

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Normosang 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Humani hemin 25 mg/ml.
Ena 10-mililitrska ampula vsebuje 250 mg humanega hemina.

Po razredčenju ene 10 mililitrske ampule v 100 ml 0,9-odstotne raztopine NaCl razredčena raztopina vsebuje 2273 mikrogramov humanega hemina na ml.

Pomožne snovi z znanim učinkom: etanol 96 % (1 g/10 ml) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Zdravilo Normosang je temno obarvan koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutnih napadov hepatične porfirije (akutna intermitentna porfirija, porfirija variegata, dedna koproporfirija).

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek je 3 mg/kg enkrat na dan štiri dni, razredčen v 100 ml 0,9-odstotnega natrijevega klorida v stekleni steklenici in infundiran intravensko v najmanj 30 minutah v veliko podlaktno ali centralno veno skozi infuzijski sistem s filtrom.

Odmerek ne sme preseči 250 mg (1 ampula) na dan.

Izjemoma se sme zdravljenje ponoviti pod strogim biokemijskim nadzorom, če je odziv po prvem zdravljenju nezadosten.

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Otroci in mladostniki

Napadi porfirije so pri otrocih redki, a omejene izkušnje s tirozinemijo kažejo, da je varno uporabljati odmerek, ki ne presega 3 mg/kg na dan 4 dni, pri uporabi pa moramo upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri odraslih.

Način uporabe

Infuzije, ki morajo teči vsaj 30 minut, je treba dajati v veliko podlaktno ali centralno veno. Po infuziji je treba veno izprati s 100 ml 0,9-odstotnega NaCl. Priporočajo, naj se vena najprej izpere s 3 do 4 bolusi po 10 ml 0,9-odstotnega NaCl, nato pa se lahko preostanek fiziološke raztopine infundira 10 – 15 minut.

Za navodila za pripravo raztopine glejte poglavje 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Pred začetkom zdravljenja je treba z vrsto kliničnih in bioloških kriterijev potrditi, da gre res za napad hepatične porfirije:
 - rodbinska ali osebna anamneza, ki da misliti na to bolezen,
 - sugestivni klinični znaki, ki dajo misliti na to bolezen,
 - kvantitativno določanje delta-aminolevulinske kisline in porfobilinogena v urinu (ki ima prednost pred klasičnima WATSON-SCHWARZOVIM in HOESCHOVIM testom, za katera menijo, da sta manj zanesljiva).
- Čim prej po začetku napada se začne zdravljenje z zdravilom Normosang, tem učinkovitejše je.
- Kot posledica infuzij zdravila Normosang bolečine v trebuhu in drugi simptomi s strani prebavil na splošno izginejo v 2 – 4 dneh. Na nevrološke komplikacije (paraliza in duševne motnje) zdravljenje manj vpliva.
- Ker so napadi porfirije pogosto povezani z raznimi kardiovaskularnimi in nevrološkimi pojavi, je treba zagotoviti primerno spremljanje.
- Pomembno je tudi posvariti bolnike, da nevarnost napadov zvečajo ali napade sprožijo stradanje ali jemanje nekaterih zdravil (posebno estrogenov, barbituratov in steroidov), ker lahko z večanjem potreb jeter po hemu posredno inducirajo aktivnost sintetaze delta-aminolevulinske kisline.
- Ker je razredčena raztopina hipertonična, jo je dovoljeno dajati samo z zelo počasno intravensko infuzijo. Draženje vene preprečimo tako, da infuzija teče v veliko podlaktno veno ali v centralno veno vsaj 30 minut dolgo.
- Možno je, da po dajanju zdravila Normosang nastane v veni, uporabljeni za infuzijo, venska tromboza. V redkih primerih je opisana tromboza v votlih venah in večjih venah, ki se izlivajo vanje (črevničnih in podključničnih venah). Tveganja tromboze v votlih venah ni mogoče izključiti.
- Po ponavljajočih se infuzijah so poročali o spremembah perifernih ven, kar lahko prepreči uporabo prizadetih ven za nadaljnje infuzije, tako da je treba uporabiti centralni venski kateter. Zato priporočamo spiranje vene po infuziji s 100 ml 0,9-odstotnega NaCl.
- Če je intravenska kanila vstavljena predolgo, lahko zaradi mehanskega draženja in draženja injicirane tekočine pride do žilne poškodbe, kar lahko povzroči ekstravazacijo.
- Pred infundiranjem zdravila NORMOSANG preizkusite kanilo in jo med infundiranjem redno preverjajte.
- Če pride do ekstravazacije, se lahko spremeni barva kože.
- Po ponavljajočih se infuzijah so poročali o zvišanih serumskih koncentracijah feritina. Zato priporočamo redno merjenje serumskega feritina, s čimer spremljamo zaloge železa v telesu. Po potrebi naj se uporabijo še druge preiskovalne metode in terapevtski ukrepi.
- Temna barva zdravila Normosang lahko da plazmi nenavadno barvo.
- Običajni postopki za preprečevanje infekcij, ki bi nastale kot posledica uporabe zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro krvodajalcev, preskušanje posameznih doz darovane krvi na posebne markerje in vključevanje učinkovitih proizvodnih postopkov za odstranitev/inaktivacijo virusov. Ne glede na to pa pri uporabi zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ne moremo v celoti izključiti

možnosti prenosa infekcijskih dejavnikov, vključno z neznanimi ali prihajajočimi virusi in drugimi patogeni.

- Ocenjuje se, da so izvedeni postopki učinkoviti proti virusom z ovojnico kot so HIV, HBV, in HCV.
- Posebej priporočamo, da ob vsakem doziranju zdravila Normosang zabeležite naziv in serijsko številko izdelka in tako ohranite sledljivost med bolnikom in serijo izdelka.
- Zdravilo Normosang vsebuje 1 g etanola (96 %) na 10-mililitrsko ampulo. To utegne škodovati bolnikom z boleznimi jeter, alkoholizmom, epilepsijo, možganskimi poškodbami ali boleznimi, pa tudi nosečnicam in otrokom. Vsebnost etanola v zdravilu Normosang lahko spremeni ali zveča učinek drugih zdravil.
- Zdravilo Normosang se ne sme uporabljati za preventivno zdravljenje, ker so podatki, ki jih imamo na voljo, preveč omejeni in dolgoročna uporaba rednih infuzij prinaša nevarnost preobremenitve z železom (glejte poglavje 4.8. Neželeni učinki).
- Poleg zdravljenja z zdravilom Normosang in drugih potrebnih ukrepov, na primer eliminacija sprožilnih dejavnikov, priporočajo tudi zagotavljanje zadostnega uživanja ogljikovih hidratov.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med zdravljenjem z zdravilom Normosang se zveča encimska aktivnost encimov s P450. Presnova sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo encimi s citokromom P450 (na primer estrogenov, barbituratov in steroidov), se lahko med uporabo zdravila Normosang zveča, zato se lahko zmanjša sistemska izpostavljenost tem zdravilom.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ker ni specifičnih eksperimentalnih in kliničnih podatkov, nevarnosti med nosečnostjo niso opredeljene; vendar doslej niso opazili še nikakršnih posledic pri novorojenčkih, katerih matere so se v nosečnosti zdravile z zdravilom Normosang.

Dojenje

Zdravila Normosang med dojenjem niso proučevali. Ker pa se številne snovi izločajo v materino mleko, je primerno, da smo pri uporabi zdravila Normosang med dojenjem previdni.

Zaradi omejenih podatkov zdravila Normosang med nosečnostjo in dojenjem ne moremo priporočati, razen če je zdravljenje nedvoumno potrebno.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znakov, ki bi kazali, da zdravilo Normosang neugodno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8. Neželeni učinki

Neželene reakcije, o katerih najpogosteje poročajo, so reakcije na mestu infuzije, ki se pojavljajo predvsem takrat, ko se infuzije vstavljajo v premajhne vene (glejte poglavje 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Neželene reakcije, o katerih so poročali, so navedene spodaj po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnosti so definirane takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema

Redko: anafilaktoidna reakcija, preobčutljivost (na primer medikamentozni dermatitis in edem jezika).

Bolezni živčevja

Neznano: glavobol

Žilne bolezni

Zelo pogosto: otežen venski dostop

Neznano: tromboza na mestu injiciranja, venska tromboza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosto: flebitis na mestu infuzije, bolečina na mestu infuzije, oteklina na mestu infuzije

Redko: pireksija

Neznano: eritem na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja, ektravazacija, nekroza na mestu iniciranja

Preiskave

Občasno: zvišan serumski feritin

Neznano: povišanje ravni kreatinina v krvi

O zvišanih serumskih koncentracijah feritina so poročali po več letih zdravljenja s ponavljajočimi se infuzijami, kar utegne kazati na preobremenitev z železom (glejte poglavje 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolezni kože

Neznano: sprememba barve kože

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,

Sektor za farmakovigilanco,

Nacionalni center za farmakovigilanco,

Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana,

Tel: +386 (0)8 2000 500,

Faks: +386 (0)8 2000 510,

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si,

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9. Preveliko odmerjanje

Pri poskusih z zdravilom Normosang na živalih so se akutni toksični učinki po prevelikem odmerjanju kazali na jetrih. Odmerki, desetkrat večji od priporočenega odmerjanja za ljudi, so pri podganah tudi znižali krvni tlak. Veliki odmerki utegnejo povzročiti motnje hemostaze.

Zdravilo Normosang vsebuje 4000 mg propilenglikola na 10-mililitrsko ampulo. Propilenglikol v velikih odmerkih lahko povzroča neželene učinke na centralnem živčevju, acidozo zaradi mlečne kisline, toksične učinke na ledvicah in jetrih, zvečanje osmolarnosti plazme in hemolitične reakcije.

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Normosang. Pri enem bolniku se je na primer pojavilo rahlo bruhanje, bolečina in občutljivost na podlakti (mesto, kjer je prejel infuzijo). Bolnik je okreval brez posebnosti. Pri drugem bolniku, ki je prejel 10 ampul zdravila Normosang (2500 mg humanega hemina) v eni infuziji, se je razvila fulminantna odpoved jeter, drug bolnik s kronično odpovedjo jeter pa je po prejemu 4 ampul zdravila Normosang (1000 mg humanega hemina) zbolel za akutno odpovedjo jeter, zaradi česar je bila potrebna presaditev jeter. En bolnik je prejel 12 ampul zdravila Normosang (3000 mg humanega hemina) v 2

dneh, kar je povzročilo hiperbilirubinemijo, anemijo in generalizirano hemoragično diatezo. Učinki so trajali več dni po uporabi zdravila, a se je bolniku stanje nato izboljšalo brez posledic.

Poročali so tudi, da je velik odmerek hematina (1000 mg), ki je druga oblika hema, pri enem bolniku povzročil prehodno odpoved ledvic.

Parametre strjevanja krvi ter funkcije jeter, ledvic in trebušne slinavke je treba skrbno spremljati, dokler se ne normalizirajo.

Potrebno je tudi kardiovaskularno spremljanje (zaradi možnosti aritmij).

Terapevtski ukrepi

- Potrebne so infuzije albuminov za vezavo prosto krožečega in potencialno reaktivnega hemina.
- Dajanje aktivnega oglja bo omogočilo prekinitev enterohepatične recirkulacije hema.
- Potrebna je hemodializa za odstranitev propilenglikola.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi krvni pripravki, oznaka ATC: B06AB.

Hemov arginat je indiciran pri hepatični porfiriji (intermitentna akutna porfirija, porfirija variegata in dedna koproporfirija). Za te porfirije je značilna encimska blokada v presnovnem zaporedju biosinteze hema, ki povzroči:

- 1) pomanjkanje hema, ki je potreben za sintezo različnih hemoproteinov;
- 2) predvsem kopičenje predstopenj hema pred presnovnim blokom, te pa so neposredno ali posredno toksične za organizem.

Dajanje hemina, ki zmanjša deficit hema, s povratno zvezo zavre aktivnost delta-aminolevulinske sintetaze (ključni encim v sintezi porfirinov), kar zmanjša nastajanje porfirinov in toksičnih predstopenj hema. Tako hem s svojim prispevkom k ponovnemu vzpostavljanju normalnih ravni hemoproteinov in respiratornih pigmentov popravi biološke motnje, ki jih opažamo pri bolnikih s porfirijo. Ker je biološka uporabnost hemovega arginata primerljiva z biološko uporabnostjo methemalbumina, ki je naravna transportna oblika hema, je učinkovit tako med remisijo kot med akutnim napadom. V obeh primerih, še posebej pa med akutnim napadom, bodo infuzije hemina verjetno popravile izločanje delta-aminolevulinske kisline in porfobilinogena, obeh glavnih predstopenj, katerih kopičenje je značilno za to bolezen. To velja tako za akutno intermitentno porfirijo kot za porfirijo variegato.

Za razliko od starejših galenskih preparatov infuzije hemovega arginata pri zdravih prostovoljcih ne povzročajo nikakršnih pomembnejših sprememb parametrov strjevanja in fibrinolize. Izkazalo se je, da vsi ti parametri ostanejo nespremenjeni, z izjemo koncentracij faktorjev IX in X, ki sta se začasno znižali za 10 do 15 %.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski infuziji hemina (3 mg/kg) so pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s porfirijo opazili naslednje farmakokinetične parametre (povprečje $\pm$ SD):

- $C_{(0)}$ 60,0 $\pm$ 17 μ g/ml
- $t_{1/2}$ odstranjevanja iz telesa 10,8 $\pm$ 1,6 ure
- celotni plazemski očistek 3,7 $\pm$ 1,2 ml/min
- volumen porazdelitve 3,4 $\pm$ 0,9 l

Po ponavljajočih se infuzijah se razpolovni čas hema v organizmu podaljša; po 4. infuziji se podaljša na 18,1 ure.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem odmerku, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, mutagenosti in imunogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Zaradi človeškega izvora zdravila Normosang predkliničnih študij z dolgoročnim zdravljenjem ne bi bilo smiselno opravljati, zato kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja niso raziskali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

arginin
96-odstotni etanol,
propilenglikol,
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta

Raztopino je treba uporabiti v 1 uri po razredčenju.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ampulo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml raztopine v ampuli (steklo tipa I) – pakiranje s 4 ampulami.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Priprava raztopine

Zdravilo Normosang, ki je na voljo v ampulah, je treba tik pred uporabo razredčiti v 100 ml 0,9-odstotne raztopine NaCl v stekleni steklenici; potrebno količino zdravila, ki jo izračunamo glede na bolnikovo telesno težo, prenesemo iz ampule v stekleno steklenico. Razredčeno raztopino je treba pripraviti v stekleni steklenici, ker hemin v PVC plastičnem vsebniku nekoliko hitreje razpada kot v steklenem.

Ne pripravite več kot ene ampule na dan.

Raztopino je treba uporabiti v eni uri po razredčenju.

Ker je raztopina zdravila Normosang tudi po razredčenju temno obarvana, je težko s prostim očesom preveriti, da v suspenziji ni delcev. Zato priporočamo uporabo infuzijskega sistema s filtrom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/01129/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.03.2009
Datum zadnjega podaljšanja: 17.6.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.11.2023