

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Normosang 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lidský hemin..... 25 mg/ml.

Jedna ampulka o objemu 10 ml obsahuje 250 mg lidského heminu.

Po naředění jedné 10ml ampulky ve 100 ml 0,9% roztoku NaCl obsahuje naředěný roztok 2273 mikrogramů lidského heminu na jeden ml.

Pomocná látka se známým účinkem: ethanol 96 % (1 g/10 ml) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Normosang je tmavě zbarvený koncentrát pro infuzní roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba akutních záchvatů jaterní porfyrie (akutní intermitentní porfyrie, porphyria variegata, hereditární koproporfyrie).

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená denní dávka je 3 mg/kg jednou denně po dobu čtyř dnů, naředěná ve 100 ml 0,9% chloridu sodného ve skleněné láhvi a podávána intravenózní infuzí po dobu alespoň 30 minut do velké předloketní nebo centrální žíly s použitím vloženého filtru.

Dávka nemá překročit 250 mg (1 ampulka) denně.

Výjimečně může být léčebná kúra za přísného biochemického dozoru opakována, pokud je na první léčebnou kúru nedostatečná reakce.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky.

Děti a dospívající

Záchvaty porfyrie jsou u dětí vzácné, ale omezené zkušenosti s tyrosinemií svědčí pro to, že je bezpečné použít dávku nepřesahující 3 mg/kg denně po dobu 4 dnů, podávanou za stejných bezpečnostních opatření jako u dospělých pacientů.

Způsob podání

Infuze je nutné podávat do velké předloketní nebo centrální žíly po dobu alespoň 30 minut. Po infuzi je třeba žílu propláchnout 100 ml 0,9% NaCl. Doporučuje se nejprve vypláchnout žílu 3 až 4 bolusovými injekcemi

10 ml 0,9% NaCl, po kterých může být zbývající objem fyziologického roztoku infundován po dobu 10 - 15 minut.

Návod na přípravu roztoku je uveden v bodě 6.6.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

- Před zahájením léčby je nutné potvrdit záchvat jaterní porfyrie řadou klinických a biologických kritérií:
 - přesvědčivá rodinná nebo osobní anamnéza,
 - přesvědčivé klinické známky,
 - kvantitativní stanovení kyseliny delta-aminolevulové a porfobilinogenu v moči (přednostně oproti klasickým testům podle WATSONA-SCHWARZE nebo HOESCHA, které jsou považovány za méně spolehlivé).
- Čím dříve po začátku záchvatu se zahájí léčba přípravkem Normosang, tím vyšší je její účinnost.
- Výsledkem podávání infuzí přípravku Normosang je to, že bolesti břicha a další gastrointestinální příznaky obvykle během 2-4 dnů vymizí. Neurologické komplikace (paralýza a psychické poruchy) jsou léčbou ovlivněny méně.
- Protože porfyrické záchvaty jsou často spojeny s různými kardiovaskulárními a neurologickými manifestacemi, je třeba zajistit vhodné sledování pacienta.
- Je také důležité varovat pacienty před rizikem, že záchvaty jsou zhoršovány či vyvolávány hladověním nebo užíváním určitých léčivých přípravků (zejména estrogenů, barbiturátů a steroidů), protože tyto přípravky jsou schopny nepřímo indukovat aktivitu syntetázy kyseliny delta-aminolevulové prostřednictvím zvýšených požadavků jater na hem.
- Protože naředěný roztok je hypertonický, musí být podáván pouze velmi pomalou intravenózní infuzí. Aby se zabránilo podráždění žíly, je nutné podávat infuzi po dobu alespoň 30 minut do velké žíly na předloktí nebo do centrální žíly.
- Po podání přípravku Normosang může v žíle použité pro infuzi dojít k žilní trombóze. Několik případů popisuje trombózu dutých žil a jejich hlavních přítoků (kyčelních a podklíčkových žil). Riziko trombózy dutých žil nelze vyloučit.
- Po opakovaných infuzích byly hlášeny změny periferních žil, které mohou zabránit použití postižených žil pro podávání dalších infuzí, což vyžaduje použití centrální žilní linky. Proto se doporučuje po infuzi propláchnout žílu 100 ml 0,9% NaCl.
- Pokud bude intravenózní kanyla zavedena příliš dlouho, mechanické dráždění a rovněž iritace injekční tekutinou mohou způsobit vaskulární poškození, které může vést k extravazaci.
- Před infuzí přípravku Normosang kanylu vyzkoušejte a během infuze ji pravidelně kontrolujte.
- V případě extravazace může dojít ke kožní diskoloraci.
- Po opakovaných infuzích byly hlášeny zvýšené koncentrace sérového feritinu. Proto se doporučuje, aby byl sérový feritin měřen v pravidelných intervalech pro monitorování zásob železa v organismu. Pokud je to zapotřebí, je nutné provést další vyšetřovací metody a učinit terapeutická opatření.
- Tmavá barva přípravku Normosang může dát plazmě neobvyklé zbarvení.

- Mezi standardní opatření k předcházení infekcí z léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy patří selekce dárců, vyšetření darovaných krevních dávek na specifické markery infekcí a účinné kroky k inaktivaci a odstranění virů při výrobě. Navzdory tomu nelze při podávání léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy přenos infekčních zárodků zcela vyloučit. To také platí pro neznámé nebo nově vznikající viry a jiné patogeny.
- Uvedená opatření jsou považována za účinná k prevenci obalených virů, například HIV, HBV a HCV.
- Důrazně doporučujeme při každém podání přípravku Normosang pacientovi zaznamenat název a č. šarže výrobku, aby tak bylo možno dohledat, jaká šarže byla komu podána.
- Normosang obsahuje 1 g ethanolu (96 %) na 10ml ampulku. To může být škodlivé pro pacienty trpící onemocněním jater, alkoholismem, epilepsií, poškozením nebo onemocněním mozku, a také pro těhotné ženy a pro děti. Obsah ethanolu v přípravku Normosang může modifikovat nebo zvýšit účinek dalších léčiv.
- Normosang nemá být použit jako preventivní léčba, protože dostupné údaje jsou příliš omezené a dlouhodobé podávání pravidelných infuzí nese riziko přetížení železem (viz bod 4.8. Nežádoucí účinky).
- Jako doplněk léčby přípravkem Normosang a jiných nezbytných opatření, jako je eliminace vyvolávacích faktorů, se doporučuje zajistit dostatečný přísun sacharidů.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Během léčby přípravkem Normosang se zvyšuje enzymová aktivita enzymů P450. Metabolismus současně podávaných léků, které jsou metabolizovány cytochromovými enzymy P450 (jako například estrogeny, barbituráty a steroidy), se může během podávání přípravku Normosang zvýšit, což vede k nižší systémové expozici.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Specifické experimentální a klinické údaje nejsou dispozici, a proto rizika během těhotenství nejsou definována; nicméně doposud nebyly pozorovány u novorozenců, jejichž matky byly léčeny přípravkem Normosang během těhotenství, žádné následky.

Kojení

Účinky přípravku Normosang nebyly ověřovány během kojení. Ale protože je do mateřského mléka vylučováno mnoho látek, je při podávání přípravku Normosang během kojení vhodné dodržovat opatrnost.

Pro omezené údaje není možné doporučit podávání přípravku Normosang během těhotenství a kojení, pokud to není nezbytně nutné.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistuje žádný důkaz, který svědčí pro to, že Normosang nepříznivě ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou reakce v místě infuze, které se objevují zejména tehdy, jestliže se infuze podává do žil, které jsou příliš malé (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$) časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaktoidní reakce, přecitlivělost (jako například poléková dermatitida a edém jazyka).

Poruchy nervového systému

Není známo: bolesti hlavy

Cévní poruchy

Velmi časté: špatný žilní přístup

Není známo: trombóza v místě vpichu, žilní trombóza

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: flebitida v místě infuze, bolest v místě infuze, otok v místě infuze

Vzácné: pyrexie

Není známo: erytém v místě vpichu, pruritus v místě vpichu, extravazace, nekróza v místě vpichu

Vyšetření

Méně časté: zvýšená hladina sérového feritinu

Není známo: zvýšená hladina kreatininu v krvi

Po několika letech léčby opakovanými infuzemi byly hlášeny zvýšené koncentrace sérového feritinu, což může ukazovat na přetížení železem (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Není známo: kožní diskolorace

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9. Předávkování

V pokusech na zvířatech s přípravkem Normosang byly akutní toxické účinky po podávání vysokých dávek naměřeny proti játrům. Celkové dávky desetkrát vyšší než dávky doporučené pro podávání u člověka také snížily krevní tlak laboratorních potkanů. Vysoké dávky mohou způsobit poruchy hemostázy.

Normosang obsahuje 4000 mg propylenglykolu na ampulku o objemu 10 ml. Propylenglykol ve vysokých dávkách může vyvolat nežádoucí účinky na centrální nervový systém, laktátovou acidózu, renální a hepatální toxicitu, zvýšení osmolarity plazmy a hemolytické reakce.

Byly hlášeny případy předávkování přípravkem Normosang. Například jeden pacient zaznamenal slabé zvracení, bolest a citlivost předloktí (na místě infuze) a jeho uzdravování probíhalo bez komplikací. Jiný pacient, kterému bylo podáno 10 ampulek přípravku Normosang (2500 mg lidského heminu) v jediné infuzi, zaznamenal fulminantní selhání jater, u dalšího pacienta s dřívějšími záznamy chronického selhání jater, kterému byly podány 4 ampulky přípravku Normosang (1000 mg lidského heminu) nastalo akutní selhání jater s nutnou transplantací jater. Jeden pacient dostával 12 ampulek přípravku Normosang (3000 mg lidského heminu) během dvou dnů, což mělo za následek hyperbilirubinemii, anemii a generalizovanou hemoragickou diatézu. Účinky přetrvávaly několik dnů po podávání, ale pacient se poté zotavil bez následků.

Bylo také hlášeno, že vysoká dávka (1000 mg) hematinu, jiné formy hemu, vyvolala u jednoho pacienta přechodné renální selhání.

Je nutné pečlivě monitorovat parametry krevní koagulace, hepatální, renální a pankreatické funkce až do jejich normalizace.

Je třeba také provádět kardiiovaskulární monitorování (možnost arytmií).

Léčebná opatření

- Pro vazbu volně cirkulujícího a potenciálně reaktivního heminu se mají podávat infuze albuminu.
- Podávání aktivního uhlí umožní přerušit enterohepatální oběh hemu.
- Pro eliminaci propylenglykolu je nutná hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiné hematologické přípravky, ATC kód: BO6AB.

Hem-arginát je indikován u jaterních porfyrií (akutní intermitentní porfyrie, porphyria variegata a hereditární koproporfyrie). Tyto porfyrie jsou charakterizovány výskytem enzymatického bloku v dráze biosyntézy hemu, což má za následek:

- 1) deficit hemu nezbytného pro syntézu různých hemoproteinů.
- 2) hlavně akumulaci prekurzorů hemu před metabolickým blokem, tyto prekurzory jsou pro organismus přímo nebo nepřímo toxické.

Podávání heminu snížením deficitu hemu potlačuje zpětnou vazbou aktivitu syntetázy delta-aminolevulové kyseliny (klíčového enzymu v syntéze porfyrinů), což snižuje produkci porfyrinů a toxických prekurzorů hemu. Proto tedy přispívá k znovunastolení normálních hladin hemoproteinů a respiračních pigmentů koriguje hem biologické poruchy pozorované u pacientů s porfyrií. Protože biologická dostupnost hem-arginátu je srovnatelná s dostupností methemalbuminu, přirozené formy transportu hemu, je toto účinné jak během remise, tak během akutního záchvatu. V obou případech, ale obzvláště během akutního záchvatu, je pravděpodobné, že infuze heminu upraví močové vylučování kyseliny delta-aminolevulové a porfobilinogenu, dvou hlavních prekurzorů, jejichž akumulace je charakteristickým rysem onemocnění. Toto platí jak pro akutní intermitentní porfyrii tak pro porphyria variegata.

Na rozdíl od starších galenických přípravků infuze hem-arginátu nevyvolávají u zdravých dobrovolníků žádné závažné změny v parametrech koagulace a fibrinolýzy. Bylo prokázáno, že všechny tyto parametry zůstávají nezměněné s výjimkou koncentrací faktorů IX a X, které dočasně poklesly o 10 až 15 %.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózní infuzi heminu (3 mg/kg) byly farmakokinetické parametry (průměr ± SD) pozorované u zdravých dobrovolníků a pacientů s porfyrií následující:

- | | |
|---|------------------|
| - $C_{(0)}$ | 60,0 ± 17 µg/ml |
| - Eliminační poločas ($t_{1/2}$)..... | 10,8 ± 1,6 hodin |
| - Celková plazmatická clearance..... | 3,7 ± 1,2 ml/min |
| - Distribuční objem..... | 3,4 ± 0,9 l |

Po opakovaných infuzích se poločas hemu v organismu zvyšuje; po 4. infuzi se prodlouží na 18,1 hodiny.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání, mutagenity a imunogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Protože přípravek Normosang je lidského původu, nemá smysl provádět neklinické studie s dlouhodobou léčbou, proto tedy kancerogenní potenciál a reprodukční toxicita nebyly zkoumány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Arginin,
ethanol 96%,
propylenglykol,
voda na injekci.

6.2. Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.
Po naředění roztok použijte do 1 hodiny.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
Uchovávejte ampulku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

10 ml roztoku v ampulce (skleněná, typ I) – balení po 4 ks.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Příprava roztoku

Normosang, poskytovaný v ampulkách, se má naředit bezprostředně před podáváním ve 100 ml 0,9% roztoku NaCl ve skleněné láhvi; požadované množství přípravku, vypočtené podle hmotnosti pacienta, je přeneseno z ampulky do skleněné láhve. Ředění se má připravit ve skleněné láhvi, protože v plastové nádobě z PVC je degradace heminu poněkud rychlejší.

Nepřipravujte více než jednu ampulku denně.

Roztok má být použit během jedné hodiny po naředění.

Protože roztok přípravku Normosang je tmavě zbarvený dokonce i po naředění, je obtížné vizuálně ověřit nepřítomnost částic v suspenzi. Doporučuje se proto používat infuzní soupravu s filtrem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

80/271/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 07. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 12. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 11. 2023