

PANHEMATIN[®]
(hemina)

Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

350 mg

Bula Profissional

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PANHEMATIN[®]

hemina

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável em embalagem com 1 frasco-ampola de dose única com 350mg de hemina.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém o equivalente a 350 mg de hemina para ser reconstituído com 48ml de água para injetáveis. Cada 48 mL do produto reconstituído fornece o equivalente a aproximadamente 336 mg de hemina (7 mg/mL). Excipientes: carbonato de sódio e sorbitol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PANHEMATIN é uma hemina para injeção indicada para o tratamento dos ataques recorrentes de porfiria aguda intermitente (PAI) temporariamente relacionada com o ciclo menstrual em mulheres suscetíveis, depois da suspeita ou da confirmação de que o tratamento inicial com carboidratos foi inadequado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Toxicologia não clínica

Carcinogênese, Mutagênese, Redução da Fertilidade

PANHEMATIN não foi mutagênico em sistemas de bactérias *in vitro* e não foi clastogênico em sistemas de mamíferos *in vitro* e *in vivo*. Não há dados disponíveis sobre o potencial de carcinogenicidade ou comprometimento da fertilidade em animais.

Estudos Clínicos

A eficácia de PANHEMATIN para o tratamento dos ataques recorrentes de porfiria aguda intermitente foi avaliado em cinco estudos abertos, um estudo de uso compassivo, estudos de casos e um estudo observacional que investigou resultados relatados por paciente com porfirias agudas.

Estudos Abertos

Nos cinco estudos abertos iniciais,¹⁻⁵ 99 pacientes com porfirias agudas (72 com porfiria aguda intermitente, PAI) foram tratados com 3 a 4 mg/kg/dia de hemina uma ou duas vezes ao dia. Dos 99 pacientes nestes estudos, 30 receberam administração prévia ou concomitante de glicose. Os pacientes apresentaram uma resposta clínica em 85,5% (141/165) no decurso do tratamento (Figura 1). A resposta clínica foi definida pela melhora dos sintomas e redução da dor. Todos os pacientes apresentaram uma resposta laboratorial que foi definida como normalização do ácido aminolevulínico (ALA) e do porfobilinogênio (PBG) na urina.

Watson et al¹ estudaram o uso do tratamento com hemina em 15 pacientes com porfirias agudas, dos quais 11 definidas como PAI. Sete pacientes eram do sexo feminino e quatro do sexo masculino com idades variando entre 19 e 45 anos com evidências bioquímicas de PAI. Preparações de 4 mg/kg IV de hemina foram infundidas em intervalos de 12 ou 24 horas por 1 a 4 dias após administração de glicose de várias durações e dosagens em todos os pacientes. Todos os pacientes, com exceção de um, apresentaram uma clara resposta clínica, a maioria das quais foi rápida após a infusão de hemina. Todos os pacientes também apresentaram resposta laboratorial baseada na redução de 58% a 100% nos níveis de ALA e PBG na urina.

Pierach et al² avaliaram o uso de 2 a 4 mg/kg de hemina intravenosa em 57 pacientes com porfirias agudas, dos quais 43 definidas como PAI. Dos 82 ataques individuais de porfiria aguda intermitente com 476 infusões de hemina (82 ciclos de tratamento) administrados, uma resposta clínica foi observada em 74 (90%) ataques agudos. Uma resposta laboratorial foi observada para os pacientes que níveis elevados de ALA e PBG na urina antes do tratamento com hemina.

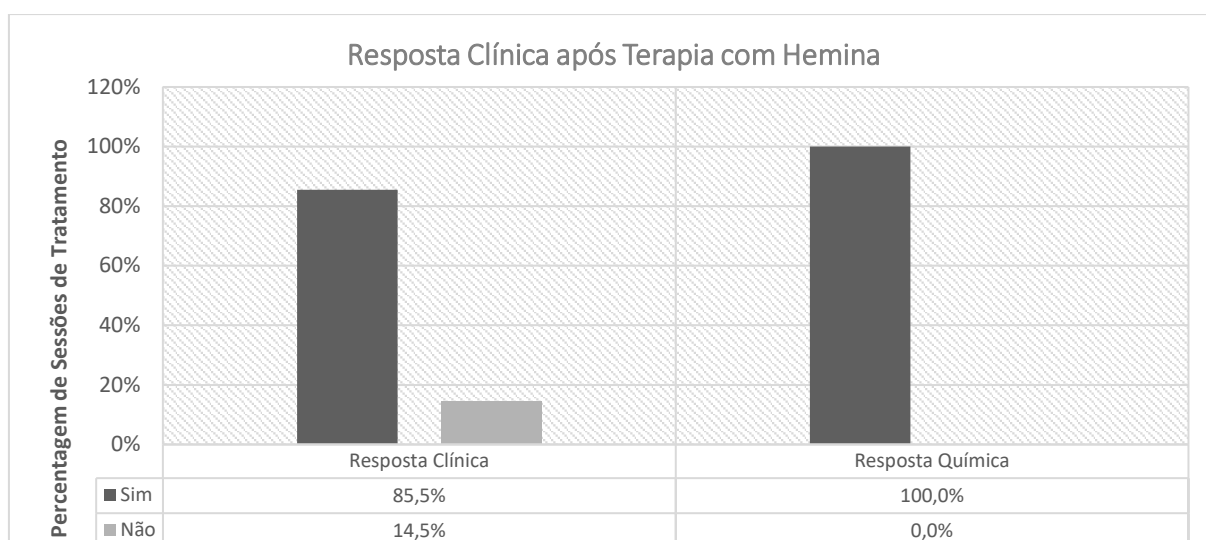
McColl et al³ relataram o uso de 4 mg/kg de hemina intravenosa administradas a cada 12 ou 24 horas por três a cinco dias no tratamento de 13 ataques de porfiria aguda em oito pacientes. Sete desses oito pacientes apresentavam PAI.

Cinco pacientes com PAI eram do sexo feminino e dois eram do sexo masculino com uma média de idade de 25 anos (variação de 19 a 31 anos). Todos os pacientes apresentavam quadro clínico e laboratorial de um ataque de porfiria aguda no momento da administração da hemina. Todos os pacientes obtiveram uma resposta laboratorial de aproximadamente 50% de redução na ALA e PBG na urina em comparação com os valores pré-tratamento. Além disso, a resposta clínica foi observada após o tratamento com hemina em um total de sete ataques em cinco pacientes com PAI.

Lamon et al⁴ reportaram 12 pacientes com porfirias agudas, dos quais 11 apresentavam PAI. Esses pacientes com PAI receberam 190 infusões de aproximadamente 2 a 4 mg/kg de hemina intravenosa administradas a cada 12 ou 24 horas por 3 a 13 dias como 20 sessões separadas de tratamento, quando uma elevada administração de carboidratos (300 g por um mínimo de 72 horas) e medidas de suporte não tiveram sucesso. Os níveis de ALA e PBG urinários foram dosados, e os sinais e sintomas clínicos de PAI foram registrados. De cada 20 sessões de tratamento para ataques agudos, houve resposta clínica para 14 delas. Todos os pacientes tiveram reduções significantes nos níveis de ALA e/ou PBG após tratamento com hemina (valores de p variaram de 0,001 a 0,05).

Em outro estudo realizado por Lamon et al⁵, sete pacientes com ataques agudos de porfiria receberam 11 ciclos de hemina (cada ciclo: 1 mg/kg a cada 24 horas por 3 a 13 dias). Antes e durante a administração de hemina, os pacientes foram mantidos em uma dieta com 250 a 300 g/24h de carboidratos. Os pacientes tiveram tratamento devido a ALA e PBG elevados na urina e evidências clínicas de um ataque agudo. A resposta química de uma redução em ALA e PBG ocorreu em cada paciente (exceto um valor de PBG de um paciente) quando o tratamento durou cinco dias ou mais ($p < 0,001$).

Figura 1: Dados de eficácia sobre hemina na Porfiria Aguda Intermitente de cinco estudos abertos



Estudo de Uso Compassivo

No estudo de uso compassivo, multicêntrico, aberto, não comparativo⁶, 130 pacientes foram incluídos com um diagnóstico de porfiria aguda e foram tratados com hemina. Os pacientes receberam hemina para ataques agudos [N=90 (69%)], profilaxia [N=19 (15%)], ou ambos [N=21 (16%)]. Houve um subgrupo de pacientes no grupo “ambos” (ataques agudos e profilaxia) que foram tratados para ataques agudos antes de receber o tratamento profilático. Setenta e dois por cento dos pacientes eram do sexo feminino e 28% eram do sexo masculino. A hemina foi administrada a 111 pacientes (incluídos nos grupos de tratamento de “ataque agudo” e “ambos”) para o tratamento de 305 ataques agudos e a 40 pacientes (incluídos nos grupos de tratamento “profilaxia” e “ambos”) para tratamento profilático. Dos 40 pacientes que receberam profilaxia, 19 receberam apenas profilaxia e 21 pacientes receberam tratamento para até três ataques agudos antes de receber tratamento profilático. O tratamento profilático variou amplamente em frequência, com a maioria dos regimes de hemina administrados uma vez por semana. A resposta clínica era alcançada se o médico determinasse que os sintomas de admissão estavam resolvidos, se houvesse uma resposta clinicamente aceitável, ou se o paciente entrasse em remissão.

Uma resposta clínica avaliada pelo médico foi alcançada para todos os ataques agudos em 81 (73%) dos 111 pacientes. Noventa e quatro pacientes (85%) de 111 tiveram resposta clínica ≥ 1 e 17 pacientes (15%) de 111 não tiveram resposta. Dentre 31 dos 40 pacientes que receberam profilaxia com hemina por >1 mês, 21 (68%) não necessitaram tratamento subsequente com hemina para ataques agudos.

Estudos de Casos

Em 234 sessões, os pacientes receberam terapia com hemina conforme prescrito normalmente por seus médicos com a maioria recebendo doses dentro da faixa recomendada de 3 mg/kg/dia a 4 mg/kg/dia por pelo menos uma sessão de tratamento. Nesses pacientes, o tratamento com hemina foi administrado imediatamente em 33% dos recipientes, no primeiro dia do início dos sintomas em 50%, e dentro de três dias em 75%. Esses grupos não foram mutuamente exclusivos. A maioria dos pacientes [108/111 (97,3%)] recebeu uma dose de pelo menos 3 mg/kg/dia e apenas três pacientes (2,7%) receberam uma dose de hemina inferior a 2 mg/kg/dia. Houve seis pacientes (5,4%) que receberam doses superiores a 6 mg/kg/dia por uma ou mais sessões de tratamento.

Estudo Observacional de Resultados Relatados por Pacientes

Um estudo observacional investigou resultados relatados por 108 pacientes com porfirias agudas⁷. Dos 108 pacientes, 90 estavam com PAI e relataram o seguinte:

- 55% relataram ter recebido hemina durante ataques agudos, e 74% desses pacientes avaliaram a terapia com PANHEMATIN como muito bem-sucedida no tratamento da dor abdominal e de outros sintomas.
- 50% relataram ter recebido tratamento com opioides durante um ataque agudo, e 44% desses pacientes relataram que os opioides foram efetivos.

A eficácia da terapia com hemina foi avaliada juntamente com infusões de glicose, dietas ricas em carboidratos e medicamentos para dor em uma escala de zero a dez, sendo zero menos efetivo, e dez, altamente efetivo. As infusões de hemina pontuaram 7,9; as infusões de glicose pontuaram 4,4 ($p=0,0781$), as dietas ricas em carboidratos receberam a pontuação de 4,7 ($p=0,0021$); e os medicamentos para dor tiveram 4,2 pontos ($p=0,0049$).

Referências Bibliográficas:

1. Watson, CJ, et al, Use of Hematin in the Acute Attack of the “Inducible” Hepatic Porphyrrias, *Adv Intern Med*. 1978;23:265-286.
2. Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R, Weimer M, Watson CJ. Hematin therapy in porphyric attacks. *Klinische Wochenschrift*. 1980;58(16):829-832.
3. McColl KE, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Treatment with haematin in acute hepatic porphyria. *The Quarterly journal of medicine*. 1981;50(198):161-174.
4. Lamon, JM, Hematin Therapy for Acute Porphyrria, *Medicine*. 1979;58(3):252-269.
5. Lamon JM. Hematin Therapy in Acute Porphyrria. *Clin Res*. 1977;25(3):471A.
6. Anderson, KE and Collins, S, Open-Label Study of Hemin for Acute Porphyrria: Clinical Practice Implications. *American Journal of Medicine*. 2006;119(9):801.
7. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell M, et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med*. 2014; 127(12):1233-1241.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PANHEMATIN (hemina para injeção) é um inibidor enzimático derivado de células vermelhas do sangue processadas. A hemina para injeção era conhecida previamente como hematina. O termo hematina tem sido usado para descrever o produto da reação química da solução de hemina e carbonato de sódio. Hemina e hematina são complexos de metaloporfirinas que contêm ferro ligado a íons cloreto ou hidroxila, respectivamente.

Mecanismo de ação

O heme atua na limitação da síntese hepática e/ou restringe a síntese de porfirina. Essa ação ocorre provavelmente devido à inibição do ácido δ -aminolevulínico sintetase, a enzima que regula a velocidade da via biossintética de porfirina/heme. O mecanismo exato pelo qual a hemina produz melhora sintomática em pacientes com episódios agudos de porfirias hepáticas não foi elucidado.

O tratamento com PANHEMATIN para as porfirias agudas não é curativo. Após a descontinuação do tratamento com PANHEMATIN, os sintomas geralmente voltam, embora em alguns casos haja remissão prolongada. Alguns sintomas neurológicos melhoraram de semanas a meses após a terapia, embora pouca ou nenhuma resposta tenha sido observada no período de tratamento.

Farmacocinética

Após a administração intravenosa de hemina em pacientes não acometidos por icterícia, pode-se observar um aumento no urobilinogênio fecal que é aproximadamente proporcional à quantidade de hemina administrada. Isso sugere uma via entero-hepática com ao menos uma via de eliminação. Os metabólitos de bilirrubina também são excretados na urina após injeções de hemina.

Outros aspectos da farmacocinética humana não foram definidos.

4. CONTRA INDICAÇÕES

PANHEMATIN é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a este medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Esta embalagem contém látex natural.

Contém sorbitol (edulcorante).

Limitações do Uso

Antes de administrar PANHEMATIN, deve-se considerar um período apropriado de terapia com carboidrato (400 g glicose/dia de 1 a 2 dias).

Ataques de porfiria podem progredir até a ocorrência de lesão neuronal irreversível. O tratamento com PANHEMATIN pretende evitar que um ataque atinja o estágio crítico de degeneração neuronal. PANHEMATIN não é eficaz na reparação da lesão neuronal.

Risco de Flebite

Uma veia calibrosa do braço ou um cateter venoso central deve ser utilizado para a administração de PANHEMATIN para minimizar o risco de flebite.

Como PANHEMATIN reconstituído não é transparente, será difícil visualizar qualquer material particulado não dissolvido na inspeção visual. Portanto, recomenda-se filtração terminal através de um filtro de 0,45 micra ou inferior.

Ferro e Ferritina Sérica

Devido ao relato de aumento dos níveis de ferro e ferritina sérica na experiência de pós-comercialização, os médicos devem monitorar o ferro e a ferritina sérica em pacientes que recebem múltiplas administrações de PANHEMATIN. Em caso de níveis elevados de ferro ou ferritina sérica, deve ser considerada terapia de quelação de ferro.

Efeitos Anticoagulantes

Considerando que PANHEMATIN mostrou efeitos anticoagulantes transitórios e leves durante os estudos clínicos, terapia anticoagulante concomitante deve ser evitada. A extensão e duração do estado hipocoagulável induzido por PANHEMATIN não foi estabelecida.

Efeitos Renais

As orientações sobre as doses recomendadas devem ser rigorosamente seguidas. Foi observada insuficiência renal reversível em um caso no qual uma dose excessiva de hemina (12,2 mg/kg) foi administrada em infusão única. Ocorreram oligúria e aumento da retenção de nitrogênio, embora o paciente tenha permanecido assintomático. Não foi observada piora da função renal com a administração de hemina nas posologias recomendadas.

Agentes Infeciosos Transmissíveis

Como PANHEMATIN é produzido a partir do sangue humano, pode portar um risco de transmissão de agentes infecciosos, por exemplo, vírus, o agente variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ), e teoricamente o agente da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). O risco deste produto transmitir um agente infeccioso tem sido reduzido por meio de triagem dos doadores de sangue para a exposição prévia a certos vírus, testes para a presença de determinadas infecções de vírus atuais, e de inativação de certos vírus. Apesar dessas medidas, este produto ainda tem o potencial de transmitir doenças. Também existe a possibilidade de que agentes infecciosos desconhecidos estejam presentes no produto.

Todas as infecções consideradas por um médico como tendo sido possivelmente transmitidas por este produto devem ser relatadas pelo médico ou por outro profissional de saúde à Recordati Rare Diseases.

Populações especiais

Gravidez (categoria C)

Cerca de 50% das mulheres com porfiria aguda intermitente experimentam um ataque agudo de porfiria na gravidez e/ou no puerpério. A porfiria é mais grave no início da gravidez e no puerpério, e pode ser fatal. Embora evidência anedótica sugira o uso seguro de hemina durante a gravidez, os dados disponíveis em seres humanos não são suficientes para estabelecer a presença ou ausência de risco associado à droga. Não foram conduzidos estudos de reprodução animal com hemina. Também não se sabe se a hemina pode causar prejuízos ao feto quando administrada

a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. PANHEMATIN deve ser administrado a uma mulher grávida somente no caso de necessidade evidente.

Evitar administrar hemina na pré-eclâmpsia grave por causa de um risco teórico de potencialização do distúrbio de coagulação.

Na população geral dos EUA, o risco estimado de defeitos congênitos maiores e de abortos espontâneos em gestações clinicamente reconhecidas é de 2 a 4% e de 15 a 20%, respectivamente.

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

Amamentação

Não se sabe se esta droga é excretada no leite humano. Visto que muitas drogas são excretadas no leite humano, os benefícios da amamentação ao desenvolvimento e à saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe em relação à PANHEMATIN, e quaisquer efeitos adversos potenciais de PANHEMATIN sobre o lactente ou da condição materna subjacente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: o uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

Segurança e eficácia em pacientes pediátricos com idade inferior a 16 anos não foram estabelecidas.

Uso Geriátrico

Os dados clínicos de indivíduos com idade de 65 anos ou mais não foram suficientes para determinar se eles respondem diferentemente dos indivíduos mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças na resposta entre idosos e pacientes mais jovens. Em geral, a seleção de dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, normalmente iniciando no limite inferior do intervalo de dose, refletindo a maior frequência das funções hepática, renal, ou cardíaca diminuídas e de doenças ou outras terapias concomitantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A terapia com PANHEMATIN visa limitar a taxa de porfíria/biossíntese do heme possivelmente pela inibição da enzima ácido δ -aminolevulínico sintetase 1 (ALAS1). A maior parte do heme sintetizado no fígado é utilizado para a produção de enzimas do citocromo P450 (CYP). Portanto, drogas indutoras de CYP devem ser evitadas (como estrógenos, derivados de ácido barbitúrico e metabólitos de esteroides) durante a terapia com PANHEMATIN, visto que essas drogas aumentam a atividade da ALAS, levando à indução da ALAS1 por meio de um mecanismo de *feedback*.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

PANHEMATIN deve ser reconstituído imediatamente antes do uso. Após a infusão, qualquer quantidade que eventualmente sobre deverá ser descartada.

PANHEMATIN 350 mg tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Aspecto físico

Pó negro estéril liofilizado para reconstituição. Após reconstituição o líquido não é transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Apenas para infusão intravenosa.

Dose

PANHEMATIN deve ser usado apenas sob a supervisão direta de médicos e profissionais de saúde experientes no tratamento das porfírias.

O diagnóstico de porfíria aguda deve ser confirmado antes de iniciar o tratamento com PANHEMATIN, utilizando os seguintes critérios:

1. Presença de sintomas clínicos sugestivos de ataque de porfíria aguda.

2. Medida quantitativa de porfobilinogênio (PBG) na urina. Uma amostra de urina isolada deve ser refrigerada ou congelada sem aditivos, e protegida da luz para subsequente determinação quantitativa de ácido δ -aminolevulínico (ALA), PBG, e porfirina total. (Nota: Os testes clássicos de Watson-Schwartz ou Hoesch são considerados menos confiáveis).

O benefício clínico de PANHEMATIN depende de sua administração imediata. Para ataques leves de porfiria (dor leve, sem vômitos, sem paralisia, sem hiponatremia, sem convulsões), recomenda-se terapia com glicose enquanto se aguarda o tratamento com hemina ou se a hemina estiver indisponível. Para ataques moderados a graves é recomendado tratamento imediato com hemina. Os sintomas de ataques graves são dor forte ou prolongada, vômito persistente, hiponatremia, convulsão, psicose e neuropatia. Além do tratamento com PANHEMATIN, outras medidas necessárias devem ser consideradas, como a eliminação dos fatores desencadeantes.

A dose de PANHEMATIN é de 1 a 4 mg/kg/dia de hemina de 3 a 14 dias com base nos sinais clínicos. A dose padrão na prática clínica é de 3 a 4 mg/kg/dia. Em casos mais graves essa dose pode ser repetida, após 12 horas de intervalo. Não exceder 6 mg/kg de hemina em um período de 24 horas. Após a reconstituição, cada mL de PANHEMATIN contém o equivalente a aproximadamente 7 mg de hemina. (Abaixo, tabela de cálculo de posologia).

Tabela de Cálculo de Posologia
1 mg de hemina equivalente = 0,14 mL PANHEMATIN
2 mg de hemina equivalente = 0,28 mL PANHEMATIN
3 mg de hemina equivalente = 0,42 mL PANHEMATIN
4 mg de hemina equivalente = 0,56 mL PANHEMATIN

Monitore as concentrações urinárias dos seguintes compostos durante a terapia com PANHEMATIN. A eficácia é demonstrada pela redução de um ou mais dos seguintes compostos.

ALA - ácido δ -aminolevulínico

PBG - porfobilinogênio

Uroporfirina

Coproporfirina

Preparo e Administração

PANHEMATIN não contém conservantes e sofre rápida decomposição química em solução, por isso deve ser reconstituído imediatamente antes do uso.

Reconstitua PANHEMATIN de forma asséptica pela adição de 48 mL de água para injetáveis, ao frasco-ampola dispensador. Agite bem o frasco-ampola por um período de 2 a 3 minutos a fim de facilitar a dissolução.

PANHEMATIN pode ser administrado diretamente do frasco-ampola. Após a primeira retirada do frasco-ampola, descarte qualquer solução remanescente.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e alterações na cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Como PANHEMATIN reconstituído não é transparente, será difícil visualizar qualquer material particulado não dissolvido na inspeção visual. Portanto, recomenda-se filtração terminal através de um filtro de 0,45 micra ou menor.

Não adicione outra droga ou agente químico a uma mistura líquida de PANHEMATIN.

Infundir a dose durante um período de pelo menos 30 minutos por meio de um cateter separado.

Após a infusão, lave a veia com 100 mL de NaCl 0,9%.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas mais comuns (que ocorrem em >1% dos pacientes) são: cefaleia, pirexia, reações no local da infusão e flebite.

Experiência em Estudos Clínicos

Visto que os estudos clínicos são realizados em condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de uma droga não podem ser comparadas diretamente com as taxas dos estudos clínicos de outra droga, e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A segurança do uso de PANHEMATIN foi avaliada em um estudo de uso compassivo. Um total de 130 pacientes foram tratados com hemina para ataques agudos, profilaxia ou ambos. Destes, 111 pacientes receberam hemina para tratamento de 305 ataques agudos de porfiria e 40 pacientes receberam para profilaxia. A maioria (92%) dos pacientes era caucasiana. A maioria (72%) era do sexo feminino; todos os pacientes adultos tinham média de idade de $\pm$ desvio

padrão (DP) de $40,3 \pm 12,3$ anos. Proporcionalmente mais mulheres (15 de 19) receberam profilaxia ou uma combinação de tratamento agudo e profilaxia (19 de 21). Para o tratamento de ataques agudos, os pacientes receberam 2 a 4 mg/kg/dia de PANHEMATIN por via intravenosa de 1 a 9 doses. Para os pacientes de profilaxia, as doses mais comuns foram infusões semanais ou bissemanais. A Tabela 1 resume as reações adversas que ocorreram em >1% dos pacientes tratados com PANHEMATIN, categorizados por sistema corpóreo e ordem decrescente de frequência.

Tabela 1: Reações adversas em >1% dos pacientes tratados com PANHEMATIN

Classificação Sistema Órgão Termo Preferível	Eventos Adversos N (% do Total de Eventos Adversos)	
Descrição	Total	Possivelmente ou Provavelmente Relacionado ao Tratamento
Infecções e Infestações		
Celulite	3 (1,5%)	2 (1,0%)
Perturbações do Sistema Nervoso		
Cefaleia	18 (9,2%)	5 (2,6%)
Vasculopatias		
Flebite /Flebite no Local da Injeção	7 (3,6%)	6 (3,1%)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea	3 (1,5%)	3 (1,5%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Pirexia	9 (4,6%)	6 (3,1%)
Complicações relacionadas ao cateter	7 (3,6%)	3 (1,5%)

Experiência Pós-Comercialização

As seguintes reações adversas associadas ao uso de PANHEMATIN foram identificadas em estudos clínicos abertos ou em relatos após comercialização. Visto que essas reações foram relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar a frequência dessas reações de forma confiável ou estabelecer uma relação causal com a exposição à droga.

Doenças do sangue e do sistema linfático: trombocitopenia, coagulopatia (incluindo tempo prolongado de protrombina e tempo prolongado de tromboplastina parcial) e hemólise

Doenças do sistema imune: reações de hipersensibilidade, incluindo um relato de reação anafilática relacionada à infusão apresentada como colapso circulatório

Vasculopatias: trombose venosa no local da injeção incluindo algumas que ocorreram em grandes veias como a veia cava

Perturbações gerais e alterações no local de administração: reações no local da infusão (como eritema, dor, sangramento e extravasamento)

Doenças do metabolismo e da nutrição: excesso de ferro e aumento da ferritina sérica

Em casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foi observada insuficiência renal reversível em um caso no qual uma dose excessiva de hemina (12,2 mg/kg) foi administrada em infusão única. O tratamento desse caso consistiu em ácido etacrínico e manitol.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7126.0002

Produzido por:



Indivior Manufacturing LLC.
Raleigh, Estados Unidos da América

Importado e Registrado por:
Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda.
Av. Piraíba, 355, andar 2, sala 6 - Barueri - SP – Brasil
CNPJ 53.056.057/0001-79

® Marca Registrada da Recordati Rare Diseases Inc.



SAC 0800 040 8009
Venda sob prescrição.
Uso restrito a estabelecimentos de saúde.

VPS7

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
17/09/2019	2193789193	10463- Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP2 VPS2	350MG PO LIOF SOL INJ CT FA VC TRANS
28/07/2020	-	10456- Produto biológico- Notificação de alteração de texto de bula- RDC 60/12	28/07/2020	-	10456-Produto biológico- Notificação de alteração de texto de bula- RDC 60/12	28/07/2020	Razão social da empresa fabricante	VP3 VPS3	350MG PO LIOF SOL INJ CT FA VC TRANS
16/12/2020	4451111/20-6	10456- Produto biológico- Notificação de alteração de texto de bula- RDC 60/12	20/10/2020	3637637/20-1	7162 - AFE - alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora - endereço matriz	26/11/2020	Dizeres legais: - alteração do endereço da Recordati Rare Diseases no Brasil. - Frase de alerta no item 9 da bula ao profissional de saúde para adequação a RDC 406/2020.	VP4 VPS4	350MG PO LIOF SOL INJ CT FA VC TRANS
27/04/2021	1612176/21-7	10456- Produto biológico- Notificação de alteração de texto de bula- RDC 60/12	03/11/2020	3863527/20-5	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - ampliação do prazo de validade do produto terminado	12/04/2021	Validade: PANHEMATIN 350 mg tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.	VPS5	350MG PO LIOF SOL INJ CT FA VC TRANS
06/02/2025	0168961/25-3	10456 – PRODUTO	30/12/2024	1772576/24-7	7162 - AFE - alteração -	06/01/2025	Dizeres legais:	VP5/ VPS6	350MG PO LIOF SOL INJ

		BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora - endereço matriz		- Alteração do endereço da Recordati Rare Diseases no Brasil. - Adequação aos novos requerimentos da RDC 47/2009, que foi alterada pela RDC 768/2022, quanto aos Dizeres Legais. Alteração da razão social do fabricante.		CT FA VC TRANS
		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Adequação a RDC 981/2025.	VP6/ VPS7	350MG PO LIOF SOL INJ CT FA VC TRANS