

1. LEGEMIDLETS NAVN

Normosang 25 mg/ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Humant hemin25 mg/ml.

En ampulle på 10 ml inneholder 250 mg humant hemin.

Etter fortynning av en 10 ml ampulle i 100 ml 0,9 % NaCl-oppløsning, inneholder den fortynnete oppløsningen 2273 mikrogram humant hemin per ml.

Hjelpestoff med kjent effekt: etanol 96 % (1 g / 10 ml) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Normosang er et mørkfarget konsentrat til infusjonsvæske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av akutte anfall av leverporfyri (akutt intermitterende porfyri, porphyria variegata, arvelig koproporfyri).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt døgndose er 3 mg/kg én gang daglig i fire dager, fortynnet i 100 ml 0,9 % natriumklorid i en glassflaske og infundert intravenøst over minst 30 minutter i en stor underarms- eller sentralvene ved bruk av slangefilter.

Dosen bør ikke overskride 250 mg (1 ampulle) per døgn.

Unntaksvis kan behandlingskuren gjentas under tett biokjemisk overvåking, ved utilstrekkelig respons etter første behandlingskur.

Eldre pasienter

Dosejustering er ikke nødvendig.

Barn og ungdom

Porfyrianfall er sjelden hos barn, men begrenset erfaring ved tyrosinemi indikerer at det er trygt å bruke en dose på maksimalt 3 mg/kg daglig i 4 dager, gitt med samme forholdsregler som hos voksne.

Administrasjonsmåte

Infusjonene bør gis i en stor underarms- eller sentralvene over en periode på minst 30 minutter. Etter infusjonen bør venen skylles med 100 ml 0,9 % NaCl. Det anbefales å skylle venen først med 3 til 4 bolusinjeksjoner på 10 ml 0,9 % NaCl, hvorpå resterende volum av saltvann kan infunderes over 10 - 15 minutter.

For instruksjoner vedrørende tilberedning av oppløsningen se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Før behandling startes, er det nødvendig å bekrefte et anfall av leverporfyri ved en rekke kliniske og biologiske kriterier:
 - familie- eller egen anamnese
 - kliniske tegn
 - kvantitativ bestemmelse av deltaaminolevulinsyre og porfobilinogen i urin (fremfor klassiske Watson-Schwarz- eller Hoesch-tester, som anses å være mindre pålitelige)
- Jo raskere Normosangbehandling startes etter anfallsstart, desto større er effekten.
- Normosanginfusjoner medfører at abdominalsmerter og andre gastrointestinale symptomer vanligvis forsvinner innen 2 - 4 dager. Nevrologiske komplikasjoner (paralyse og psykologiske lidelser) påvirkes i mindre grad av behandlingen.
- Da porfyrianfall ofte er forbundet med forskjellige kardiovaskulære og nevrologiske manifestasjoner, bør egnet overvåking sikres.
- Det er også viktig å advare pasienter om faren for at anfall forverres eller utløses av faste eller bruk av visse legemidler (spesielt østrogener, barbiturater og steroider), da de ved å øke leverens hembehov indirekte kan indusere deltaaminolevulinsyresyntaseaktivitet.
- Da den fortynnede oppløsningen er hypertont, bør den kun gis ved svært langsom intravenøs infusjon. For å hindre veneirritasjon bør infusjonen gis over minst 30 minutter i en stor underarmsvene eller i en sentralvene.
- Venetrombose i venen som brukes til infusjon vil kunne oppstå etter administrasjon av Normosang. Det er noen få tilfeller som beskriver trombose i hulvenene og deres viktigste tilførselsårer (bekken- og kragebens vener). Risikoen for trombose i hulvenene kan ikke utelukkes.
- Perifere veneforandringer er rapportert etter gjentatte infusjoner og kan hindre bruk av affiserte vener ved senere infusjoner, og nødvendiggjøre bruk av et sentralvenekateter. Det anbefales derfor å skylle venen med 100 ml 0,9 % NaCl etter infusjon.
- Dersom den intravenøse kanylen sitter på plass for lenge kan dette føre til karskader, som igjen kan føre til ekstravasasjon, på grunn av mekanisk irritasjon og også på grunn av irritasjon av injeksjonsvæsken.
- Kanylen skal testes før Normosang infunderes og skal også kontrolleres jevnlig under infusjonen.
- Misfarging av huden kan forekomme ved ekstravasasjon.
- Økte konsentrasjoner av serumferritin er rapportert etter gjentatte infusjoner. Det anbefales derfor at serumferritin måles regelmessig for å sjekke kroppens jernlagre. Ved behov bør andre undersøkelsesmetoder og terapeutiske tiltak anvendes.
- Normosangs mørke farge kan gi plasma en uvanlig farge.
- Standardtiltak til forebygging av infeksjoner som følge av bruk av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma, omfatter donorutvalg, kontroll av individuelle donasjoner for

spesifikke infeksjonsmarkører og innføring av effektive produksjonstrinn for inaktivering/fjerning av virus. Til tross for dette, kan muligheten for overføring av infeksjøs agens ikke utelukkes helt ved bruk av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma. Dette gjelder også ukjente eller nye virus og andre patogener.

- Tiltakene anses effektive for virus med proteinkappe som HIV, HBV og HCV.
- Det anbefales sterkt at legemidlets navn og batchnummer registreres hver gang Normosang gis til en pasient, for å beholde et bindeledd mellom pasienten og legemiddelbatchen.
- Normosang inneholder 1 g etanol (96 %) per ampulle på 10 ml. Dette kan være skadelig for personer som har leversykdommer, alkoholproblemer, epilepsi, hjerneskade eller -sykdom samt for gravide og kvinner og for barn. Etanolinnholdet i Normosang kan endre eller øke andre legemidlers effekt.
- Normosang bør ikke brukes som forebyggende behandling da tilgjengelige data er for begrensede og langtidsbruk av regelmessige infusjoner medfører risiko for jernoverskudd (se pkt. 4.8. Bivirkninger).
- I tillegg til behandling med Normosang og andre nødvendige tiltak som eliminasjon av utløsende faktorer, anbefales tilstrekkelig tilførsel av karbohydrater.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ved behandling med Normosang øker enzymaktivitet av P450-enzymmer. Metabolismen av samtidig gitte legemidler som metaboliseres via cytokrom P450-enzymmer (som østrogener, barbiturater og steroider), kan øke ved bruk av Normosang og medføre lavere systemisk eksponering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko under graviditet er ikke definert grunnet manglende spesifikke eksperimentelle og kliniske data, men det er ikke observert senskader hos nyfødte barn av mødre behandlet med Normosang under graviditeten.

Amming

Normosang er ikke undersøkt ved amming. Da en rekke substanser utskilles i morsmelk, er det imidlertid riktig å være forsiktig ved bruk av Normosang under amming.

På grunn av begrensede data kan bruk av Normosang ikke anbefales under graviditet og amming hvis ikke strengt nødvendig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ingen holdepunkter for at Normosang påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene er reaksjoner på infusjonsstedet, spesielt hvis infusjon foretas i vener som er for små (se pkt. 4.4. Advarsler og forsiktighetsregler).

Rapporterte bivirkninger er presentert nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: anafylaktoide reaksjoner, overfølsomhet (som legemiddelindusert dermatitt og tungeødem).

Nevrologiske sykdommer

Ikke kjent: Hodepine

Karsykdommer

Svært vanlige: dårlig venetilgang

Ikke kjent: Trombose på injeksjonsstedet, venetrombose

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: flebitt på infusjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, hevelse på infusjonsstedet

Sjeldne: feber

Ikke kjent: erytem på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, ekstravasasjon, nekrose på injeksjonsstedet

Undersøkelser

Mindre vanlige: økt serumferritin

Ikke kjent: økt kreatinin i blodet

Økte konsentrasjoner av serumferritin er rapportert etter flere års behandling med gjentatte infusjoner, hvilket kan indikere jernoverskudd (se pkt. 4.4. Advarsler og forsiktighetsregler).

Hudsykdommer

Ikke kjent: misfarging av hud

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I dyreforsøk med Normosang var de akutte toksiske effektene etter høye doser rettet mot lever. Doser ti ganger høyere enn anbefalt human dosering reduserte også blodtrykket hos rotter. Høye doser kan forårsake hemostaseforstyrrelser.

Normosang inneholder 4000 mg propylenglykol per ampulle på 10 ml. Propylenglykol kan i høye doser forårsake sentralnervøse bivirkninger, melkesyreacidose, nyre- og levertoksisitet, økt plasmaosmolaritet og hemolytiske reaksjoner.

Det har blitt rapportert tilfeller av overdosering med Normosang. For eksempel hadde en pasient noe oppkast, smerter og ømhet over underarmen (på infusjonsstedet) og ble bedre uten andre hendelser. En annen pasient som fikk 10 ampuller med Normosang (2500 mg humant hemin) i én enkel infusjon, utviklet fulminant leversvikt, og en pasient som hadde en sykehistorie med kronisk leversvikt som fikk 4 ampuller med Normosang (1000 mg humant hemin) erfarte akutt leversvikt, noe som påkrevde levertransplantasjon. En pasient fikk 12 ampuller med Normosang (3000 mg humant hemin) over 2 dager, noe som resulterte i hyperbilirubinemi, anemi og en generalisert hemoragisk diatese. Effekten varte i flere dager etter administrasjon, men pasienten ble etterhvert bedre uten videre konsekvenser.

En høy dose (1000 mg) hematin, en annen form for hem, er rapportert å ha forårsaket forbigående nyresvikt hos en pasient.

Blodkoagulasjonsparametre, lever-, nyre- og pankreasfunksjon bør overvåkes nøye til de normaliseres. Kardiovaskulær overvåkning bør også gjennomføres (mulighet for arytmier).

Terapeutiske tiltak

- Albumininfusjoner bør gis for å binde fritt sirkulerende og potensielt reaktivt hemin.
- Tilførsel av medisinsk kull vil muliggjøre avbrudd av den enterohepatiske resirkulasjonen av hem.
- Hemodialyse er nødvendig for å eliminere propylenglykol.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, ATC-kode: B06AB

Hemarginat er indisert for leverporfyri (akutt intermitterende porfyri, porphyria variegata og arvelig koproporfyri). Disse porfyriene er karakterisert ved forekomst av enzymatisk blokkering av hembiosynteseveien som resulterer i:

- 1) mangel på hem som er nødvendig for syntese av ulike hemproteiner.
- 2) hovedsaklig akkumulering av hemforløpere, forut for den metabolske blokkeringen, som er direkte eller indirekte toksiske for kroppen.

Ved å redusere hemmangelen, undertrykker tilførsel av hemin aktiviteten til deltaaminolevulinsyntase (nøkkelenzymet i porfyrinsyntesen) via "feedback", noe som reduserer produksjonen av porfyrier og de toksiske hemforløperne. Ved å bidra til å gjenopprette normale nivåer av hemproteiner og respiratoriske pigmenter, korrigerer hem derfor de biologiske forstyrrelsene observert hos pasienter med porfyri. Da biotilgjengeligheten til hemarginat er sammenlignbar med den til methemalbumin, den naturlige transportformen av hem, er det effektivt både i remisjon og ved et akutt anfall. I begge tilfeller, men spesielt ved et akutt anfall, er det sannsynlig at hemininfusjoner korrigerer urinutskillelse av deltaaminolevulinsyre og porfobilinogen, de to viktigste forløperne, hvis akkumulering er karakteristisk for sykdommen. Dette gjelder både akutt intermitterende porfyri og porphyria variegata.

I motsetning til eldre galeniske preparater forårsaker ikke infusjoner av hemarginat signifikante endringer i koagulasjons- og fibrinolyseparametre hos friske forsøkspersoner. Alle disse parametrene er vist å forbli uendret med unntak av konsentrasjonen av faktor IX og X, som midlertidig faller med 10 til 15 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter en intravenøs infusjon av hemin (3 mg/kg) er følgende farmakokinetiske parametre (gjennomsnitt $\pm$ standardavvik) observert hos friske forsøkspersoner og hos pasienter med porfyri:

- $C_{(0)}$ 60,0 $\pm$ 17 μ g/ml
- $t_{1/2}$ for eliminasjon 10,8 $\pm$ 1,6 timer
- Total plasma clearance 3,7 $\pm$ 1,2 ml/minutt
- Distribusjonsvolum 3,4 $\pm$ 0,9 liter

Etter gjentatte infusjoner øker hems halveringstid i kroppen, og stiger til 18,1 timer etter 4. infusjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, enkeltdoser, toksisitetstester ved gjentatt dosering, mutagenitet eller immunogenitet. På grunn av Normosangs humane opphav, er det ikke relevant å gjennomføre prekliniske studier med langtidsbehandling. Karsinogenitet og reproduksjonstoksitet er derfor ikke undersøkt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Arginin
Etanol 96 %
Propylenglykol
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Etter fortynning bør oppløsningen brukes innen 1 time.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevar ampullen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml oppløsning i ampulle (type I glass) - pakning på 4.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Tilberedning av oppløsningen

Normosang leveres i ampuller og skal fortynnes umiddelbart før administrasjon i 100 ml 0,9 % NaCl-oppløsning i en glassflaske. Nødvendig mengde preparat, beregnet ut fra pasientens vekt, overføres fra ampullen til glassflasken. Fortynningen bør tilberedes i en glassflaske da heminnedbrytning er litt raskere i PVC-plastbeholdere.

Tilbered ikke mer enn én ampulle hver dag.

Oppløsningen bør brukes i løpet av den første timen etter fortynning.

Da Normosangoppløsningen er mørkfarget, selv etter fortynning, er det vanskelig å visuelt bekrefte fravær av partikler i suspensjonen. Det anbefales derfor å bruke et infusjonssett med filter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-3943

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.09.2006

Dato for siste fornyelse: 12.12.2019

10. OPPDATERINGSDATO

20.11.2023