès au médicament dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel. Au total, 130 patients ont reçu de l'hémine pour le traitement de crises de porphyrie aiguë, en prophylaxie ou les deux. Sur ces patients, 111 ont reçu de l'hémine pour traiter 305 crises de porphyrie aiguë et 40 patients ont reçu de l'hémine en prophylaxie. La majorité (92 %) des patients étaient d'origine caucasienne. La plupart (72 %) étaient des femmes; l'âge moyen ± É.-T. de tous les patients adultes était de 40,3 ± 12,3 ans. Proportionnellement, plus de femmes (15 sur 19) ont reçu de l'hémine en prophylaxie ou de l'hémine à la fois en prophylaxie et pour le traitement de crises de porphyrie aiguë (19 sur 21). Pour le traitement des crises de porphyrie aiguë, les patients ont reçu 1 à 9 doses de 2 à 4 mg/kg/jour de PANHEMATIN par voie intraveineuse. Pour les patients recevant de l'hémine en prophylaxie, les doses les plus courantes étaient des perfusions hebdomadaires ou toutes les deux semaines. Le tableau 3 résume les effets indésirables survenant chez > 1 % des patients traités par PANHEMATIN, catégorisés par système et appareil de l'organisme et en ordre décroissant de fréquence.

Tableau 3 – Effets indésirables observés chez > 1 % des patients traités par PANHEMATIN

Classe de système ou d'organe Terme privilégié	Effets indésirables n (% du total des effets indésirables)
---	---

Description	Total	Possible ou probablement lié au traitement
Infections et infestations		
Cellulite	3 (1,5 %)	2 (1,0 %)
Affections du système nerveux		
Céphalées	18 (9,2 %)	5 (2,6 %)
Affections vasculaires		
Phlébite/phlébite au point d'injection	7 (3,6 %)	6 (3,1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	3 (1,5 %)	3 (1,5 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	9 (4,6 %)	6 (3,1 %)
Complication liée au cathéter	7 (3,6 %)	3 (1,5 %)

Remarque : Dans cette étude, la concentration réelle en médicament des flacons fournis variait entre 64,4 % et 88,2 % de celle indiquée sur l'étiquette. Ainsi, la quantité réelle de médicament administrée aux patients était inférieure à la dose calculée.

8.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants associés à l'utilisation de PANHEMATIN ont été identifiés dans des essais cliniques en ouvert ou par des signalements suite à la mise en marché du produit. Comme ces effets ont été signalés sur une base volontaire dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence avec fiabilité ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie, coagulopathie (y compris un allongement du temps de prothrombine et un allongement du temps de céphaline activée) et hémolyse

Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris un signalement de réaction anaphylactoïde liée à la perfusion sous la forme d'un collapsus circulatoire

Affections vasculaires : thrombose veineuse au point d'injection dont certains cas dans une grosse veine comme la veine cave

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réactions au point de perfusion (notamment érythème, douleur, saignement et extravasation)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : surcharge ferrique et élévation du taux de ferritine sérique (voir Mises en garde et précautions)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Le traitement par PANHEMATIN vise à limiter l'ampleur de la porphyrie/de la biosynthèse de l'hème possiblement en inhibant l'enzyme δ-aminolévulinate synthase 1 (ALAS1 pour δ-aminolevulinic acid synthase 1) (voir Mode d'action et pharmacologie clinique). La majeure partie de l'hème synthétisé par le foie est utilisé pour la production des enzymes du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, il faut éviter les médicaments qui sont des inducteurs du CYP (comme le œstrogènes, les dérivés de l'acide barbiturique et les métabolites des corticostéroïdes) pendant le traitement par PANHEMATIN, car ces médicaments augmentent l'activité de l'ALAS, ce qui entraîne une induction de l'ALAS1 par un mécanisme de rétroaction.

9.2 Interactions médicament-médicament

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

9.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'hème agit en limitant la synthèse de la porphyrine dans le foie et/ou la moelle osseuse. Cette action est probablement due à l'inhibition de la δ-aminolévulinate synthase, qui est l'enzyme limitante de la voie de biosynthèse des porphyrines/de l'hème. Le mécanisme exact par lequel l'hématine produit une amélioration symptomatique chez les patients présentant des épisodes aigus de porphyries hépatiques n'a pas été élucidé.

Le traitement des porphyries aiguës par PANHEMATIN n'est pas un traitement curatif. Après l'arrêt du traitement par PANHEMATIN, les symptômes reviennent généralement, quoique dans certains cas la rémission soit prolongée. Certains symptômes neurologiques se sont atténués plusieurs semaines voire plusieurs mois après le traitement, alors qu'on n'avait observé aucune réponse ou une réponse minimale au moment du traitement.

10.2 Pharmacocinétique

À la suite de l'administration intraveineuse d'hématine chez des patients humains qui ne sont pas atteints d'ictère, on peut observer une augmentation de l'urobilinogène dans les selles qui correspond à peu près à la quantité d'hématine administrée. Ceci indique qu'une voie entérohépatique est l'une des voies d'élimination. Des métabolites de la bilirubine sont aussi

excrétés dans l'urine après des injections d'hématine.

Les autres aspects de la pharmacocinétique chez l'humain n'ont pas été caractérisés.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer la poudre lyophilisée à une température comprise entre 20 et 25 °C (68 et 77 °F).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

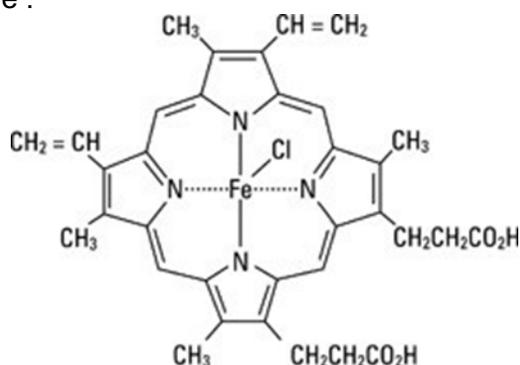
Substance pharmaceutique

Nom propre : hémine

Nom chimique : chloro [7,12-diéthényl-3,8,13,17-tétraméthyl-21H,23H-porphine-2,18-dipropanoato(2-)-N²¹,N²²,N²³,N²⁴] ferrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₄H₃₂ClFeN₄O₄; 651,96

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect : Cristallin

Couleur : Gris foncé à noir à la lumière réfléchiée et pâle à orange à la lumière transmise

Solubilité : La substance médicamenteuse est soluble dans les bases azotées comme la pyridine ainsi que dans le diméthylformamide, le diméthylacétamide et les solutions alcalines aqueuses.

Elle est légèrement soluble dans des solutions acides d'alcool et d'acétone et insoluble dans l'eau et la plupart des solvants organiques.

Autre : Le composé n'est pas hygroscopique.

Le composé a de fortes propriétés d'absorbance ultraviolette et de la lumière visible et peut subir une réduction polarographique.

Le composé ne fond pas à une température inférieure à 300 °C.

Caractéristiques du produit

PANHEMATIN (hémine pour injection) est un inhibiteur enzymatique dérivé de globules rouges traités. L'hémine pour injection était précédemment appelée hématine. Le terme hématine a été employé pour décrire le produit de la réaction chimique de l'hémine et d'une solution de carbonate de sodium. L'hémine et l'hématine sont des complexes de métalloporphyrines contenant du fer, liés respectivement à des ions chlorure ou hydroxyde.

Inactivation virale

Le tableau 4 est un résumé de l'inactivation virale à trois étapes du traitement :

Tableau 4 – Résumé des mécanismes d'inactivation virale

N° de l'étape d'inactivation virale	1	2	3
Mécanisme d'inactivation	Acétone	Chaleur	Acide acétique
Description	Acétone + sang	Tampon + chaleur	Acide acétique + hémine
Méthode d'inactivation	Solvant organique	Chaleur	Acide

13 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de PANHEMATIN pour atténuer les crises récurrentes de porphyrie aiguë intermittente (PAI) a été évaluée d'après cinq études en ouvert, une étude où les patients avaient accès au médicament dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, des rapports de cas et une étude observationnelle évaluant les résultats rapportés par des patients, chez des patients atteints de porphyries aiguës.

Études en ouvert

Dans les 5 études en ouvert initiales, 99 patients atteints de porphyries aiguës (dont 72 atteints de PAI) ont été traités par 3 à 4 mg/kg/jour d'hémine administrée une ou deux fois par jour. Sur les 99 patients inclus dans ces études, 30 ont reçu du glucose, préalablement ou en concomitance. Les patients ont présenté une réponse clinique dans 85,5 % (141/165) des cycles de traitement (Figure 1). La réponse clinique était définie par une atténuation des symptômes et une réduction de la douleur. Tous les patients ont présenté une réponse chimique définie par la normalisation des taux d'acide aminolévulinique (ALA) et de porphobilinogène (PBG) urinaires.

Watson et ses collaborateurs¹ ont étudié l'utilisation du traitement par hémine chez 15 patients atteints de porphyries aiguës, dont 11 étaient atteints de PAI. Sept des patients étaient des femmes et quatre étaient des hommes, les patients étaient âgés de 19 à 45 ans et avaient une PAI documentée par des données biochimiques. Des préparations d'hémine à 4 mg/kg ont été perfusées à intervalles de 12 ou 24 heures pendant 1 à 4 jours, après avoir essayé d'administrer du glucose pendant différentes durées et à différents dosages chez tous les patients. Tous les patients, sauf un, ont obtenu une réponse clinique manifeste et, dans la plupart des cas, rapide après la perfusion d'hémine. On a démontré une réponse chimique chez tous les patients, caractérisée par une baisse de 58 à 100 % des taux sériques d'ALA et de PBG.

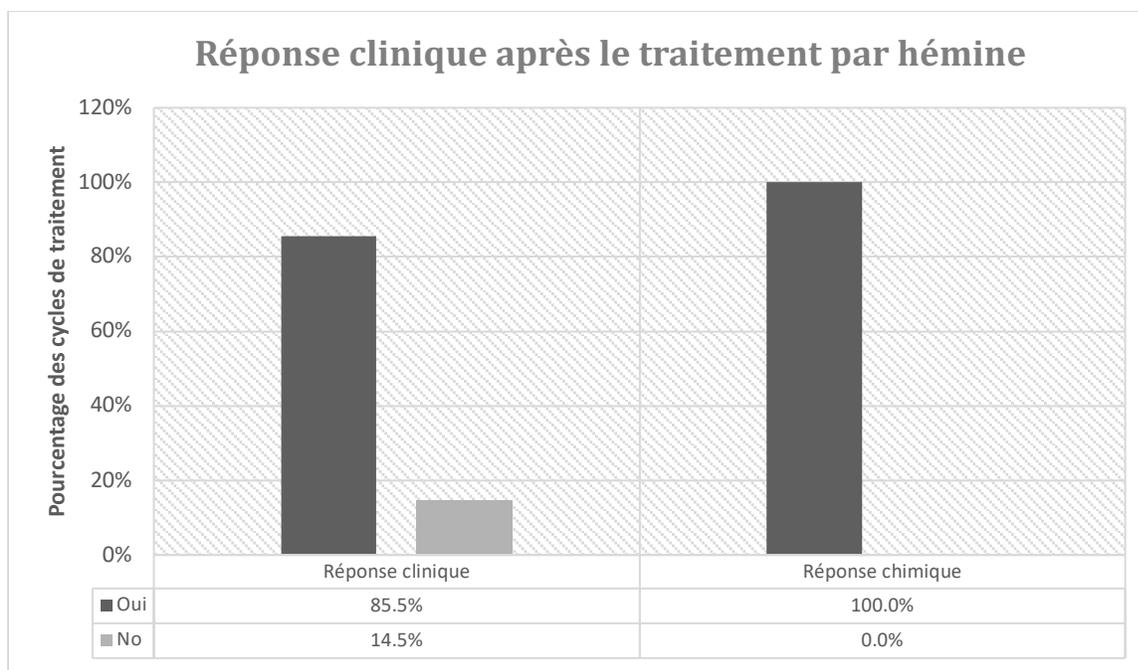
Pierach et ses collaborateurs² ont examiné l'utilisation de 2 à 4 mg/kg d'hémine en perfusion IV chez 57 patients atteints de porphyries aiguës, dont 43 étaient atteints de PAI. Sur 82 crises de porphyrie aiguë intermittente distinctes traitées par 476 perfusions d'hémine (82 cycles de traitement), une réponse clinique a été observée pour 74 (90 %) des crises de porphyrie aiguë. Une réponse chimique a été observée chez les patients qui avaient des taux d'ALA ou de PBG élevés avant le traitement par hémine.

McColl et ses collaborateurs³ ont rapporté l'utilisation de 4 mg/kg d'hémine en perfusion IV administrée toutes les 12 ou 24 heures pendant trois à cinq jours, pour le traitement de 13 crises de porphyrie aiguë chez huit patients. Sept de ces 8 patients étaient atteints de PAI intermittente. Cinq patients atteints de PAI étaient des femmes et deux étaient des hommes, avec un âge moyen de 25 ans (intervalle de 19 à 31 ans). La crise de porphyrie aiguë était documentée par des données biochimiques et cliniques chez tous les patients au moment de l'administration d'hémine. Tous les patients ont obtenu une réponse chimique caractérisée par une réduction d'environ 50 % des taux d'ALA et de PBG urinaires par rapport aux valeurs pré-traitement. De plus, une réponse clinique au traitement par hémine a été observée pour un total de 7 crises chez 5 patients atteints de PAI.

Lamon et ses collaborateurs⁴ ont rapporté les cas de 12 patients atteints de porphyries aiguës, dont 11 étaient atteints de PAI. Ces patients atteints de PAI ont reçu 190 perfusions IV d'une dose d'environ 2 à 4 mg/kg d'hémine administrée toutes les 12 ou 24 heures pendant 3 à 13 jours en 20 cycles de traitement séparés, alors qu'un apport élevé en glucides (300 g pendant un minimum de 72 heures) et des mesures de soutien s'étaient avérés inefficaces. Les taux d'ALA et de PBG urinaires ont été recueillis, et les signes cliniques et les symptômes de PAI ont été consignés. Sur les 20 cycles de traitement des crises de porphyrie aiguë, 14 ont permis d'obtenir une réponse clinique. Tous les patients ont obtenu des réductions significatives des taux d'ALA et/ou de PBG après le traitement par hémine (valeur p dans l'intervalle compris entre moins de 0,001 à 0,05).

Dans une autre étude menée par Lamon et ses collaborateurs⁵, sept patients présentant des crises de porphyrie aiguë ont reçu 11 cycles de traitement par hémine (chaque cycle : 1 mg/kg toutes les 24 heures pendant 3 à 13 jours). Avant et pendant l'administration d'hémine, les patients ont suivi un régime à teneur élevée en glucides, soit 250-300 g/24 h. Les patients avaient des taux élevés d'ALA et de PBG et une crise de porphyrie aiguë cliniquement manifeste. Une réponse chimique consistant en une diminution des taux d'ALA et de PBG a été obtenue chez tous les patients (sauf un dont le taux de PBG n'a pas diminué) lorsque le traitement durait 5 jours ou plus ($p < 0,001$).

Figure 1 – Données sur l'efficacité de l'hémine dans le traitement de la porphyrie aiguë intermittente tirées de 5 études en ouvert



Étude dans laquelle les patients ont eu accès au médicament dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel

Dans l'étude non comparative, multicentrique et en ouvert dans laquelle les patients ont eu accès au médicament dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel⁶, 130 patients ayant un diagnostic de porphyrie aiguë, y compris 90 patients (69 %) ayant reçu un traitement pour des crises aiguës, 19 patients (15 %) ayant reçu un traitement en prophylaxie et 21 patients (16 %) traités à la fois en prophylaxie et pour des crises aiguës. Les résultats d'épreuves de laboratoire ayant été rapportés pour 69 patients ont confirmé le diagnostic pour 26 d'entre eux. Les anomalies rapportées chez 20 des patients (29 %) ne correspondaient pas au diagnostic. Les taux de ALA et de PBG signalés étaient normaux chez 18 des patients (26 %). Soixante-douze pour cent des patients femmes et 28 % étaient des hommes. De l'hémine a été administrée à 111 patients (inscrits dans les groupes de traitement « crises de porphyrie aiguë » et « les deux ») pour le traitement de 305 crises de porphyrie aiguë, et à 40 patients (inscrits dans les groupes « prophylaxie » et « les deux ») en traitement prophylactique. Sur les 40 patients ayant reçu la prophylaxie, 19 ont reçu la prophylaxie seulement et 21 patients ont été traités pour jusqu'à 3 crises de porphyrie aiguë avant de recevoir le traitement prophylactique. La fréquence du traitement prophylactique était très variable, le schéma le plus fréquent d'administration de l'hémine étant une fois par semaine. La réponse clinique était établie si le médecin déterminait que les symptômes à l'admission avait disparu, si l'on observait une réponse clinique acceptable ou si le patient était en rémission.

On a obtenu une réponse clinique évaluée par le médecin pour toutes les crises de porphyrie aiguë chez 81 (73 %) des 111 patients. Quarante-vingt-quatorze patients (85 %) sur 111 ont obtenu ≥ 1 réponse clinique et 17 patients (15 %) sur 111 n'ont pas obtenu de réponse. Sur 31 de 40 patients ayant reçu une prophylaxie par hémine pendant > 1 mois, 21 (68 %) n'ont pas eu besoin de recevoir d'hémine pour le traitement de crises de porphyrie aiguë par la suite.

Étude observationnelle sur les résultats rapportés par les patients

Une étude observationnelle a examiné les résultats rapportés par les patients chez 108 patients atteints de porphyries aiguës⁷. Sur les 108 patients, 90 étaient atteints de PAI et ont rapporté ce qui suit :

- 55 % ont rapporté avoir reçu de l'hémine pendant des crises de porphyrie aiguë, et 74 % de ces patients ont évalué le traitement par PANHEMATIN comme très efficace pour le traitement de la douleur abdominale et des autres symptômes.
- 50 % ont rapporté avoir reçu un traitement par opiacés pendant une crise de porphyrie aiguë, et 44 % de ces patients ont rapporté que les opiacés avaient été efficaces.

L'efficacité du traitement par hémine a été évaluée, de même que celle des perfusions de glucose, des régimes à teneur élevée en glucides et des analgésiques, sur une échelle de 0 à 10, 0 désignant l'efficacité la plus faible et 10, l'efficacité la plus élevée. Les perfusions d'hémine ont obtenu un score de 7,9, les perfusions de glucose, un score de 4,4 ($p = 0,0781$), les régimes à teneur élevée en glucides, un score de 4,7 ($p = 0,0021$) et les analgésiques, un score de 4,2 ($p = 0,0049$).

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

PANHEMATIN a été non mutagène dans des systèmes bactériens *in vitro* et a été non clastogène dans des systèmes mammaliens *in vitro* et *in vivo*. On ne dispose d'aucune donnée sur le potentiel carcinogène ou d'altération de la fertilité chez les animaux.

15 RÉFÉRENCES

1. Watson CJ, Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R. Use of hematin in the acute attack of the "inducible" hepatic porphyrias. *Adv Intern Med.* 1978;23:265-286.
2. Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R, Weimer M, Watson CJ. Hematin therapy in porphyric attacks. *Klin Wochenschr.* 1980;58:829-832.
3. McColl KE, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Treatment with haematin in acute hepatic porphyria. *Q J Med.* 1981;50(198):161-174.
4. Lamon JM, Frykholm BC, Hess RA, Tschudy DP. Hematin therapy for acute porphyria. *Medicine.* 1979b;58(3):252-269.
5. Lamon JM, Frykholm BC, Hess RA, Tschudy DP. Hematin therapy in acute porphyria. *ASCI Genetics.* 1977;471A.
6. Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: clinical practice implications. *Am J Med.* 2006;119(9):801.e19-801.e24.
7. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell M, Bloomer JR, et coll. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med.* 2014;127:1233-1241.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Panhematin^{MD} hémine pour injection

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

Pourquoi PANHEMATIN est-il utilisé?

PANHEMATIN est un médicament d'ordonnance à base d'hémine pour injection. Il est utilisé pour soulager les crises de porphyrie aiguë intermittente (PAI) liées au cycle menstruel chez les femmes qui en souffrent, lorsqu'on observe ou qu'on soupçonne que le traitement initial par des glucides est inadéquat. PANHEMATIN ne devrait pas être utilisé pour prévenir les crises de porphyrie.

Si vous avez une crise de PAI, votre médecin déterminera la meilleure approche de traitement à adopter. Après 1 à 2 jours de traitement par du glucose, votre médecin peut recommander que vous commenciez un traitement par PANHEMATIN. PANHEMATIN doit seulement être utilisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge des porphyries, et dans des hôpitaux où les pratiques de diagnostic clinique et de diagnostic en laboratoire ainsi que les pratiques de surveillance recommandées peuvent être suivies.

Comment PANHEMATIN agit-il?

Le but du traitement par PANHEMATIN est de réduire la production et l'accumulation de certaines substances chimiques dans votre organisme. Cette accumulation de substances chimiques est ce qui cause des symptômes comme une douleur abdominale sévère.

Quels sont les ingrédients de PANHEMATIN?

Ingrédients médicinaux : hémine

Ingrédients non médicinaux : carbonate de sodium et sorbitol. Le diluant contient de l'eau stérile pour injection.

PANHEMATIN est offert sous les formes posologiques suivantes :

Poudre à reconstituer pour injection, 268 mg/fiole

Ne prenez pas PANHEMATIN si :

- vous êtes allergique à ce médicament

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PANHEMATIN afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

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

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- vous allaitez, à moins que ce ne soit clairement nécessaire

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PANHEMATIN :

- Lorsque vous prenez PANHEMATIN, ne prenez pas de médicaments comme des œstrogènes (p. ex., contraceptifs oraux), des barbituriques (des médicaments qui aident à dormir et sont utilisés pour traiter l'épilepsie) ou des corticostéroïdes (des médicaments semblables à une hormone produite par l'organisme), car ces médicaments peuvent déclencher ou aggraver une crise.

Comment prendre PANHEMATIN :

PANHEMATIN est administré par une aiguille intraveineuse dans une grosse veine du bras ou un cathéter central. Il ne faut pas l'administrer dans de petites veines du bras car des inflammations veineuses ont été signalées.

Dose habituelle :

- 0,8 à 3,1 mg/kg/jour pendant 3 à 14 jours en fonction des signes cliniques. La dose standard dans la pratique clinique est de 2,3 à 3,1 mg/kg/jour.
- Administrer la dose une nouvelle fois dans les cas plus sévères, à un intervalle d'au moins 12 heures entre chaque dose. Ne pas dépasser une dose de 4,6 mg/kg par période de 24 heures.

Surdosage :

Si vous croyez avoir trop pris de Panhematin^{MD}, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PANHEMATIN?

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

Les effets secondaires les plus courants sont les céphalées, la fièvre, les réactions au point de perfusion et une inflammation veineuse.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- Téléphonant au numéro sans frais 1 866 234-2345.

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

Entreposage :

Entreposer PANHEMATIN à la température ambiante (entre 20 et 25 °C)

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

Pour en savoir davantage au sujet de PANHEMATIN, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Internet du fabricant <http://www.recordatirarediseases.ca/>, ou peut être obtenu en téléphonant à Recordati Rare Diseases Canada Inc. au 905 827-1300.

Le présent dépliant a été rédigé par Recordati Rare Diseases Canada Inc.

Dernière révision 13 juillet 2018