

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Normosang 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Humani hemin ..... 25 mg/ml.

Jedna ampula s 10 ml koncentrata sadrži 250 mg humanog hemina.

Nakon razrjeđivanja jedne ampule s 10 ml koncentrata u 100 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%), razrijeđena otopina sadrži 2273 mikrograma po mililitru humanog hemina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom (vidjeti dio 4.4):

Jedna ampula s 10 ml koncentrata sadrži 1 g 96%-tnog etanola .

Jedna ampula s 10 ml koncentrata sadrži 4 g propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Normosang je tamno obojen koncentrat za otopinu za infuziju.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje akutnih napadaja hepatičke porfirije (akutne intermitentne porfirije, varijegatne porfirije, hereditarne koproporfirije).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena dnevna doza je 3 mg/kg jedanput na dan tijekom četiri dana, razrijeđeno u 100 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) u staklenoj boci i primijenjeno intravenski tijekom barem 30 minuta u veliku antebrahijalnu ili centralnu venu koristeći ugrađeni filter.

Maksimalna dnevna doza je 250 mg (1 ampula).

Iznimno, ako nije postignut odgovarajući odgovor nakon prvog ciklusa, liječenje se može ponoviti uz strogi nadzor biokemijskih parametara.

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagoditi dozu.

##### *Pedijatrijska populacija*

Napadi porfirije su rijetki u djece. Međutim, ograničeno iskustvo u tirozinemiji upućuje da je primjena u djece sigurna u dozi do 3 mg/kg na dan tijekom 4 dana, uz iste mjere predostrožnosti kao i u odraslih.

## Način primjene

Lijek se primjenjuje intravenski.

Infuzije se trebaju davati u veliku antebrahijalnu ili centralnu venu tijekom najmanje 30 minuta. Nakon primjene infuzije, venu treba isprati sa 100 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%). Preporučuje se prije infuzije isprati venu s 3 do 4 injekcije po 10 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) u bolusu, nakon čega se preostali volumen fiziološke otopine može primijeniti u infuziji tijekom 10–15 minuta.

Za upute o pripremi otopine, vidjeti dio 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

- Prije početka liječenja, potrebno je potvrditi napad hepatičke porfirije nizom kliničkih i bioloških kriterija:
  - obiteljska ili osobna anamneza
  - klinički znakovi
  - kvantitativno određivanje delta-amino-levulinske kiseline i porfobilinogena u urinu (umjesto klasičnog WATSON-SCHWARZ ili HOESCH testa za koje se smatra da su manje pouzdani).
- Učinak lijeka Normosang je bolji ako se liječenje započne što ranije nakon početka napada.
- Kao rezultat primjene lijeka Normosang infuzijom, bol u abdomenu i drugi gastrointestinalni simptomi općenito nestaju unutar 2 do 4 dana. Na neurološke komplikacije (paralizu i psihološke poremećaje) lijek djeluje slabije.
- Kako su napadi porfirije često praćeni različitim kardiovaskularnim i neurološkim simptomima, potrebno je osigurati odgovarajući nadzor.
- Važno je upozoriti bolesnike da bi se napad mogao pogoršati, ili pojaviti, ako gladuju ili uzimaju određene lijekove (naročito estrogene, barbiturate i steroide) koji povećavajući potrebu za hemom u jetri, indirektno inducirajući aktivnost sintetaze delta-amniiolevulonske kiseline.
- Budući da je razrijeđena otopina hipertonična, treba je primijeniti samo kao polaganu intravensku infuziju.  
Kako bi se spriječila iritacija vene, infuziju treba primijeniti tijekom najmanje 30 minuta u veliku venu podlaktice ili u centralnu venu.
- Nakon primjene lijeka Normosang, moguća je pojava venske tromboze u veni u koju se davala infuzija. Zabilježeno je nekoliko slučajeva tromboze gornje i donje šuplje vene i njihovih glavnih dovodnih vena (ilijačna vena i vena subklavija). Rizik od razvoja tromboze gornje i donje šuplje vene ne može se isključiti.
- Nakon višekratnih infuzija prijavljene su promjene na perifernim venama što može zahtijevati primjenu lijeka centralnim venskim putem zbog nemogućnosti daljnjeg davanja infuzije u zahvaćenu venu. Stoga se nakon infuzije preporučuje ispiranje vene sa 100 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).
- Ako se postavljena intravenska kanila ostavi predugo, mehanička iritacija te iritacija infuzijskom tekućinom mogu izazvati vaskularno oštećenje što može dovesti do ektravazacije.

- Provjerite kanilu prije davanja infuzije lijeka Normosang te redovito provjeravajte tijekom davanja infuzije.
- U slučaju ekstravazacije može doći do diskoloracije kože.
- Nakon višekratnih infuzija prijavljeno je i povećanje koncentracija serumskog feritina stoga se preporučuje praćenje serumskog feritina u redovitim intervalima kako bi se pratile zalihe željeza u organizmu. Ako je potrebno, treba poduzeti i druge dijagnostičke i terapijske mjere.
- Zbog tamne boje lijeka Normosang plazma može poprimiti neuobičajenu boju.
- Standardne mjere sprječavanja infekcija koje nastaju kao posljedica primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju selekciju donora, testiranje pojedinačnih donacija na specifične markere infekcija te uključivanje učinkovitih proizvodnih procesa za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Usprkos tome, pri primjeni lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, prijenos infektivnih agenasa ne može se u potpunosti isključiti. To uključuje i za sada nepoznate ili novonastale viruse i druge patogene.
- Mjere koje se provode smatraju se učinkovitima protiv virusa s ovojnicom kao što su HIV, HBV i HCV virus.
- Preporučuje se pri svakoj primjeni lijeka Normosang zabilježiti ime bolesnika i broj serije lijeka kako bi se održala poveznica između bolesnika i primijenjene serije lijeka.
- Jedna ampula od 10 ml lijeka Normosang sadrži 1 g etanola (96%). To može biti štetno za one koji boluju od bolesti jetre, alkoholizma, epilepsije, ozljede ili bolesti mozga te za trudnice i djecu. Sadržaj etanola u lijeku Normosang može promijeniti ili povećati učinak drugih lijekova.
- S obzirom da su dostupni podaci ograničeni, a dugotrajna redovita primjena lijeka se povezuje s rizikom od nakupljanja željeza, Normosang se ne smije primjenjivati preventivno (vidjeti dio 4.8. Nuspojave).
- Uz liječenje lijekom Normosang preporučuje se primijeniti i druge mjere kao što su otklanjanje uzročnih čimbenika te dostatna opskrba ugljikohidratima.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 1000 mg alkohola (etanola) u jednoj ampuli s 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju, što odgovara 12 mg/kg. Količina alkohola u jednoj ampuli ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 25 ml piva ili 10 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Ovaj lijek sadrži 4000 mg propilenglikola u jednoj ampuli s 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju, što odgovara 48 mg/kg. Istodobna primjena bilo kojeg supstrata alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne štetne učinke u novorođenčadi.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Tijekom liječenja lijekom Normosang raste aktivnost enzima P450. Istodobnom primjenom lijekova koji se metaboliziraju pomoću citokroma P450 (kao što su estrogeni, barbiturati i steroidi) i lijeka Normosang, može se ubrzati njihov metabolizam te smanjiti sistemska izloženost ovim lijekovima.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Zbog nedostatka specifičnih nekliničkih i kliničkih podataka, rizik od primjene lijeka Normosang tijekom trudnoće nije poznat. Ipak, do danas nisu zamijećeni štetni učinci na novorođenčad čije su majke tijekom trudnoće liječene lijekom Normosang.

##### Dojenje

Nisu provedena ispitivanja o primjeni lijeka Normosang tijekom dojenja. Međutim, kako se brojni lijekovi izlučuju u majčino mlijeko, potreban je oprez pri primjeni lijeka Normosang tijekom dojenja.

Zbog ograničenih podataka, primjena lijeka Normosang tijekom trudnoće i dojenja ne može se preporučiti, osim ako nije izričito neophodna.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema dokaza koji bi ukazali kako lijek Normosang utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene infuzije koje su češće ako se infuzija primjenjuje u venu koja je premalog promjera (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Prijavljene nuspojave su navedene u nastavku prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Učestalost pojavljivanja definira se prema sljedećem: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

##### **Poremećaji imunološkog sustava**

*Rijetko:* anafilaktoidna reakcija, preosjetljivost (kao što su medikamentozni dermatitis i edem jezika)

##### **Poremećaji živčanog sustava**

*Nepoznato:* glavobolja

##### **Krvožilni poremećaji**

*Vrlo često:* slab pristup venama

*Nepoznato:* tromboza na mjestu primjene injekcije, venska tromboza

##### **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene**

*Često:* flebitis, bol i oticanje na mjestu primjene infuzije

*Rijetko:* pireksija

*Nepoznato:* eritem i pruritus na mjestu primjene injekcije, ekstravazacija, nekroza na mjestu primjene injekcije

##### **Pretrage**

*Manje često:* porast razine feritina u serumu

*Nepoznato:* porast razine kreatinina u krvi

Nakon nekoliko godina liječenja primjenom ponovljenih infuzija, prijavljeno je povećanje koncentracije serumskog feritina, što može biti znak povišene razine željeza (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

##### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

*Nepoznato:* diskoloracija kože

## Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

U istraživanjima na životinjama, akutni toksični učinci nakon primjene visoke doze lijeka Normosang pojavili su se u jetri. Doze deset puta veće od preporučenih doza u ljudi snizile su krvni tlak u štakora. Visoke doze mogu uzrokovati poremećaj hemostaze.

Normosang sadrži 4000 mg propilenglikola po ampuli od 10 ml. Propilenglikol u visokim dozama može uzrokovati nuspojave na središnjem živčanom sustavu, laktičnu acidozu, intoksiciranost bubrega i jetre, povećati osmolarnost plazme te uzrokovati hemolitičke reakcije.

Prijavljeni su slučajevi predoziranja lijekom Normosang. Primjerice, u jednog bolesnika razvilo se povraćanje, bol i osjetljivost podlaktice (na mjestu primjene infuzije) nakon čega je uslijedio oporavak bez posljedica. U drugog bolesnika koji je primio 10 ampula lijeka Normosang (2500 mg humanog hemina) u jednokratnoj infuziji razvilo se fulminantno zatajenje funkcije jetre. U bolesnika s kroničnim zatajenjem funkcije jetre u anamnezi, koji je primio 4 ampule lijeka Normosang (1000 mg humanog hemina) došlo je do akutnog zatajenja jetre koje je zahtijevalo transplantaciju jetre. Jedan bolesnik je primio 12 ampula lijeka Normosang (3000 mg humanog hemina) tijekom 2 dana što je dovelo do hiperbilirubinemije, anemije i generalizirane hemoragične dijateze. Ovi štetni učinci su trajali nekoliko dana nakon čega se bolesnik oporavio bez posljedica.

Također je prijavljeno kako je primjena visoke doze hematina (1000 mg), drugog oblika hema, uzrokovala prolazno zatajenje funkcije bubrega u jednog bolesnika.

Potrebno je pažljivo pratiti faktore zgrušavanja krvi, funkciju jetre, bubrega i gušterače do njihove normalizacije.

Također je potrebno praćenje kardiovaskularnog sustava (mogućnost aritmije).

### Terapijske mjere

- Potrebno je primijeniti infuzije albumina kako bi se vezao slobodni i potencijalno reaktivni hemin.
- Primjena aktivnog ugljena omogućit će prekid enterohepatičke recirkulacije hema.
- Hemodijaliza je neophodna kako bi se eliminirao propilenglikol.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali hematološki pripravci, ATK oznaka: B06AB

Hem arginat je indiciran za hepatičku porfiriju (akutnu intermitentnu porfiriju, varijegatnu porfiriju i hereditarnu koproporfiriju). Te su porfirije karakterizirane poremećajima enzima koji sudjeluju u biosintezi hema što uzrokuje:

- 1) Nedostatak hema potrebnog za sintezu različitih hemoproteina.
- 2) Nakupljanje prekursora hema, prije mjesta metaboličke blokade, koji su direktno ili indirektno toksični za organizam.

Primjenom hemina smanjuje se deficit hema što povratnom spregom uzrokuje supresiju aktivnosti delta-amino-levulinke sintetaze (enzima ključnog u sintezi porfirina). Posljedica je smanjena produkcija porfirina i toksičnih prekursora hema. Ponovnom uspostavom normalnih razina hemoproteina i respiratornih pigmenta, hem ispravlja biološke poremećaje koji nastaju u bolesnika

koji boluju od porfirije. Kako je bioraspoloživost hem arginata usporediva s bioraspoloživošću methemalbumina, prirodnog transportera hema, učinkovit je i tijekom remisije i tijekom akutnog napada. U oba slučaja, ali naročito tijekom akutnog napada, infuzije hemina će vjerojatno ispraviti izlučivanje delta-amino-levulonske kiseline i porfobilinogena putem urina (dva glavna prekursora čija je akumulacija karakteristična za bolest). To se odnosi i na akutnu intermitentnu i na varijegatnu porfiriju.

Za razliku od starijih galenskih pripravaka, infuzija hem arginata ne uzrokuje značajne promjene u parametrima koagulacije i fibrinolize u zdravih dobrovoljaca. Pokazalo se da svi ovi parametri ostaju nepromijenjeni, s iznimkom koncentracije faktora IX i X, koji su privremeno pali za 10 do 15%.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske infuzije hemina (3 mg/kg), zabilježeni su sljedeći farmakokinetički parametri u zdravih dobrovoljaca i bolesnika oboljelih od porfirije (srednja vrijednost  $\pm$  SD):

– $C_{(0)}$ .....	60,0 $\pm$ 17 $\mu$ g/ml
– $t_{1/2}$ eliminacije.....	10,8 $\pm$ 1,6 sati
– Ukupan klirens plazme.....	3,7 $\pm$ 1,2 ml/min
– Volumen distribucije.....	3,4 $\pm$ 0,9 l

Nakon višekratnih infuzija, poluvrijeme eliminacije hema u organizmu raste; do 18,1 sati nakon četvrte infuzije.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza, mutagenosti i imunogenosti. S obzirom na humano podrijetlo lijeka Normosang, neklinička ispitivanja s dugotrajnom primjenom nisu smisljena te stoga karcinogenost i reproduktivna toksičnost nisu bile ispitivane.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

arginin  
etanol 96%  
propilenglikol  
voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine.  
Nakon razrjeđivanja, otopinu treba primijeniti unutar 1 sata.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).  
Ampule čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

10 ml otopine u ampuli (staklo tip I) – pakiranje sadrži 4 ampule.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

### *Priprema otopine*

Normosang, u ampulama, treba razrijediti neposredno prije primjene u 100 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) u staklenoj boci; potrebna količina lijeka, izračunata na temelju težine bolesnika, prenese se iz ampule u staklenu bocu. Razrjeđenje treba biti pripremljeno u staklenoj boci zbog nešto brže razgradnje hemina u PVC plastičnom spremniku.

Nemojte pripremati više od jedne ampule na dan.

Nakon razrjeđivanja otopinu treba primijeniti unutar jednog sata.

Kako je otopina lijeka Normosang tamno obojena čak i nakon razrjeđivanja, teško je vizualno provjeriti prisustvo čestica u otopini. Stoga se preporučuje upotrijebiti infuzijski set s filterom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble „Le Wilson“, 70 avenue du Général de Gaulle  
F-92800 Puteaux  
Francuska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-963951477

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 30.12.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25.02.2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14.02.2024.