

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Normosang 25 mg/ml –infuusiokonsentraatti liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Humaanihemiini 25 mg/ml

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 250 mg humaanihemiiniä.

Laimentamisen jälkeen (10 ml:n ampulli 100 ml:aan 0.9 % NaCl-liuosta) laimennettu liuos sisältää humaanihemiiniä 2273 mikrogrammaa/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: etanoli 96% (1 g / 10 ml) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Normosang on tumma infuusiokonsentraatti liuosta varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuuttien maksaporfyriakohtausten hoito (akuutti intermittoiva porfyria, porfyria variegata, perinnöllinen koproporfyria).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun vuorokausiannos on 3 mg/kg kerran päivässä neljän päivän ajan laimennettuna lasipullossa 100ml:aan 0.9% NaCl-liuosta ja annettuna laskimonsisäisenä infuusiona kyynärvarren suureen laskimoon tai keskuslaskimoon vähintään 30 minuutin ajan suodatinta käyttäen.

Annoksen ei tule ylittää 250 mg (yksi ampulli) päivässä.

Poikkeustapauksissa hoitokuuri voidaan toistaa tarkan biokemiallisen valvonnan alaisena, jos vaste ei ole riittävä ensimmäisen hoitokuurin jälkeen.

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Lapset ja nuoret

Porfyriakohtaukset ovat harvinaisia lapsilla, mutta rajoitettu kokemus tyrosinemian hoidosta viittaa lääkkeen käytön olevan turvallista alle 3 mg/kg vuorokausiannoksella neljän päivän ajan annettuna samoin varotoimenpitein kuin aikuisille.

Antotapa

Infuusiota tulee antaa kyynärvarren suureen laskimoon tai keskuslaskimoon vähintään 30 minuutin ajan. Infuusion jälkeen suoni tulee huuhdella 100 ml 0.9 % NaCl-liuoksella.

On suositeltavaa huuhdella suoni aluksi 3 – 4 bolusinjektiolla (10 ml 0.9 % NaCl- liuosta), minkä jälkeen jäljelle jäävä suolaliuosmäärä voidaan infusoida 10 – 15 minuutissa.

Ks. kohdasta 6.6 liuksen valmistusohjeet.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle taikohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Ennen hoidon aloittamista tulee hepaattinen porfyriakohtaus varmistaa kliinisin ja biologisin kriteerein:
 - viittaus suku- tai henkilökohtaiseen esitietoon
 - viittaus kliinisiin oireisiin
 - kvantitatiivinen virtsan delta-aminolevuliinihappo- ja porfobilinogeenimääritys (pidetään parempana kuin klassisia WATSON-SCHWARZ- tai HOESCH- testejä, joita pidetään vähemmän luotettavina).
- Mitä nopeammin Normosang-hoito aloitetaan kohtauksen alkamisen jälkeen, sen parempi on hoidon teho.
- Normosang infuusion tuloksena vatsakipu ja muut ruuansulatuskanavaoireet häviävät yleensä 2 - 4 päivässä. Hoidon vaikutus neurologisiin komplikaatioihin (halvaus ja psykologiset häiriöt) on vähäisempi.
- Tarkoituksenmukainen seuranta on tarpeen, koska porfyriakohtauksiin liittyvät usein kardiovaskulaarisia ja neurologisia oireita.
- On myös tärkeää varoittaa potilaita riskistä, että kohtaukset saattavat pahentua tai laueta paastoamisen tai tiettyjen lääkkeiden vaikutuksesta (erityisesti estrogeenit, barbituraatit ja steroidit), koska ne lisäävät maksan hemin tarvetta ja voivat välillisesti indusoida delta-aminolevuliinihappo-syntaasin aktiivisuutta.
- Koska laimennettu liuos on hypertoninen, se tulee antaa ainoastaan erittäin hitaana infuusiona laskimoon.
Ärsytyksen välttämiseksi infuusio tulee antaa vähintään 30 minuutin ajan kyynärvarren suureen laskimoon tai keskuslaskimoon.
- Infuusioon käytettyyn laskimoon voi mahdollisesti tulla laskimotromboosi Normosang-valmisteen antamisen jälkeen. Muutamissa tapauksissa on kuvattu ala- tai yläonttolaskimoiden ja niiden tärkeimpien rinnakkaishaarojen (lonkkalaskimon ja solislaskimon) tromboosia. Ala- ja yläonttolaskimoiden tromboosiriskiä ei voida sulkea pois.
- Periferaalisia laskimohäiriöitä on raportoitu toistuvien infuusioiden jälkeen ja ne voivat estää vioittuneiden laskimoiden käytön lisäinfuusioissa ja vaatia keskuslaskimokatettrin käyttöä. Siksi on suositeltavaa huuhdella suoni infuusion jälkeen 100 ml:lla 0.9 % NaCl-liuosta.
- Jos suonensisäinen kanyyli on paikallaan liian pitkään, mekaanisen ärsytyksen ja myös injektionesteen aiheuttaman ärsytyksen vuoksi verisuoni voi vahingoittua, mikä voi johtaa ekstravasatioon.
- Testaa kanyyli ennen Normosang-infusiota ja tarkasta se myös säännöllisesti infuusion aikana.

- Jos ekstravasaatiota ilmenee, siihen voi liittyä ihon värimuutoksia.
- Seerumin ferritiinipitoisuuksien nousuja on raportoitu toistuvien infuusioiden jälkeen. Siksi seerumin ferritiini tulee määrittää säännöllisin väliajoin kehon rautavarastojen seuraamiseksi. Muut tutkimustoimenpiteet ja terapeuttiset määritykset tulee suorittaa tarpeen vaatiessa.
- Normosang-valmisteen tumma väri saattaa värjätä plasman epätavallisen väriseksi.
- Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käytöstä johtuvia infektioita ehkäistään standarditoimenpitein, joihin kuuluvat verenluovuttajien valikointi, yksittäisten luovutusten seulonta infektiospesifisten markkerien osalta sekä tehokkaiden valmistusvaiheiden sisällyttäminen virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Siitä huolimatta infektiota aiheuttavien tekijöiden siirtymistä ei voida täysin poissulkea käytettäessä ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita. Sama pätee myös tuntemattomiin tai uusiin viruksiin ja muihin patogeeneihin.
- Käytettyjen toimenpiteiden katsotaan olevan tehokkaita vaipallisia viruksia, kuten HI-, HB- ja HC– viruksia vastaan.
- Tuotteen nimen ja eränumeron kirjaamista suositellaan voimakkaasti joka kerta, kun Normosangia annetaan potilaalle, jotta potilaan ja tuote-erän välinen linkki voidaan säilyttää.
- 10 ml:n Normosang-ampulli sisältää 1 g etanolia (96-prosenttista). Tällä saattaa olla haitallisia vaikutuksia potilaille, joilla on maksasairaus, alkoholismi, epilepsia, aivovamma tai aivosairaus sekä raskaana oleville naisille ja lapsille. Normosang-valmisteen sisältämä etanoli saattaa muuttaa tai voimistaa muiden lääkkeiden vaikutusta.
- Normosang-valmistetta ei tule käyttää estohoitona, koska saatavilla olevat tiedot ovat liian rajalliset ja säännöllisten infuusioiden pitkäaikainen anto johtaa rautaylikuormituksen riskiin (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).
- Normosang-hoidon ja muiden välttämättömien toimenpiteiden, kuten kohtausta laukaisevien tekijöiden eliminoinnin lisäksi on suositeltavaa varmistaa riittävä hiilihydraattien saanti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

P450 entsyymien entsyymiaktiivisuus lisääntyy Normosang-hoidon aikana. Samanaikaisesti annettujen lääkkeiden, jotka metaboloituvat sytokromi P450 entsyymien kautta (kuten estrogeenit, barbituraatit ja steroidit), metabolia saattaa lisääntyä Normosang-hoidon aikana johtaen alhaisempaan systeemiseen altistukseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tarkkojen kokeellisten ja kliinisten tietojen puuttuessa raskaudenaikaisia riskejä ei ole vielä määritetty. Jälkivaikutuksia ei kuitenkaan ole tähän mennessä havaittu vastasyntyneillä, joiden äitejä on hoidettu raskauden aikana Normosang-valmisteella.

Imetys

Normosangia ei ole tutkittu imetyksen aikana. Varovaisuutta on kuitenkin hyvä noudattaa, kun Normosangia annetaan imetyksen aikana, koska useat aineet erittyvät rintamaitoon.

Tietojen ollessa rajallisia ei Normosangia pitäisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole viitteitä siitä, että Normosang vaikuttaisi haitallisesti kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat infuusiokohdan reaktiot, erityisesti silloin kun infuusio annetaan liian pieniin suoniin (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

Raportoidut haittavaikutukset on esitetty alla systeemisen elinluokan ja yleisyyden perusteella. Yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmän häiriöt

Harvinainen: anafylaksian kaltainen reaktio, yliherkkyys (kuten lääkeainehottuma ja kielen turvotus).

Keskushermoston häiriöt

Tuntematon: päänsärky

Verisuonistohäiriöt

Erittäin yleinen: huono/heikko laskimoyhteys

Tuntematon: injektio kohdan tromboosi, laskimotromboosi

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt

Yleinen: infuusiokohdan laskimotulehdus, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan turvotus

Harvinainen: pyreksia

Tuntematon: injektio kohdan eryteema, injektio kohdan kutina, ekstravasaatio, injektio kohdan kuolio

Tutkimukset

Melko harvinainen: kohonnut seerumin ferritiiniarvo

Tuntematon: kohonnut veren kreatiniinitaso

Kohonneita seerumin ferritiinipitoisuuksia on raportoitu useiden hoitovuosien jälkeen toistuvilla annoksilla, mikä voi viitata rautaylikuormituksen riskiin (ks. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Iho ja ihonalainen kudus

Tuntematon: ihon värimuutokset

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Normosang-valmisteella tehdyissä eläinkokeissa suurilla annoksilla oli akuutteja toksisia vaikutuksia maksaan. Kymmenen kertaa ihmiselle suositeltua suuremmat kokonaisannokset myös alensivat rottien verenpainetta. Suuret annokset saattavat aiheuttaa hemostaasin häiriöitä.

Normosang sisältää propyleeniglykolia 4000 mg (per 10 ml:n ampulli). Propyleeniglykoli voi suurilla annoksilla aiheuttaa keskushermostohaittavaikutuksia, maitohappoasidoosia, munuais- ja maksatoksisuutta, lisätä plasman osmolaarisuutta ja aiheuttaa hemolyyttisiä reaktioita.

Normosang-valmisteen yliannostustapauksia on raportoitu. Esimerkiksi, yhdellä potilaalla oli lievää oksentelua, kipua ja arkuutta kyynärvarressa (pistoskohdassa) ja hän toipui ongelmitta. Toiselle potilaalle, joka sai 10 ampullia Normosang-valmistetta (2500 mg humaanihemiiniä) kertainfuusiona, kehittyi fulminantti maksan vajaatoiminta, ja yksi kroonista maksan vajaatoimintaa sairastava potilas sai 4 ampullia Normosang-valmistetta (1000 mg humaanihemiiniä) ja sairastui akuuttiin maksan vajaatoimintaan, mikä vaati maksansiirron. Yksi potilas sai 12 ampullia Normosang-valmistetta (3000 mg humaanihemiiniä) kahden päivän aikana, mikä johti hyperbilirubinemiaan, anemiaan ja yleistyneeseen verenvuototaipumukseen. Vaikutukset kestivät useita päiviä annon jälkeen, mutta potilas parani ilman jälkiseurauksia.

Ison hematiiniannoksen (1000 mg), toisen hemimuodon, on myös raportoitu aiheuttaneen ohimenevää munuaisten vajaatoimintaa yhdelle potilaalle.

Verenhyötymisparametreja, maksan, munuaisten ja haiman toimintoja tulee seurata huolellisesti, kunnes ne ovat normalisoituneet.

Kardiovaskulaarista toimintaa tulee myös valvoa (rytmihäiriöiden mahdollisuus).

Hoitotoimenpiteet

- Albumiini-infuusiot tulee antaa sitomaan vapaastikiertävä ja mahdollisesti reaktiivinen hemiini
- Aktiivihäilen anto mahdollistaa hemin enterohepaattisen kierron keskeytymisen.
- Hemodialyysi on välttämätön propyleeniglykolin eliminoimiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut verivalmisteet, ATC-koodi: BO6AB

Hemiarginaatti on tarkoitettu maksaporfyrian (intermittoivan akuutin porfyrian, porfyria variegatan ja perinnöllisen koproporfyrian) hoitoon. Näille porfyrian muodoille on ominaista hemin biosynteesireitissä oleva entsyymaattinen katkos, joka johtaa:

- 1) useiden hemoproteiinien synteesille välttämättömän hemin puutteeseen
- 2) elimistölle joko suoraan tai epäsuorasti toksisten hemin välituotteiden kerääntymiseen ennen metabolista katkosta.

Hemiinin anto, parantaen hemin puutetta, estää delta-aminolevuliinihapposyntetaasin (joka on välttämätön entsyymi porfyriinisynteesissä) aktiivisuutta negatiivisen palautteen kautta, jolloin porfyriinin ja hemin toksisten välituotteiden liiallinen muodostuminen vähenee. Täten palauttamalla normaalit hemoproteiinin ja respiratoristen pigmenttien pitoisuudet hemi korjaa porfyriapotilailla havaitut biologiset

häiriöt. Koska hemiarginaatin biologinen hyötyosuus on verrattavissa methemalbumiinin, hemin luonnollisen kuljetusmuodon hyötyosuuteen, on hemiarginaatti tehokas sekä taudin remissio- että akuuttivaiheessa. Molemmissa tapauksissa, erityisesti akuutin kohtauksen aikana, hemiini-infuusiot korjaavat todennäköisesti delta-aminolevuliinihapon ja porfobilinogeenin, kahden pääesiasteen, joiden kerääntyminen on taudille ominaista, erittymistä virtsaan.

Hemiarginaatti on tehokas sekä akuutissa intermittoivassa porfyriassa että porfyria variegatassa.

Toisin kuin vanhemmat galeeniset valmisteet, hemiarginaatti-infuusiot eivät aiheuta merkittäviä muutoksia veren hyytymistä ja fibrinolyysiä ilmaisevissa parametreissa terveillä vapaaehtoisilla. Kaikkien näiden parametrien on osoitettu pysyvän muuttumattomina, lukuun ottamatta hyytymistekijä IX:ää ja X:tä, joiden pitoisuus laski väliaikaisesti 10 - 15 prosenttia.

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimonsisäisen hemiini-infuusion (3 mg/kg) annon jälkeen terveillä vapaaehtoisilla ja porfyriapotilailla havaittiin seuraavia farmakokineettisiä arvoja (keskiarvo \pm SD):

- $C_{(0)}$ 60,0 \pm 17 μ g/ml
- eliminaation puoliintumisaika 10,8 \pm 1,6 tuntia
- plasman kokonaispuhdistuma 3,7 \pm 1,2 ml/min
- jakautumistilavuus 3,4 \pm 0,9 l

Toistuvien hemiini-infuusioiden jälkeen hemin puoliintumisaika elimistössä pitenee: neljännen infuusion jälkeen puoliintumisaika pitenee 18,1 tuntiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, mutageenisuutta ja immunogeenisuutta koskeviin tutkimuksiin perustuvat prekliiniset tiedot eivät viittaa erityisiin vaikutuksiin ihmiselle. Koska Normosang-valmiste on ihmisalkuperäistä, ei pitkäaikaishoidon prekliinisten tutkimusten suorittaminen ole mielekästä, siksi karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksikologisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Arginiini
Etanoli 96 %
Propyleeniglykoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.
Liuos tulee käyttää tunnin kuluessa laimentamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml liuosta ampullissa (lasi, tyyppi I), 4 ampullin pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Liuoksen valmistus

Normosang-ampullin sisältö tulee laimentaa lasipullossa välittömästi ennen käyttöä 100 ml:aan 0.9 % NaCl-liuosta. Tarvittava valmisteen määrä, laskettuna potilaan painon mukaan, siirretään ampullista lasipulloon. Laimentaminen tulee suorittaa lasipullossa johtuen hemiinin hieman nopeammasta hajoamisesta/degradaatiosta PVC muoviasiasta.

Älä valmista enempää kuin yksi ampulli päivässä.

Liuos tulee käyttää tunnin kuluessa laimentamisesta.

Koska Normosang liuos on tummaa myös laimentamisen jälkeen, on suspensiossa mahdollisesti olevia hiukkasia vaikea havaita. Siksi suositellaan käytettävän infuusiovälinettä, jossa on suodatin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21924

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. lokakuuta 2008.

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. joulukuuta 2019.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.11.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Normosang 25 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant hemin 25 mg/ml

En 10 ml ampull innehåller 250 mg humant hemin.

Efter spädning av en 10 ml ampull i 100 ml 0,9 % NaCl-lösning innehåller den spädda lösningen 2 273 mikrogram humant hemin per ml.

Hjälpämne med känd effekt: etanol 96 % (1 g/10 ml) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Normosang är ett mörkfärgat koncentrat till infusionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akuta attacker av hepatisk porfyri (akut intermittent porfyri, porfyri variegata, hereditär koproporfyri).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dygnsdosen är 3 mg/kg en gång om dagen i fyra dagar, utspädd i 100 ml 0,9 % NaCl-lösning i en glasflaska och given som intravenös infusion genom ett filter under minst 30 minuter i en stor ven i underarmen eller central ven.

Dosen ska inte överskrida 250 mg (en ampull) per dag.

I undantagsfall kan behandlingen upprepas under strikt biokemisk kontroll om terapivaret är otillräckligt efter den första behandlingen.

Äldre patienter

Ingen justering av dosen krävs.

Barn och ungdomar

Attacker av porfyri är sällsynta hos barn, men begränsad erfarenhet av behandling av tyrosinemi tyder på att det är riskfritt att använda läkemedlet i en dos om < 3 mg/kg per dag i 4 dagar, administrerad med samma försiktighetsåtgärder som för vuxna.

Administreringsätt

Infusionerna ska administreras i en stor ven i underarmen eller central ven under minst 30 minuter. Efter infusionen ska venen spolas med 100 ml 0,9 % NaCl-lösning.

Det är rekommenderat att först spola venen med 3–4 bolusinjektioner med 10 ml 0,9 % NaCl-lösning, varefter den kvarvarande volymen av koksaltlösning kan infunderas under 10–15 minuter.

Anvisningar om beredning av lösningen finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

- Innan behandlingen påbörjas måste en attack av hepatisk porfyri säkerställas utifrån en rad kliniska och biologiska kriterier:
 - familjebakgrund eller personlig bakgrund som indikerar detta
 - kliniska tecken som indikerar detta
 - kvantitativt fastställande av delta-aminolevulinsyra och porfobilinogen i urin (i stället för de klassiska WATSON-SCHWARZ- och HOESCH-testerna som anses mindre pålitliga).
- Ju tidigare behandlingen med Normosang påbörjas efter att ett anfall har startat, desto bättre blir effekten.
- Normosanginfusioner leder vanligen till att symtom som buksmärta och andra gastrointestinala symtom försvinner inom 2–4 dagar. Neurologiska komplikationer (paralys och psykologiska störningar) påverkas mindre av behandlingen.
- Då porfyriattacker ofta innefattar olika kardiovaskulära och neurologiska symtom ska patienten hållas under observation.
- Det är också viktigt att varna patienter för risken för att anfall kan utlösas eller förvärras av fasta eller användning av vissa läkemedel (i synnerhet östrogener, barbiturater och steroider), eftersom de genom att öka leverns behov av hem indirekt kan inducera delta-aminolevulinsyra-syntasaktiviteten.
- Då den utspädda lösningen är hyperton ska den endast administreras genom mycket långsam intravenös infusion. För att förhindra kärlirritation ska lösningen tillföras under minst 30 minuter i en stor ven i underarmen eller central ven.
- Efter administrering av Normosang kan det potentiellt uppstå en ventrombos i den ven som använts för infusionen. I några fall har trombos i hålvenerna och deras större sidokärl (*vena iliaca* och *vena subclavia*) beskrivits. Risken för trombos i hålvenerna kan inte uteslutas.
- Perifera venösa förändringar har rapporterats efter upprepade infusioner, och de kan förhindra reinfusion i de berörda venerna och kräva användning av en central venkateter. Det är därför rekommenderat att spola venen med 100 ml 0,9 % NaCl-lösning efter infusionen.
- Om den intravenösa kanylen får sitta i alltför länge kan kärlskada uppkomma till följd av mekanisk irritation och även till följd av irritation orsakad av injektionsvätskan, vilket kan leda till extravasering.
- Testa kanylen före infusion med Normosang och kontrollera den också regelbundet under infusionen.
- Missfärgning av huden kan inträffa vid extravasering.
- Ökade koncentrationer av ferritin i serum har rapporterats efter upprepade infusioner. Därför rekommenderas serumferritinmätningar med regelbundna intervaller för att kontrollera kroppens järndepåer. Om nödvändigt ska andra undersökningar och terapeutiska åtgärder vidtas.
- Normosangs mörka färg kan ge plasman en ovanlig färg.

- Standardförsiktighetsåtgärder för att förhindra infektioner som resultat av användningen av medicinska produkter som beretts från humanblod eller -plasma inkluderar val av blodgivare, undersökning av enskilda donationer för specifika infektionsmarkörer samt användning av effektiva tillverkningssteg för inaktivering/borttagning av virus. Trots detta kan risken för överföring av smittsamma ämnen inte helt uteslutas när medicinska produkter som beretts av humanblod eller -plasma administreras. Detta gäller också okända eller nya virus och andra patogener.
- De vidtagna försiktighetsåtgärderna anses effektiva mot virus med hölje såsom HIV, HBV och HCV.
- Det rekommenderas starkt att namn och batchnummer för produkten registreras varje gång som Normosang administreras till en patient; detta för att bibehålla en länk mellan patienten och produktsatsen.
- Normosang innehåller 1 g etanol (96 %) per 10 ml ampull. Detta kan vara skadligt för patienter med leversjukdom, alkoholism, epilepsi, hjärnskada eller hjärnsjukdom såväl som för gravida kvinnor samt barn. Etanolinnehållet i Normosang kan påverka eller öka effekten av andra läkemedel.
- Normosang ska inte användas som förebyggande behandling i och med att de data som finns tillhanda är för begränsade och långvarig administrering av regelbundna infusioner medför risk för järnöverbelastning (se avsnitt 4.8).
- Utöver behandling med Normosang och andra nödvändiga åtgärder, såsom eliminering av anfallsutlösande faktorer, rekommenderas tillräcklig tillförsel av kolhydrater.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Under behandling med Normosang ökar enzymaktiviteten hos P450-enzymerna. Metabolismen av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-zymer (t.ex. östrogener, barbiturater och steroider) kan öka under behandling med Normosang, vilket leder till lägre systemisk exponering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Då det inte finns specifika experimentella och kliniska data har riskerna under graviditet inte ännu fastställts. Hittills har dock inga biverkningar observerats hos nyfödda barn vars mödrar behandlades med Normosang under graviditeten.

Amning

Normosang har inte studerats under amning. Men eftersom flera substanser utsöndras i bröstmjolk är det tillrådligt att vara försiktig vid administrering av Normosang under amning.

Eftersom data är begränsade ska Normosang användas under graviditet och amning endast då det är absolut nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inget som tyder på att Normosang försämrar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner vid infusionsstället, i synnerhet när infusion sker i vener som är för små (se avsnitt 4.4).

Rapporterade biverkningar är beskrivna nedan, enligt organsystem och frekvens. Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Sällsynta: anafylaxiliknande reaktion, överkänslighet (såsom läkemedelsutslag och tungödem).

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: huvudvärk

Blodkärl

Mycket vanliga: dålig venös access

Ingen känd frekvens: trombos vid injektionsstället, ventrombos

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Vanliga: flebit vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället, svullnad vid infusionsstället

Sällsynta: pyrexi

Ingen känd frekvens: erytem vid injektionsstället, pruritus vid injektionsstället, extravasering, nekros vid injektionsstället

Undersökningar

Mindre vanliga: ökad halt av ferritin i serum

Ingen känd frekvens: ökad halt av kreatinin i blodet

Ökade koncentrationer av ferritin i serum har rapporterats efter flera års behandling med upprepade infusioner, vilket kan tyda på risk för järnöverbelastning (se avsnitt 4.4).

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: missfärgning av hud.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I djurförsök med Normosang riktades de akuta toxiska effekterna av höga doser mot levern. Tio gånger högre totala doser än den rekommenderade doseringen för människa sänkte också blodtrycket hos råttor. Höga doser kan orsaka rubbningar i hemostasen.

Normosang innehåller 4 000 mg propylenglykol per ampull med 10 ml. Propylenglykol kan i höga doser orsaka biverkningar i centrala nervsystemet, mjölksyraacidosis, njur- och levertoxicitet, förhöjd plasmaosmolaritet och hemolytiska reaktioner.

Fall av överdosering med Normosang har rapporterats. Till exempel hade en patient lindriga kräkningar, värk och ömhet i underarmen (vid infusionsstället) men återhämtade sig helt. En annan patient, som fick 10 ampuller Normosang (2 500 mg humant hemin) i en enda infusion, utvecklade fulminant leversvikt, och en patient med tidigare konstaterad kronisk leversvikt som fick 4 ampuller Normosang (1 000 mg humant hemin) drabbades av akut leversvikt som krävde levertransplantation. Ytterligare en annan

patient fick 12 ampuller Normosang (3 000 mg humant hemin) under 2 dagar, vilket resulterade i hyperbilirubinemi, anemi och generaliserad hemorragisk diates. Effekterna kvarstod i flera dagar efter administreringen, men patienten tillfrisknade utan några komplikationer.

Dessutom har en hög dos (1 000 mg) av hematin, en annan form av hem, rapporterats orsaka övergående njursvikt hos en patient.

Blodkoagulationsparametrar, lever-, njur- och bukspottkörtelfunktionen ska observeras noggrant tills de har normaliserats.

Den kardiovaskulära funktionen ska också övervakas (risk för arytmier).

Terapeutiska åtgärder

- Albumininfusioner ska ges för att fixera det fritt cirkulerande och potentiellt reaktiva heminet.
- Administrering av aktivt kol gör att hemets enterohepatiska recirkulation kan avbrytas.
- Hemodialys är nödvändig för att eliminera propylenglykol.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hematologiska medel, ATC-kod: BO6AB

Hemarginat är indikerat för hepatisk porfyri (intermittent akut porfyri, porfyri variegata och hereditär koproporfyri). Dessa porfyrier karakteriseras av förekomsten av ett enzymatiskt block i biosyntesvägen för hem, vilket resulterar i:

- 1) underskott av hem som behövs för syntesen av flera hemproteiner
- 2) en anhopning av hemprekursorer, som direkt eller indirekt är toxiska för organismen, före det metabola blocket.

Administreringen av hemin minskar hemunderskottet och undertrycker genom negativ återkoppling delta-aminolevulinsyrasyntasaktiviteten (huvudenzymet i syntesen av porfyrierna), vilket minskar överproduktionen av porfyrier och de toxiska prekursorerna till hemet. Därmed korrigerar hemet de biologiska rubbningarna hos patienter med porfyri, genom att bidra till återetableringen av normala nivåer av hemproteiner och respiratoriska pigment. Då biotillgängligheten av hemarginat är jämförbar med biotillgängligheten av methemalbumin, den naturliga transportformen för hem, är det verksamt både under remission och vid en akut attack. I båda fallen, men särskilt vid en akut attack, korrigerar hemininfusioner sannolikt urinutsöndringen av delta-aminolevulinsyra och porfobilinogen, de två huvudprekursorerna vars anhopning är karakteristisk för sjukdomen.

Hemarginat är effektivt både vid akut intermittent porfyri och porfyri variegata.

Till skillnad från äldre galeniska preparat orsakar hemarginatinfusioner inga signifikanta förändringar i koagulations- och fibrinolysparametrarna hos friska frivilliga. Det har visat sig att alla dessa parametrar förblir oförändrade, med undantag för koncentrationerna av koagulationsfaktorerna IX och X, som sjönk tillfälligt med 10–15 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en intravenös infusion av hemin (3 mg/kg) observerades följande farmakokinetiska parametrar (medelvärde + SD [standardavvikelse]) hos friska frivilliga och patienter med porfyri:

- $C_{(0)}$ 60,0 ± 17 µg/ml
- $t_{1/2}$ av elimineringen 10,8 ± 1,6 timmar
- total plasmaclearance 3,7 ± 1,2 ml/min
- distributionsvolym 3,4 ± 0,9 l

Efter upprepade infusioner ökar hemets halveringstid i organismen: efter den 4:e infusionen ökar den till

18,1 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data från studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enkeldos, allmäntoxicitet, mutagenicitet och immunogenicitet visade inte några särskilda effekter för människa. På grund av Normosangs humana ursprung är prekliniska studier med långtidsbehandling inte meningsfulla att utföra, och därför har karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet inte undersökts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Arginin
Etanol 96 %
Propylenglykol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Lösningen ska användas inom en timme efter spädning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Förvara ampullen i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml lösning i ampull (glas, typ I) – förpackning med 4 ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av lösningen

Innehållet i en Normosang-ampull ska spädas i 100 ml 0,9 % NaCl-lösning i en glasflaska omedelbart före administrering. Den produktmängd som krävs, beräknad utifrån patientens vikt, överförs från ampullen till glasflaskan. Spädningen ska utföras i en glasflaska eftersom en lite snabbare nedbrytning av hemin sker i behållare av PVC-plast.

Bered inte mer än en ampull per dag.

Lösningen ska användas inom en timme efter spädning.

Då Normosanglösningen är mörkfärgad också efter spädning är det svårt att upptäcka eventuella partiklar i suspensionen. Därför rekommenderas användning av ett infusionsset med filter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21924

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6 oktober 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 12 december 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.11.2023