

**VALMISTEYHTEENVETO,  
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 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 0.9 % NaCl-liuoksella.

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

Ks. kohdasta 6.6 liuoksen valmistusohjeet.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Ennen hoidon aloittamista tulee hepaattinen porfyriakohtaus varmistaa klinisin ja biologisin kriteerein:
  - viittaus suku- tai henkilökohtaiseen esitietoon
  - viittaus klinisiin 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 keskuslaskimokatetrin 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-infuusiota 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 infektioita 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 lääkeaineihottuma ja kielen turvotus).

##### **Keskushermoston häiriöt**

*Tuntematon:* päänsärky

##### **Verisuonistohäiriöt**

*Erittäin yleinen:* huono/heikko laskimoyhteys

*Tuntematon:* injektiokohdan tromboosi, laskimotromboosi

##### **Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt**

*Yleinen:* infuusiokohdan laskimotulehdus, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan turvotus

*Harvinainen:* pyreksia

*Tuntematon:* injektiokohdan eryteema, injektiokohdan kutina, ekstravasaatio, injektiokohdan 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](http://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.

Verenhyttymisparametreja, 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 vapaasti kiertävä ja mahdollisesti reaktiivinen hemiini
- Aktiivihilen 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 entsymaattinen 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 fibrinolyysia 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):

- $C_{(0)}$   $60,0 \pm 17$   $\mu\text{g/ml}$
- 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 mielekäästä, 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

2 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 hemiinien hieman nopeammasta hajoamisesta/degradaatiosta PVC muoviastiassa.

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 infusiovälinettä, 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: 5. toukokuuta 2014

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.04.2019