

PRODUKTRESUMÉ

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 2273 mikrogram per ml humant hemin.

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.

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 administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 3 mg/kg en gång om dagen i fyra dagar, utspädd i 100 ml 0,9 % natriumklorid i en glasflaska och givet som intravenös infusion under minst 30 minuter i en stor ven i underarmen eller central ven med ett inline-filter.

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

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

Äldre patienter

Ingen justering av doseringen krävs.

Barn och ungdomar

Attacker av porfyri är sällsynta hos barn men begränsad erfarenhet vid tyrosinemi tyder på att det är riskfritt att använda en dos på högst 3 mg/kg dagligen i fyra dagar som administreras med samma försiktighetsåtgärder som för vuxna.

Administreringssätt

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

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering 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.
- Normosang-infusioner leder vanligen till att symptom som magsmärtor och andra gastrointestinala symptom försvinner inom 2-4 dagar. Neurologiska komplikationer (paralys och psykologiska störningar) påverkas mindre av behandlingen.
- Då porfyriattacker ofta innefattar olika kardiovaskulära och neurologiska symptom ska patienten hållas under observation.
- Det är också viktigt att varna patienter om risken för att anfall kan utlösas eller förvärras av fasta eller intag av vissa läkemedel (i synnerhet östrogener, barbiturater och steroider), eftersom de genom att öka leverns behov av hem indirekt kan inducera delta aminolevulinsyrasyntasaktiviteten.
- 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.
- Det kan potentiellt uppstå ventrombos i den ven som används för infusion efter administrering av Normosang. Det finns några fall med beskrivning av trombos vid hålvenerna och deras större sidokärl (höft- och nyckelbensvenerna). Risken för trombos vid hålvenerna kan inte uteslutas.
- Perifera venösa förändringar efter upprepade infusioner har rapporterats, vilket förhindrar reinfusion av den berörda venen och kräver att man använder en central venkateter. Det är därför rekommenderat att spola venen med 100 ml 0,9 % NaCl efter infusionen.
- Om den intravenösa kanylen får sitta i länge kan kärlskada inträffa vilket kan leda till extravasering på grund av mekanisk irritation och även på grund av irritation från injektionsvätskan.
- 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 så är nödvändigt bör andra undersökningar och terapeutiska åtgärder vidtas.
- Normosangs mörka färg kan ge plasman en ovanlig färg.

- När läkemedel administreras som framställts från humant blod eller human plasma, kan man inte helt bortse från risken för överföring av smittoämnen, vilket även innefattar hittills okända sådana.
- Standardförsiktighetsåtgärder för att förhindra infektioner som resultat av användningen av medicinska produkter som beretts från humanblod eller -plasma inkluderar val av givare, undersökning av enskilda donationer för specifika markörer av infektioner och 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 för att bibehålla en länk mellan patienten och produktsatsen.
- Normosang innehåller 1 g etanol (96 %) per 10 ml-ampull. Detta kan vara skadligt för de som lider av leverskada, alkoholism, epilepsi, hjärnskada eller hjärnsjukdom såväl som för gravida kvinnor och barn. Etanolinnehållet i Normosang kan ändra eller öka effekten av andra mediciner.
- Normosang skall 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 Biverkningar).
- Utöver behandling med Normosang och andra nödvändiga försiktighetsåtgärder såsom eliminering av utlösningss 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 hos samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-enzym (t.ex. östrogener, barbiturater och steroider) kan öka under administrering av Normosang, vilket leder till lägre systemisk exponering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Då det inte finns specifika experimentella och kliniska data, är inte riskerna under graviditet fastställda. Hittills har 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 bröstmjölken, är det tillrådligt att vara försiktig vid administrering av Normosang under amning.

Under graviditet och amning ska Normosang endast ordineras när 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 lokaliserade till infusionsstället, i synnerhet då infusion sker i vener som är för små (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Rapporterade biverkningar är beskrivna nedan, i organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som: 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

Sällsynt: anafylaktisk reaktion, överkänslighet (såsom dermatit och tungödem).

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: huvudvärk

Blodkär

Mycket vanlig: dålig venös access

Ingen känd frekvens: trombos vid injektionsstället, ventrombos

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanlig: smärta, svullnad och flebit vid infusionsstället

Sällsynt: feber

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

Undersökningar

Mindre vanlig: ökad halt av ferritin i serum

Ingen känd frekvens: ökad halt av kreatinin i blod

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

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

Överdoser med Normosang har rapporterats. Till exempel hade en patient lätta 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) fick akut leversvikt med levertransplantation som följd. 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. Patienten tillfrisknade utan några komplikationer.

Dessutom har en hög dos (1000 mg) av hematin, en annan form av hem, orsakat övergående njursvikt hos en patient.

Blodkoaguleringsparametrar, lever-, njur- och bukspottkörtelfunktion ska observeras noggrant tills de normaliseras.

Kardiovaskulär övervakning bör också utföras (risk för arytmi).

Terapeutiska åtgärder

- Albumininfusion 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: andra hematologiska ämnen, ATC-kod: BO6AB.

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

- 1) underskott av hem som behövs för syntesen av olika hemoproteiner.
- 2) huvudsakligen av en anhopning framför det metaboliska blocket av hemprekursorer som är direkt eller indirekt toxiska för organismen.

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

Till skillnad mot äldre galeniska preparat, orsakar inte hemarginatinfusioner några signifikanta förändringar i koagulations- och fibrinolysparametrarna hos friska försökspersoner. Det har visat sig att alla dessa parametrar förblir oförändrade med undantag för koncentrationerna av faktorerna IX och X, som sjönk tillfälligt med 10 till 15 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en intravenös infusion av hemin (3 mg/kg) är de observerade farmakokinetiska parametrarna (medelvärde + SD (standardavvikelse)) hos friska försökspersoner och patienter med porfyri enligt följande:

$C_{(0)}$,.....	60,0 + 17 mikrog/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. Det stiger till 18,1 timmar efter den 4:e infusionen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data anger inga särskilda effekter för människor avseende studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enkel dos, toxicitet vid upprepad dos, mutagenicitet och immungenicitet. På grund av Normosangs humana ursprung är inte icke-kliniska studier med långtidsbehandling meningsfulla att utföra och därför har karcinogen potential 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) – ask med 4 st.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av lösningen

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

Bered inte mer än en ampull per dag.

Lösningen ska användas inom en timme efter spädning.

Då Normosang-lösningen är mörkfärgad är det svårt att visuellt verifiera att det inte finns partiklar i suspensionen. Man bör därför använda ett infusionsset med ett filter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15349

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1999-07-16
Datum för den senaste förnyelsen: 2014-05-05/2029-12-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-14