

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Human Hemin Orphan Europe 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ludzka hemina25 mg/ml.

Jedna ampulka po 10 ml zawiera 250 mg ludzkiej heminy.

Po rozcieńczeniu jednej ampulki 10 ml w 100 ml 0,9% roztworu NaCl rozcieńczony roztwór zawiera 2273 mikrogramy ludzkiej heminy na ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: etanol 96% (1 g / 10 ml) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt Human Hemin Orphan Europe jest ciemno zabarwionym koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie ostrych napadów porfirii wątrobowej (ostra porfiria przerywana, porfiria variegata, dziedziczna koproporfiria).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dzienna wynosi 3 mg/kg mc raz dziennie przez cztery dni, po przygotowaniu roztworu w szklanej butelce przez rozcieńczenie w 100 ml 0,9% chlorku sodu, podawanego w infuzji dożylniej przez co najmniej 30 minut do dużej żyły przedramienia lub żyły centralnej przez filtr osadzony w linii infuzyjnej.

Dawka nie powinna przekraczać 250 mg (1 ampulka) dziennie.

Wyjątkowo, cykl leczenia można powtórzyć pod ścisłą kontrolą parametrów biochemicznych w przypadku uzyskania niedostatecznej odpowiedzi w przebiegu pierwszego leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Napady porfirii występują rzadko, a ograniczone doświadczenia dotyczące tyrozydemii wskazują, że bezpieczne jest stosowanie dawki nieprzekraczającej 3 mg/kg mc. przez 4 dni, podawanej z przestrzeganiem tych samych środków ostrożności jak u pacjentów dorosłych.

Sposób podawania

Infuzję podawaną do dużej żyły przedramienia lub do żyły centralnej należy wykonać w ciągu co najmniej 30 minut. Po zakończeniu infuzji wymagane jest przepłukanie żyły objętością 100 ml 0,9% NaCl. Zaleca się początkowe przepłukanie żyły z użyciem 3 do 4 jednorazowych wstrzyknień po 10 ml 0,9% NaCl, po czym pozostałą objętość roztworu fizjologicznego można podać w infuzji w ciągu 10 – 15 minut.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest potwierdzenie napadu porfirii wątrobowej na podstawie szeregu kryteriów klinicznych i biologicznych:
 - znaczące z klinicznego punktu widzenia historie chorób pacjenta lub jego rodziny,
 - wyraźne objawy kliniczne,
 - ilościowe oznaczenie zawartości kwasu delta-aminolewulinowego i porfobilinogenu w moczu (preferencyjnie w stosunku do klasycznych testów WATSON-SCHWARZ lub HOESCH, które są uważane za mniej pewne).
- Im szybciej od chwili początku napadu rozpoczęte zostanie leczenie produktem Human Hemin Orphan Europe tym większa skuteczność działania produktu.
- W wyniku podawania produktu Human Hemin Orphan Europe w infuzji, ból brzucha i inne objawy żołądkowo-jelitowe ustępują na ogół w ciągu 2 – 4 dni. Mniejszy jest wpływ leczenia na powikłania neurologiczne (porażenie i zaburzenia psychiczne).
- Ponieważ napadom porfirii często towarzyszą różne objawy sercowo-naczyniowe i neurologiczne, konieczne jest zapewnienie odpowiedniego monitoringu pacjenta.
- Ważne jest także ostrzeżenie pacjenta o ryzyku pogorszenia lub wyzwolenia napadów w przypadku głodówki lub zażywania pewnych produktów (szczególnie estrogenów, barbituranów i steroidów), bowiem przez podwyższenie zapotrzebowania wątroby na hem są one zdolne do pośredniego indukowania aktywności syntazy kwasu delta-aminolewulinowego (syntazy ALA).
- Ponieważ rozcieńczony roztwór jest hipertoniczny, należy go podawać bardzo powoli wyłącznie w infuzji dożylniej.
Aby zapobiec podrażnieniu żył, infuzję należy podawać w ciągu co najmniej 30 minut do dużej żyły przedramienia lub żyły centralnej.
- Podczas podawania produktu Human Hemin Orphan Europe potencjalnie możliwe jest wystąpienie zakrzepicy żylniej. Zgłoszono kilka przypadków zakrzepicy w żyłach głównych oraz ich głównych odgałęzieniach (żyły biodrowe i podobojczykowe). Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głównych.

Znane są doniesienia o wystąpieniu zmian w żyłach obwodowych przy powtarzanych infuzjach, co może uniemożliwić wykorzystanie tych żył przy podawaniu kolejnych infuzji i konieczność wykorzystania żyły centralnej. Z tego względu zaleca się przepłukanie żyły objętością 100 ml 0,9% NaCl po zakończeniu infuzji.

- W przypadku, gdy kaniula dożylna jest pozostawiona w żyłę przez zbyt długi czas, z powodu mechanicznego podrażnienia lub podrażnienia spowodowanego podawanym płynem może wystąpić uszkodzenie naczynia, które może prowadzić do wynaczynienia.
- Kaniulę należy sprawdzać przed każdą infuzją produktu leczniczego Human Hemin Orphan Europe oraz regularnie w trakcie infuzji.
- W przypadku wynaczynienia może wystąpić odbarwienie skóry.
- Znane są doniesienia o zwiększonych stężeniach ferrytyny w surowicy krwi po powtarzanych infuzjach. Z tego względu zaleca się oznaczanie stężenia ferrytyny w surowicy w regularnych odstępach czasu w celu

kontroli procesu gromadzenia żelaza w organizmie. W razie potrzeby powinny być zastosowane inne środki kontrolne lub lecznicze.

- Ciemna barwa produktu Human Hemin Orphan Europe może nadawać osoczu krwi nienaturalne zabarwienie.
- Standardowe działania mające na celu zabezpieczenie przed zakażeniami, wynikającymi ze stosowania produktów otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza polegają na odpowiednim doborze dawców, badaniu każdej zebranej donacji pod względem specyficznych markerów zakażeń oraz ścisłym przestrzeganiu kolejnych etapów procesu wytwarzania, mającymi na celu inaktywację lub usunięcie wirusów. Pomimo tego, nie można wykluczyć ryzyka przekazania czynników zakaźnych, jeśli podawane produkty lecznicze przygotowane są z osocza i ludzkiej krwi. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo pojawiającymi się wirusów i innych patogenów.
- Zastosowane metody uważa się za skuteczne dla wirusów otoczkowych, takich jak: HIV, HBV i HCV.
- Szczególnie zaleca się, aby za każdym razem kiedy podaje się produkt Human Hemin Orphan Europe pacjentowi, została zarejestrowana nazwa i numer serii preparatu, w celu późniejszego zidentyfikowania preparatu podanego danemu pacjentowi.
- Produkt Human Hemin Orphan Europe zawiera 1 g etanolu (96%) w ampułce 10 ml. Może to szkodzić osobom, u których stwierdzono chorobę wątroby, uzależnienie od alkoholu, padaczkę, uraz lub chorobę mózgu, a także kobietom ciężarnym i dzieciom. Zawartość etanolu w produkcie Human Hemin Orphan Europe może zmieniać lub potęgować działanie innych produktów.
- Produktu Human Hemin Orphan Europe nie należy stosować do leczenia zapobiegawczego, ponieważ dostępne na ten temat dane są zbyt ograniczone, a długookresowe podawanie produktu w systematycznych infuzjach niesie ryzyko nadmiernego nagromadzenia żelaza w organizmie (patrz punkt 4.8. Działania niepożądane).
- Oprócz leczenia produktem Human Hemin Orphan Europe i zastosowania innych niezbędnych środków, takich jak wykluczenie czynników wyzwalających, zalecane jest zapewnienie diety bogatej w węglowodany.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W czasie leczenia produktem Human Hemin Orphan Europe wzrasta aktywność enzymatyczna enzymów P450. Przemiany metaboliczne równolegle podawanych produktów (takich jak estrogeny, barbiturany i steroidy) metabolizowanych przez enzymy związane z cytochromem P450 mogą ulec nasileniu podczas podawania produktu Human Hemin Orphan Europe, prowadząc do mniejszej ekspozycji układowej.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wobec braku specyficznych danych doświadczalnych i klinicznych, zagrożenia w okresie ciąży nie zostały ustalone. Jednak jak dotąd u noworodków, których matki były leczone produktem Human Hemin Orphan Europe w okresie ciąży, nie stwierdzono żadnych ujemnych skutków podawania produktu leczniczego u matki.

Karmienie piersią

Nie zostały przeprowadzone badania wpływu produktu Human Hemin Orphan Europe u kobiet w okresie karmienia piersią. Ponieważ jednak liczne substancje przenikają do mleka kobiecego, właściwe jest zachowanie ostrożności przy podawaniu produktu Human Hemin Orphan Europe w okresie karmienia noworodka piersią.

Ze względu na ograniczoną ilość danych nie zaleca się stosowania produktu Human Hemin Orphan Europe w okresie ciąży i karmienia piersią, o ile nie jest to niezbędnie konieczne.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dowodów wskazujących, że produkt Human Hemin Orphan Europe wpływa niekorzystnie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Najczęściej stwierdzane działania niepożądane to reakcje w miejscu podania infuzji występujące w szczególności, gdy infuzja jest prowadzona do zbyt małych żył (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Działania niepożądane obserwowane dotychczas zestawiono poniżej z podziałem na układy i narządy oraz częstość występowania. Częstości występowania są definiowane jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcja anafilaktoidalna, nadwrażliwość (taka jak zapalenie polekowe skóry i obrzęk języka)

Zaburzenia układu nerwowego:

Nie znana: ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: niedostateczny dostęp do żyły

Nie znana: zakrzepica w miejscu wstrzyknięcia, zakrzepica żylna

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zapalenie żyły w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji

Rzadko: gorączka

Nie znana: rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie, martwica w miejscu wstrzyknięcia

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy krwi

Nie znana: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Doniesienia o zwiększonych stężeniach ferrytyny w surowicy krwi dotyczą przypadków kilkuletniego leczenia przy powtarzanych infuzjach, co może wskazywać na nadmierne nagromadzenie żelaza (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zaburzenia skóry

Nie znana: odbarwienie skóry

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9. Przedawkowanie

W doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach z użyciem produktu Human Hemin Orphan Europe ostre działanie toksyczne produktu po podaniu dużej dawki manifestowało się upośledzeniem czynności wątroby.

Łączna dawka dziesięciokrotnie przewyższająca dawkę stosowaną u ludzi powodowała także obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u szczurów. Duże dawki mogą powodować zaburzenia hemostazy.

Human Hemin Orphan Europe zawiera 4000 mg glikolu propylenowego na ampułkę 10 ml. Glikol propylenowy w dużych dawkach może wywoływać działania niepożądane w ośrodkowym układzie nerwowym, kwasicę mleczanową, wykazywać działanie toksyczne na nerki i wątrobę, powodować zwiększenie osmolarności osocza oraz reakcje hemolityczne.

Znane są doniesienia dotyczące przedawkowania produktu Human Hemin Orphan Europe. U jednego z pacjentów wystąpiły nieznaczne wymioty, ból i tkliwość uciskowa w obrębie przedramienia (w miejscu wykonania infuzji), po czym nastąpiła poprawa stanu. U drugiego pacjenta, który otrzymał 10 ampułek produktu Human Hemin Orphan Europe (2500 mg ludzkiej heminy) w pojedynczej infuzji wystąpiła gwałtowna niewydolność wątroby, a u jednego pacjenta z przewlekłą niewydolnością wątroby w wywiadzie, który otrzymał 4 ampułki produktu Human Hemin Orphan Europe (1000 mg ludzkiej heminy) wystąpiła niewydolność wątroby wymagająca przeszczepu tego narządu. Jeden z pacjentów otrzymał 12 ampułek produktu Human Hemin Orphan Europe (3000 mg ludzkiej heminy) w ciągu 2 dni co doprowadziło do hiperbilirubinemii, niedokrwistości oraz uogólnionej skazy krwotocznej. Objawy te utrzymywały się przez kilka dni po podaniu produktu, lecz następnie stan pacjenta uległ polepszeniu bez dalszych konsekwencji.

Podobnie według jednego z doniesień, duża dawka (1000 mg) hematyny, innej postaci hemu, spowodowała przejściową niewydolność nerek u jednego pacjenta.

Konieczne jest staranne monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi, czynności wątroby, nerek i trzustki do czasu powrotu tych parametrów do normy.

Konieczne jest także prowadzenie monitoringu układu sercowo-naczyniowego (możliwość wystąpienia niemierności).

Środki terapeutyczne

- Należy zastosować infuzję albuminy w celu związania potencjalnie reaktywnej heminy krążącej w stanie niezwiązanej w krwiobiegu.
- Podanie węgla leczniczego umożliwi przerwanie recyrkulacji hemu z jelit do wątroby.
- W celu usunięcia glikolu propylenowego konieczne jest wykonanie hemodializy

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne czynniki hematologiczne; kod ATC: BO6AB.

Stosowanie arginianu hemu jest wskazane w porfirii wątrobowej (ostra porfiria przerywana, porfiria variegata i dziedziczna koproporfiria). Te rodzaje porfirii cechuje istnienie bloku enzymatycznego na drodze biosyntezy hemu, powodującego:

- 1) niedobór hemu niezbędnego do syntezy różnych hemoprotein,
- 2) głównie, nagromadzenie przed blokiem metabolicznym prekursorów hemu, działających toksycznie na organizm w sposób bezpośredni lub pośredni.

Podanie heminy powoduje na zasadzie sprzężenia zwrotnego, poprzez zmniejszenie niedoboru hemu, hamowanie aktywności syntazy kwasu delta-aminolewulinowego (kluczowego enzymu w syntezie porfiryń), co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania porfiryń oraz toksycznych prekursorów hemu. Stąd, przyczyniając się do przywracania normalnych stężeń hemoprotein oraz barwników oddechowych, hem koryguje zaburzenia biologiczne obserwowane u pacjentów dotkniętych porfirią. Biodostępność arginianu hemu jest porównywalna z biodostępnością methemoglobiny, naturalnego białka transportującego hem, a jego działanie występuje zarówno w przebiegu remisji, jak i przy ostrym napadzie. W obu przypadkach, zwłaszcza w przebiegu ostrego napadu, wlewy heminy przypuszczalnie korygują wydalanie z moczem kwasu delta-aminolewulinowego i porfobilinogenu, dwóch głównych prekursorów, których nagromadzenie jest typowe dla tej choroby. Powyższe dotyczy zarówno ostrej porfirii przerywanej, jak i porfirii variegata.

W przeciwieństwie do preparatów galenowych, infuzje arginianu hemu nie powodują żadnych istotnych zmian parametrów krzepnięcia krwi i fibrynolizy u zdrowych ochotników. Stwierdzono, że wszystkie te parametry nie ulegają zmianie, z wyjątkiem stężeń czynników krzepnięcia IX i X, które przejściowo maleją o 10 do 15%.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylniej infuzji heminy (3 mg/kg mc.) parametry farmakokinetyczne (średnia \pm odchylenie standardowe) obserwowane u zdrowych ochotników i pacjentów z porfirią były następujące:

$C_{(0)}$	60,0 \pm 17 μ g/ml
$t_{1/2}$ eliminacji	10,8 \pm 1,6 godziny
Całkowity klirens osocza	3,7 \pm 1,2 ml/min
Objętość dystrybucji	3,4 \pm 0,9 l

Po powtarzanych infuzjach okres biologicznego półtrwania hemu w organizmie rośnie osiągając 18,1 godziny po czwartym wlewie.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Ze względu na pochodzenie produktu Human Hemin Orphan Europe pozyskiwanego z krwi ludzkiej badania przedkliniczne obejmujące przedłużone podawanie produktu nie mają uzasadnienia. Z tego samego powodu nie wykonano badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Arginina
Etanol 96%
Glikol propylenowy
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3. Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu, roztwór powinien zostać zużyty w ciągu 1 godziny.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Ampułkę przechowywać w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml roztworu w ampułce (szkło typu I) – opakowanie po 4 ampułki.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu

Produkt Human Hemin Orphan Europe zawarty w ampułkach należy rozcieńczyć w szklanej butelce w 100 ml roztworu 0,9% NaCl bezpośrednio przed podaniem; wymaganą ilość produktu obliczoną na podstawie masy ciała pacjenta należy przenieść z ampułki do szklanej butelki. Rozcieńczenie należy przygotować w butelce ze szkła, ze względu na nieznacznie szybszy rozkład heminy zachodzący w pojemnikach wykonanych z PVC.

Do przygotowania roztworu do infuzji nie stosować więcej ampulek niż jedną na dobę.

Roztwór należy zużyć w ciągu godziny od chwili rozcieńczenia.

Ponieważ roztwór produktu Human Hemin Orphan Europe ma ciemną barwę także po rozcieńczeniu, powstają trudności przy wzrokowej ocenie czy roztwór nie zawiera cząstek wytrąconego osadu. Z tego względu zalecane jest użycie filtra w zestawie do infuzji.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Recordati Rare Diseases
Immeuble « Le Wilson »
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12612

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.01.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05-05-2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20/11/2023