

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Normosang, 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Inimese hemiin 25 mg/ml.

Üks 10 ml ampull sisaldab 250 mg inimese hemiini.

Pärast ühe 10 ml ampulli lahjendamist 100 ml 0,9%-lises NaCl lahuses sisaldab lahjendatud lahus 2273 mikrogrammi inimese hemiini ühe milliliitri kohta.

Teadaolevat toimet omav abiaine: etanool 96% (1 g / 10 ml) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

NORMOSANG on tume infusioonilahuse kontsentraat.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hepaatilise porfüüria (äge vahelduv porfüüria, tähniline porfüüria, pärilik koproporfüüria) ägedate episoodide ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovituslik ööpäevane annus on 3 mg/kg üks kord ööpäevas nelja päeva jooksul, mis lahjendatakse klaaspudelis 100 ml 0,9%-lise naatriumkloriidilahusega ja infundeeritakse intravenoosselt vähemalt 30 minuti jooksul suurde küünarvarre või tsentraalsesse veeni, kasutades infusioonisüsteemis filtrit.

Annus ei tohi ületada 250 mg (1 ampull) ööpäevas.

Kui pärast esimest ravikuuri on ravivastus ebapiisav, võib ravikuuri erandjuhtudel korrata, jälgides hoolikalt biokeemilisi näitajaid.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed ja noorukid

Lastel esineb porfüüria episoodide harva, kuid türosineemiaga omandatud piiratud kogemused näitavad, et ohutu on kasutada annust, mis ei ületa 3 mg/kg ööpäevas 4 päeva jooksul, rakendades manustamisel samu ettevaatusabinõusid kui täiskasvanute puhul.

Manustamisviis

Infusioonid manustatakse suurde küünarvarre või tsentraalsesse veeni vähemalt 30 minuti jooksul. Pärast infusiooni tuleb veeni loputada 100 ml 0,9%-lise NaCl lahusega. Soovitatav on algul veeni loputada, tehes 3...4 boolussüsti 10 ml 0,9%-lise NaCl lahusega, mille järel ülejäänud soolalahuse võib infundeerida 10...15 minuti jooksul.

Lahuse valmistamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist on vaja leida hepaatilise porfüüria episoodile kinnitust järgmisi kliinilisi ja bioloogilisi kriteeriume rakendades:

- sellekohaste märkide esinemine patsiendi perekonnas või enda anamneesis,
- sellega seotud kliinilised nähud,
- uriini delta-aminolevuliinhappe ja porfobilinogeeni tasemete kvantitatiivne määramine (eelistades seda klassikalistele Watson-Schwarz-i või Hoesch-i testidele, mida peetakse vähem usaldusväärseteks).

Ravi Normosang'iga on seda efektiivsem, mida kiiremini seda pärast episoodi algust alustatakse.

Normosang'i infusioonide tulemusena kaovad kõhuvalu ja muud seedetrakti sümptomid üldjuhul 2...4 päeva jooksul. Neuroloogilisi komplikatsioone (halvatus ja psühholoogilised häired) mõjutab ravi vähem.

Kuna porfüüria episoodid on sageli seotud mitmesuguste südame ja veresoonekonna ning neuroloogiliste nähtudega, tuleb tagada vastav jälgimine.

Tähtis on ka patsiente hoiatada, et paastumine või teatavate ravimite (eriti östrogeenide, barbituraatide ja steroidide) tarvitamine võib episoode süvendada või vallandada, sest need suurendavad maksa heemivajadust ja võivad seetõttu kaudselt aktiveerida delta-aminolevuliinhappe süntaasi.

Kuna lahjendatud lahus on hüpertooniline, tohib seda manustada ainult väga aeglase intravenoosse infusioonina.

Veenide ärrituse vältimiseks tuleb infusioon teha suurde küünarvarre või tsentraalsesse veeni vähemalt 30 minuti jooksul.

Pärast Normosang'i manustamist võib tekkida infundeerimiseks kasutatud veenis veenitromboos. Mõnel juhul on kirjeldatud tromboosi õõnesveenides või nende põhiharudes (niudeveenid ja rangluualuses veenis). Õõnesveenides tromboosi riski ei saa välistada.

Pärast korduvaid infusioone on täheldatud veenide perifeerseid muutusi, mis võivad takistada kahjustatud veenide kasutamist edasisteks infusioonideks, mistõttu on vaja kasutada tsentraalset veenikanüüli. Seepärast on soovitatav loputada veeni pärast infusiooni 100 ml 0,9%-lise NaCl lahusega.

Kui intravenoosne kanüül jääb liiga pikalt paikmesse, võib mehaanilise ärrituse ning ka süstevedelikust tingitud ärrituse tõttu tekkida vaskulaarne kahjustus, mis võib põhjustada ekstravasatsiooni.

Testige kanüüli enne Normosang'i kasutamist ning regulaarselt ka infusiooni kestel.

Ekstrasvasatsiooni korral võib nahk värvi muuta.

Pärast korduvaid infusioone on esinenud seerumi ferritiinitasemete tõusu. Seepärast on soovitatav mõõta regulaarselt seerumi ferritiinitaset keha rauavarude jälgimiseks. Vajaduse korral tuleb rakendada ka muid uurimis- ja ravimeetodeid.

Normosang'i tume värvus võib anda plasmale ebatavalise värvuse.

Inimverest või -plasmast valmistatud ravimite kasutamisest tingitud infektsioonide vältimise standardsete meetmete hulka kuuluvad doonorite valik, iga doonorvere sõeluurimine infektsioonide spetsiifiliste markerite suhtes ja viiruseid inaktiveerivate / eemaldavate tõhusate valmistusetappide rakendamine töötlemisel. Sellest hoolimata ei ole võimalik täiesti välistada infektsioosete organismide võimalikku ülekannet inimverest või -plasmast valmistatud ravimite manustamisel. See kehtib ka tundmatute või tulevikus ilmuvate viiruste ja teiste patogeenide suhtes.

Rakendatavaid meetmeid peetakse tõhusateks kestaga viiruste, näiteks nagu HIV, HBV ja HCV, vastu.

Igakordsel Normosang'i manustamisel patsiendile on kindlalt soovitatav üles märkida ravimi nimi ja partii number, et säilitada seos patsiendi ja ravimpartii vahel.

Normosang'i 10 ml ampull sisaldab 1 g etanooli (96%). See võib olla kahjulik maksahaiguse, alkoholismi, epilepsia, ajuvigastuse või -haigusega patsientidele, samuti rasedatele ja lastele. Normosang'i etanoolisisaldus võib teiste ravimite toimet muuta või suurendada.

Normosang'i ei tohi kasutada ennetavaks raviks, sest kättesaadavad andmed on liiga piiratud ning infusioonide pikaajaline regulaarne manustamine võib tekitada raua ülekoormuse (vt lõik 4.8).

Lisaks ravimisele Normosang'iga ja muudele vajalikele meetmetele, näiteks vallandavate tegurite kõrvaldamisele, on soovitatav tagada piisav süsivesikute tarbimine.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravi ajal Normosang'iga suureneb P450 ensüümide ensümaatilise aktiivsuse. Normosang'i manustamise ajal võib suureneda samaaegselt manustatavate tsütokroom P450 ensüümide abil metaboliseeruvate ravimite (nt östrogeenid, barbituraadid ja steroidid) metabolism, mis vähendab süsteemset kokkupuudet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Spetsiifiliste eksperimentaalsete ja kliiniliste andmete puudumise tõttu ei ole raseduseaegseid riske määratletud; vastündinutel, kelle emasid raviti raseduse ajal Normosang'iga, ei ole praeguseks siiski järeelmõjusid täheldatud.

Imetamine

Normosang'i kasutamist imetamise ajal ei ole uuritud. Kuna aga paljud ained rinnapiima erituvad, tuleks Normosang'i manustamisel imetamise ajal olla ettevaatlik.

Andmete piiratuse tõttu ei soovitata Normosang'i kasutada raseduse ja imetamise ajal, kui see ei ole hädavajalik.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Normosang'i kahjuliku toime kohta autojuhtimisele või masinate käsitlemise võimele tõendid puuduvad.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on infusioonikoha reaktsioonid, eriti infundeerimisel liiga väikestes veenidesse (vt lõik 4.4).

Allpool on loetletud esinenud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaktsiataoline reaktsioon, ülitundlikkus (näiteks medikamentoosne dermatiit ja keeleturse).

Närvisüsteemi häired

Teadmata: peavalu.

Vaskulaarsed häired

Väga sage: veenide halb kättesaadavus

Teadmata: süstekoha tromboos, veenitromboos.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: infusioonikoha flebiit, infusioonikoha valu, infusioonikoha turse.

Harv: palavik.

Teadmata: süstekoha erütem, süstekoha kihelus, ekstravasatsioon, süstekoha nekroos.

Uuringud

Aeg-ajalt: seerumi ferritiinitaseme tõus.

Teadmata: vere kreatiniinitaseme tõus.

Seerumi ferritiinitaseme tõusu on täheldatud pärast mitu aastat kestnud ravi korduvate infusioonidega ning see võib näidata raua ülekoormust (vt lõik 4.4).

Naha kahjustused

Teadmata: naha värvuse muutus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Normosang'iga läbiviidud loomkatsetes koondus toksiline toime pärast suurt annust maksa. Inimestele soovitatud annustest kümme korda suuremad üldannused alandasid peale selle vererõhku rottidel. Suurtes annustes võib ravim häirida hemostaasi.

Normosang sisaldab 4000 mg propüleenglükooli 10 ml ampulli kohta. Propüleenglükool võib suurtes annustes põhjustada kõrvaltoimeid kesknärvisüsteemile, piimhappeatsidoosi, neerude ja maksa toksilisust, plasma osmolaarsuse suurenemist ja hemolüütilisi reaktsioone.

Teatatud on Normosang'i üleannustamise juhtudest. Näiteks üks patsient oksendas veidi ning ta küünarvars oli (infusioonikohal) valus ja hell ning ta paranes märkimisväärsete nähtudeta. Ühel teisel patsiendil, kes sai ühe infusiooniga 10 ampulli Normosang'i (2500 mg inimese hemiini), tekkis äge ja tugevate sümptomitega maksapuudulikkus. Ühel kroonilise maksapuudulikkuse anamneesiga patsiendil, kes sai 4 ampulli Normosang'i (1000 mg inimese hemiini), tekkis äge maksapuudulikkus,

mis nõudis maksasiirdamist. Üks patsient sai 12 ampulli Normosang'i (3000 mg inimese hemiini) 2 päeva jooksul, mille tulemusena tekkis hüperbilirubineemia, aneemia ja üldine kalduvus verejooksudele. Toime püsis mitu päeva pärast manustamist, kuid seejärel patsient paranes ilma tagajärgedeta.

Hematiini kui heemi teistsuguse vormi suur annus (1000 mg) põhjustas ühel patsiendil ka mööduvat neerupuudulikkust.

Vere hüübimisnäitajaid ning maksa, neeru ja pankrease funktsioone tuleb hoolikalt jälgida kuni nende normaliseerumiseni.

Jälgida tuleb ka südant ja veresoonkonda (arütmiate võimalus).

Ravimeetmed

- Vabalt ringleva ja potentsiaalselt reaktiivse hemiini fikseerimiseks tuleb manustada albumiiniinfusioone.
- Aktiivsõe manustamine võimaldab katkestada heemi enterohepaatilist retsirkulatsiooni.
- Propüleenglükooli eemaldamiseks on vajalik hemodialüüs.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hematoloogilised ained, ATC-kood: BO6AB.

Heemarginaat on näidustatud hepaatilise porfüüria (äge vahelduv porfüüria, tähniline porfüüria ja pärilik koproporfüüria) puhul. Seda tüüpi porfüüriatele on iseloomulik ensümaatilise takistuse olemasolu heemi biosünteesi rajal, mille tulemusena:

- 1) tekib mitmesuguste hemoproteiinide sünteesiks vajaliku heemi defitsiit.
- 2) peamiselt akumulereerub metaboolsest takistusest eespool heemi eelkäijaid, mis on organismile otseselt või kaudselt toksilised.

Hemiini manustamisel supresseeritakse heemivaeguse vähendamise teel tagasiside kaudu delta-aminolevuliinhappe süntaasi (porfüriinide sünteesi põhiensüüm) aktiivsust, nii väheneb porfüriinide ja heemi toksiliste eelkäijate produktsioon. Seega, aidates kaasa hemoproteiinide ja respiratoorsete pigmentide normaalse tasemete taastamisele, korrigeerib heem porfüüriaga patsientidel täheldatavaid bioloogilisi häireid. Kuna heemarginaadi biosaadavus on võrreldav methemalbumiini kui heemi transpordi loodusliku vormi omaga, on see efektiivne nii remissiooni kui ka ägeda episoodi ajal. Mõlemal juhul, kuid eriti ägeda episoodi ajal, korrigeerivad hemiiniinfusioonid tõenäoliselt delta-aminolevuliinhappe ja porfobilinogeeni eritumist uriiniga; nende kahe eelkäija akumulereerumine on sellele haigusele iseloomulik. See kehtib nii ägeda vahelduva porfüüria kui ka tähnilise porfüüria kohta.

Erinevalt vanematest galeenilistest preparaatidest ei põhjusta heemarginaadi infusioonid tervete vabatahtlike hüübimis- ja fibrinolüüsiparameetrites olulisi muutusi. On näidatud, et kõik need parameetrid on jäänud muutumatuteks, välja arvatud IX ja X faktori kontsentratsioonid, mis vähenesid ajutiselt 10...15% võrra.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast hemiini intravenooset infusiooni (3 mg/kg) on tervete vabatahtlike ja porfüüriaga patsientide farmakokineetilised parameetrid (keskmine \pm standardhälve) järgmised:

– C ₍₀₎	60,0 ± 17 mikrogrammi/ml
– Eliminatsiooni poolväärtusaeg.....	10,8 ± 1,6 tundi
– Plasma üldkliirens.....	3,7 ± 1,2 ml/min
– Jaotusmaht.....	3,4 ± 0,9 l

Pärast korduvaid infusioone pikeneb heemi poolväärtusaeg organismis; pärast neljandat infusiooni pikeneb see 18,1 tunnini.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduvtoksilisuse, mutageensuse ja immunogeensuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Normosang'i inimeselt pärinemise tõttu ei ole pikaajalise raviga prekliinilisi uuringuid mõttekas teha ning seepärast ei ole potentsiaalset kantserogeensust ega reproduktsioonitoksilisust uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiin
Etanool 96%
Propüleenglükool
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.
Pärast lahjendamist tuleb lahus ära kasutada 1 tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Hoida ampull välispakendis, valguse eest kaitstult.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml lahust ampullis (I tüüpi klaas) – pakendis 4 ampulli.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Lahuse valmistamine

Ampullides müügil olev Normosang tuleb lahjendada vahetult enne manustamist klaaspudelisse 100 ml 0,9%-lise NaCl lahusega; patsiendi kaalu järgi arvutatud vajalik ravimikogus kantakse ampullist klaaspudelis. Lahus tuleb valmistada klaaspudelis, sest polüvinüülkloriidist plastmassnõus laguneb hemiin veidi kiiremini.

Ärge valmistage ette rohkem kui üks ampull päevas.

Lahus tuleb ära kasutada 1 tunni jooksul pärast lahjendamist.

Kuna Normosang'i lahus on ka pärast lahjendamist tume, on osakeste puudumist suspensioonis raske visuaalselt kontrollida. Seepärast on soovitatav kasutada filtriga infusioonikomplekti.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

524806

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.10.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.01.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2020