

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

NORMOSANG 25 mg/ml
infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ľudský hemín 25 mg/ml
Jedna ampulka s objemom 10 ml obsahuje 250 mg ľudského hemínu.

Po zriedení jednej 10 ml ampulky v 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného obsahuje nariedený roztok 2 273 mikrogramov ľudského hemínu na jeden ml.

Pomocná látka so známym účinkom: etanol 96 % (1 g/10 ml) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.
NORMOSANG je tmavo sfarbený infúzny koncentrát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba akútnych atakov hepatálnej porfýrie (akútna intermitentná porfýria, juhoafrická porfýria, dedičná koproporfýria).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná denná dávka je 3 mg/kg jedenkrát denne počas štyroch dní, zriedená v 100 ml 0,9 % chloridu sodného v sklenenej fľaši a podaná intravenóznou infúziou počas aspoň 30 minút do žily predlaktia alebo hornej dutej žily s použitím inline filtra.

Dávka nemá presiahnuť 250 mg (1 ampulku) na deň.

Výnimočne možno priebeh liečby opakovať pod prísny biochemickým dohľadom, ak sa po prvom nasadení liečby nedostavila primeraná odpoveď.

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Ataky porfýrie sú u detí zriedkavé, ale obmedzené skúsenosti pri tyrozinémii naznačujú, že je bezpečné použiť dávku, ktorá neprekračuje 3 mg/kg denne počas 4 dní, ktorá sa podáva s rovnakou obozretnosťou ako u dospelých.

Spôsob podávania

Infúzie sa majú podávať do veľkej antebrachiálnej alebo hornej dutej žily počas aspoň 30 minút. Po ukončení infúzie sa má žila prepláchnuť pomocou 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného. Odporúča sa žilu najprv prepláchnuť 3 až 4 bolusovými injekciami s obsahom 10 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného, po ktorých možno infúzne podať zvyšný objem fyziologického roztoku počas 10 – 15 minút.

Návod na prípravu roztoku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Pred začatím liečby je potrebné potvrdiť existenciu ataku hepatálnej porfýrie radom klinických a biologických kritérií:
 - rodinná alebo osobná anamnéza,
 - klinické príznaky,
 - kvantitatívne stanovenie kyseliny d-aminolevulovej a porfobilinogénu v moči (uprednostňuje sa pred klasickým WATSON-SCHWARZOVÝM alebo HOESCHOVÝM testom, ktoré sú menej spoľahlivé).
- Čím skôr po nástupe ataku sa liečba NORMOSANGOM začne, o to vyššia je jej účinnosť.
- Následkom infúzií NORMOSANGU vymizne bolesť brucha a iné gastrointestinálne symptómy obyčajne do 2 – 4 dní. Neurologické komplikácie (paralýza a psychické poruchy) sú liečbou menej ovplyvnené.
- Keďže ataky porfýrie sú často spojené s rôznymi kardiovaskulárnymi a neurologickými prejavmi, musí sa zabezpečiť primerané sledovanie pacientov.
- Je taktiež dôležité upozorniť pacientov na riziko zhoršovania a spúšťania atakov hladovaním alebo užívaním určitých liekov (obzvlášť estrogénov, barbiturátov a steroidov), pretože zvyšovaním požiadavky pečene na prítomnosť hému sú tieto schopné nepriamo indukovať aktivitu δ -aminolevulátsyntetázy.
- Keďže je zriedený roztok hypertonický, má sa podávať len veľmi pomalou intravenóznou infúziou. Aby sa zabránilo podráždeniu žily, infúzia sa má podávať počas aspoň 30 minút do žily predlaktia alebo do hornej dutej žily.
- Po podaní NORMOSANGU sa môže vyskytnúť žilová trombóza v žile použitej na infúziu. V málo prípadoch je popisovaná trombóza v dutých žilách a ich hlavných prítokoch (v bedrovej a podklúčnej žile). Riziko trombózy v dutých žilách nemôže byť vylúčené.
- Po opakovanom podaní infúzií boli hlásené zmeny periférnych žíl, ktoré môžu zabrániť použitiu postihnutých žíl na aplikáciu ďalších infúzií, čo si vyžaduje použitie hornej dutej žily. Preto sa odporúča prepláchnuť žilu so 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného po ukončení infúzie.
- Ak sa intravenózna kanyla zavedie na príliš dlhý čas, môže dôjsť k poškodeniu cievy v dôsledku mechanického podráždenia a aj v dôsledku podráždenia injekčnou tekutinou, čo môže viesť k extravazácii.
- Pred infúznym podaním NORMOSANGU kanylu otestujte a pravidelne ju kontrolujte aj počas infúzie.

- V prípade extravazácie môže dôjsť k zmene farby kože.
- Po opakovanom podaní infúzií boli hlásené zvýšené koncentrácie feritínu v sére. Preto sa odporúča stanovovať hladiny feritínu v sére v pravidelných intervaloch na sledovanie telesných zásob železa. Ak je to potrebné, majú sa zaviesť iné vyšetrovacie metódy a liečebné postupy.
- Tmavá farba NORMOSANGU môže dodať plazme nezvyčajné sfarbenie.
- Medzi štandardné opatrenia na zabránenie infekcií z liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy patrí selekcia darcov, vyšetrenie darovaných krvných dávok na špecifické markery infekcií a účinné kroky na inaktiváciu a odstránenie vírusov pri výrobe. Napriek tomu, keď sa podávajú lieky pripravené z ľudskej krvi alebo plazmy, riziko prenosu pôvodcov infekcie nemožno úplne vylúčiť. Týka sa to neznámych alebo nedávno objavených vírusov a ďalších patogénov.
- Uvedené opatrenia sú považované za účinné proti obaleným vírusom, napr. HIV, HBV a HCV.
- Dôrazne sa odporúča pri každom podaní NORMOSANGU pacientovi zaznamenať názov a číslo šarže lieku, aby bolo možné spätne zistiť, ktorá šarža bola komu podaná.
- NORMOSANG obsahuje 1 g etanolu (96 %) v jednej ampulke s objemom 10 ml, čo môže škodiť osobám trpiacim ochorením pečene, alkoholizmom, epilepsiou, poranením alebo ochorením mozgu, ako aj gravidným ženám a deťom. Obsah etanolu v NORMOSANGU môže meniť alebo zvyšovať účinok iných liekov.
- NORMOSANG sa nemá používať ako preventívna liečba, keďže dostupné údaje sú príliš obmedzené a dlhodobé podávanie pravidelných infúzií prináša riziko predávkovania železom (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky).
- Ako doplnok k liečbe NORMOSANGOM a ďalším nevyhnutným opatreniam, ako je eliminácia spúšťajúcich faktorov, sa odporúča zabezpečiť dostatočný prísun sacharidov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Počas liečby NORMOSANGOM sa zvyšuje enzýmová aktivita enzýmov P450. Metabolizmus súbežne podávaných liekov, ktoré sa metabolizujú enzýmami cytochrómu P450 (ako sú estrogény, barbituráty a steroidy) sa môže počas podávania NORMOSANGU zvýšiť, čo vedie k nižšej systémovej expozícii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pri nedostatku špecifických experimentálnych a klinických údajov nebolo riziko počas gravidity definované; doteraz sa však nepozorovalo dodatočné pôsobenie na novorodencov, ktorých matky boli počas gravidity liečené NORMOSANGOM.

Dojčenie

Pôsobenie NORMOSANGU počas dojčenia nebolo skúmané. Keďže sa však veľa látok do materského mlieka vylučuje, je potrebné byť pri podávaní NORMOSANGU počas dojčenia opatrný.

Vzhľadom na obmedzené údaje sa neodporúča používať NORMOSANG počas gravidity a dojčenia, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú dôkazy o tom, že NORMOSANG nežiaduco ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR) sú reakcie v mieste podania infúzie, ktoré sa vyskytujú, najmä ak sa infúzia podá do malých žíl (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Hlásené nežiaduce reakcie sú zoradené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaktická reakcia, precitlivenosť (ako je lieková dermatitída a opuch jazyka)

Poruchy nervového systému

Neznáme: bolesť hlavy

Poruchy ciev

Veľmi časté: slabý žilový prístup

Neznáme: trombóza v mieste podania injekcie, žilová trombóza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: flebitída v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania infúzie, opuch v mieste podania infúzie

Zriedkavé: pyrexia

Neznáme: erytém v mieste podania injekcie, svrbenie v mieste podania injekcie, extravazácia, nekróza v mieste podania injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšené koncentrácie feritínu v sére

Neznáme: zvýšenie kreatinínu v sére

Zvýšené koncentrácie feritínu v sére boli hlásené po niekoľkých rokoch liečby opakovanými infúziami, čo môže naznačovať predávkovanie železom (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Poruchy kože

Neznáme: zmena farby kože

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Pri pokusoch s NORMOSANGOM na zvieratách boli akútne toxické účinky po podaní vysokej dávky orientované na pečeň. Celkové dávky desaťnásobne vyššie, ako je odporúčané dávkovanie u ľudí, taktiež znižovali krvný tlak u potkanov. Vysoké dávky môžu spôsobovať poruchy v hemostáze.

NORMOSANG obsahuje 4 000 mg propylénglykolu v jednej 10 ml ampulke. Propylénglykol môže mať vo vysokých dávkach vedľajšie účinky na centrálny nervový systém, spôsobovať acidózu z nahromadenia kyseliny mliečnej, toxický účinok na obličky a pečeň, zvýšenú osmolaritu plazmy a hemolytické reakcie.

Boli hlásené prípady predávkovania NORMOSANGOM. Napríklad u jedného pacienta sa vyskytlo mierne vracanie, bolesť a citlivosť predlaktia (v mieste podania infúzie), pričom sa zotavil bez akýchkoľvek následkov. U druhého pacienta, ktorému bolo podaných 10 ampuliek NORMOSANGU (2 500 mg ľudského hemínu) v jednej infúzii, sa vyvinulo fulminantné zlyhanie pečene a u ďalšieho pacienta s chronickým zlyhaním pečene v anamnéze, ktorému boli podané 4 ampulky NORMOSANGU (1 000 mg ľudského hemínu) došlo k akútnemu zlyhaniu pečene, ktoré si vyžiadalo transplantáciu pečene. Jednému pacientovi bolo podaných 12 ampuliek NORMOSANGU (3 000 mg ľudského hemínu) v priebehu 2 dní, čo malo za následok hyperbilirubinémiu, anémiu a generalizovanú hemoragickú diatézu. Tieto účinky pretrvávali niekoľko dní po podaní lieku, pacient sa však zotavil bez následkov.

U jedného pacienta bolo tiež hlásené prechodné zlyhanie obličiek, spôsobené vysokou dávkou (1 000 mg) hematínu, inej formy hému.

Parametre koagulácie krvi, pečeneových, obličkových a pankreatických funkcií majú byť pozorne sledované až do ich normalizácie.

Taktiež sa má uskutočniť sledovanie kardiovaskulárnych funkcií (možnosť arytmií).

Terapeutické opatrenia

- Na stabilizáciu voľne cirkulujúceho a potenciálne reaktívneho hemínu sa majú podať infúzie albumínu.
- Podanie živočíšneho uhlia umožní prerušenie enterohepatickej recirkulácie hému.
- Hemodialýza je potrebná na elimináciu propylénglykolu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné hematologické liečivá, iné hematologické lieky,
ATC kód: B06AB

Hém-arginát je indikovaný pri hepatálnej porfýrii (intermitentná akútna porfýria, juhoafrická porfýria a dedičná koproporfýria). Tieto porfýrie sú charakterizované existenciou enzýmového bloku v biosynthetickej dráhe hému, čo vedie k:

- 1) nedostatku hému potrebného na syntézu rôznych hemoproteínov.
- 2) hlavne k nahromadeniu prekursorov hému pred metabolickým blokom, ktoré sú priamo alebo nepriamo toxické pre organizmus.

Podanie hemínu znížením deficitu hému potláča spätnou väzbou aktivitu δ -aminolevulátsyntetázy (kľúčový enzým v syntéze porfyrínov), čím sa znižuje tvorba porfyrínov a toxických prekursorov hému. Prispievajúc k opätovnému obnoveniu normálnych hladín hemoproteínov a respiračných pigmentov, hém koriguje biologické poruchy pozorované u pacientov s porfýriou. Keďže je biodostupnosť hém-arginátu porovnateľná s methemalbumínom, prirodzenou transportnou formou hému, je účinný pri oboch stavoch, remisii, ako aj akútnom ataku. V oboch prípadoch, ale obzvlášť pri akútnom ataku je pravdepodobné, že infúzie hemínu korigujú exkréciu kyseliny δ -aminolevulovej a porfobilinogénu močom, ako dvoch hlavných prekursorov, ktorých akumulácia je pre chorobu charakteristická. Toto platí pre akútnu intermitentnú porfýriu, ako aj pre juhoafrickú porfýriu.

Na rozdiel od starších galenických foriem, nespôsobujú infúzie hém-arginátu u zdravých dobrovoľníkov žiadne významné zmeny parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Všetky tieto parametre sa ukázali byť nezmenené, s výnimkou koncentrácií faktora IX a X, ktoré dočasne poklesli o 10 až 15 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní intravenózne infúzie hemínu (3 mg/kg) sa u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s porfýriou pozorovali nasledujúce farmakokinetické parametre (priemer $\pm$ SD):

– $C_{(0)}$	$60,0 \pm 17 \mu\text{g/ml}$
– Eliminačný $t_{1/2}$	$10,8 \pm 1,6$ hodiny
– Celkový plazmatický klírens	$3,7 \pm 1,2$ ml/min
– Distribučný objem	$3,4 \pm 0,9$ l

Po opakovanom podaní infúzií počas hému v organizme narastá; vzrastie na 18,1 hodín po podaní štvrtej infúzie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podaní, mutagenity a imunogenity neodhalili žiadne zvláštne účinky pre človeka. Pretože NORMOSANG je ľudského pôvodu, nemá zmysel uskutočňovať neklinické štúdie s dlhodobou liečbou, preto karcinogénny potenciál a reprodukčná toxicita neboli skúmané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

arginín
etanol 96 %
propylénglykol
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.
Po zriedení sa má roztok použiť do 1 hodiny.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Ampulku uchovávať vo vonkajšom kartónovom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml roztoku v ampulke (sklo typu I) – balenie so 4 kusmi.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Príprava roztoku

NORMOSANG, dodávaný v ampulkách, sa má zriediť tesne pred podaním v 100 ml roztoku 0,9 % chloridu sodného v sklenenej fľaši; potrebné množstvo lieku, vypočítané podľa telesnej hmotnosti pacienta, sa odoberie z ampulky do sklenenej fľaše. Riedenie sa má pripraviť v sklenenej fľaši, lebo v plastovej nádobe z PVC je degradácia hemínu rýchlejšia.

Nezriedujte viac ako jednu ampulku denne.

Roztok sa má použiť do jednej hodiny po zriedení.

Keďže je roztok NORMOSANGU aj po zriedení tmavo sfarbený, je vizuálne ťažké overiť neprítomnosť častíc v suspenzii. Odporúča sa preto použiť infúznú sadu s filtrom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

RECORDATI RARE DISEASES

Immeuble „Le Wilson“

70 avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

80/0348/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. jún 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. január 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024