

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Normosang[®], 25 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: hemin, humani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Humani hemin.

Jedna ampula od 10 mL sadrži 250 mg humanog hemina (25 mg/mL).

Nakon razblaženja jedne ampule od 10 mL u 100 mL 0,9% rastvora natrijum hlorida, razblažen rastvor sadrži 2273 mikrograma humanog hemina po mililitru.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

etanol 96% (1 g/10 mL) i propilenglikol (4g/10mL) (videti odeljak 4.4)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Normosang je tamno obojen koncentrat za rastvor za infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija akutnih napada hepatične porfirije (akutne intermitentne porfirije, porfirija varijegate, hereditarne koproporfirije).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena dnevna doza je 3 mg/kg, jednom dnevno tokom četiri dana, razblaženo u 100 mL 0,9% rastvora natrijum-hlorida u staklenoj boci i primenjeno intravenski tokom najmanje 30 minuta u veliku antebrahijalnu ili gornju ili donju šuplju venu koristeći filter.

Maksimalna doza je 250 mg (1 ampula) dnevno.

Izuzetno, ako nije postignut željeni efekat nakon prvog ciklusa, terapija se može ponoviti uz strogi biohemijski nadzor.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagoditi dozu.

Deca i adolescenti

Napadi porfirije su retki kod dece, ali ograničeno iskustvo u lečenju tirozinemije upućuje da je primena kod dece bezbedna u dozi do 3 mg/kg dnevno tokom 4 dana, uz iste mere predostrožnosti kao i kod odraslih.

Način primene

Rastvor treba primeniti u veliku venu podlaktice ili gornju ili donju šuplju venu tokom barem 30 minuta. Nakon primene infuzije, venu treba isprati sa 100 mL 0,9 % rastvora natrijum-hlorida. Preporučuje se da se

inicijalno vena ispere sa 3 do 4 bolus injekcije od po 10 mL 0,9 % natrijum-hlorida, nakon čega se preostala zapremina fiziološkog rastvora može primenjivati putem infuzije tokom 10-15 minuta.

Za uputstva o razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre početka terapije, potrebno je potvrditi da se radi o napadu hepatične porfirije na osnovu kliničkih i bioloških kriterijuma:

- porodične ili lične anamneze;
- kliničkih znakova;
- kvantitativnog određivanja delta-amino-levulinske kiseline i porfobilinogena u urinu (umesto klasičnih WATSON-SCHWARZ ili HOESCH testova, koji su manje pouzdani).

Dejstvo leka Normosang je bolje ako se terapija započne što ranije nakon početka napada.

Nakon infuzije leka Normosang bol u abdomenu i drugi gastrointestinalni simptomi se povlače najčešće u roku od 2 do 4 dana. Na neurološke komplikacije (paraliza i psihološki poremećaji) lek slabije deluje.

Kako su napadi porfirije često udruženi sa različitim kardiovaskularnim i neurološkim simptomima, odgovarajući nadzor pacijenta mora biti obezbeđen.

Važno je upozoriti pacijenta da bi se napad mogao pogoršati ili izazvati ako gladuje ili uzima određene lekove (naročito estrogene, barbiturate i steroide), jer povećavajući potrebu za hemom u jetri indirektno indukuju aktivnost sintetaze delta-amino-levulinske kiseline.

Pošto je razblaženi rastvor hipertoničan, treba ga primeniti samo kao sporu intravensku infuziju. Da bi se sprečila iritacija vene, infuziju treba primeniti tokom najmanje 30 minuta u veliku venu podlaktice ili u gornju ili donju šuplju venu.

Nakon primene leka Normosang, moguća je tromboza vene u koju se lek primenjivao. Prijavljeno je nekoliko slučajeva koji opisuju trombozu gornje i donje šuplje vene i njihovih glavnih pritoka (ilijačne i subklavikalne vene). Rizik od tromboze gornje i donje šuplje vene se ne može isključiti.

Nakon ponovljenih primena leka zabeležene su promene na perifernim venama koje mogu da onemoguće ponovnu primenu infuzije putem ovih vena, zbog čega se može pojaviti potreba za primenom leka putem centralnog venskog katetera. Zbog navedenog, preporučuje se ispiranje vene sa 100 mL 0,9 % rastvora natrijum-hlorida nakon infuzije.

Ukoliko je intravenska kanila na mestu duži vremenski period, zbog mehaničke iritacije kao i zbog iritacije nastale dejstvom injekcione tečnosti, može doći do vaskularnog oštećenja i posledično ekstravazacije.

Testirajte kanilu pre primene infuzije leka Normosang i redovno tokom primene infuzije.

U slučaju ekstravazacije, može doći do promene boje kože.

Nakon ponovljene primene leka infuzijom zabeleženo je i povećanje koncentracije serumskog feritina. Preporučuje se redovno merenje serumskog feritina kako bi se pratile rezerve gvožđa u organizmu. Ako je potrebno, treba preduzeti i druge dijagnostičke i terapijske mere.

Tamna boja leka Normosang može prouzrokovati neuobičajenu boju plazme.

Standardne mere sprečavanja infekcija nastalih kao posledica primene lekova iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, testiranje pojedinih donacija na specifične markere za infekcije i uključivanje efektivnih proizvodnih procesa za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos tome, pri primeni lekova iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnog materijala se ne može u potpunosti ukloniti. Ovo takođe uključuje i nepoznate ili novonastale viruse i druge patogene.

Preduzete mere smatraju se efektivnim protiv virusa sa spoljašnjim omotačem, kao što su HIV, HBV i HCV.

Preporučuje se da se pri svakoj primeni leka Normosang pacijentu zabeleži ime i broj serije leka kako bi se održala veza između pacijenta i primenjene serije leka.

Jedna ampula leka Normosang od 10 mL sadrži 1 g etanola (96 %). To može biti štetno za pacijente koji imaju: oštećenu funkciju jetre, epilepsiju, oštećenje funkcije mozga i koji boluju od alkoholizma, kao i za trudnice i decu. Sadržaj etanola u leku Normosang može promeniti ili povećati efekat drugih lekova.

Lek Normosang sadrži 4g/10mL propilenglikola (po ampuli). Može izazvati iritaciju kože. Može uzrokovati alkoholu-slične simptome.

Lek Normosang ne treba primenjivati preventivno, zbog ograničenih podataka o primeni i zbog toga što je dugotrajna primena povezana sa rizikom nagomilavanja gvožđa (videti odeljak 4.8.).

Uz terapiju lekom Normosang preporučuje se i primena drugih dodatnih mera kao što su eliminacija okidača i obezbeđivanje dovoljne količine ugljenih hidrata.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U toku terapije lekom Normosang raste aktivnost enzima citohroma P450. Istovremenom primenom leka Normosang i lekova koji se metabolišu pomoću enzima citohroma P450 (kao što su estrogini, barbiturati i steroidi) može se ubrzati njihov metabolizam i smanjiti sistemska izloženost.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zbog nedostatka specifičnih podataka, iz pretkliničkih i kliničkih studija, rizik od primene leka tokom trudnoće nije definisan. Do danas nisu zabeleženi štetni efekti na novorođenčad čije su majke tokom trudnoće koristile lek Normosang.

Dojenje

Uticaj leka Normosang kod žena koje doje nije ispitivan. Kako se brojni lekovi izlučuju u majčino mleko, prilikom primene leka Normosang, tokom dojenja, treba biti na oprezu.

Zbog nedostatka odgovarajućih podataka, ne preporučuje se primena leka Normosang tokom trudnoće i dojenja, osim ako nije opravdano neophodna.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema dokaza da lek Normosang utiče na sposobnost prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su reakcije na mestu primene infuzije koja su češća ako se infuzija primenjuje u venu koja je premala (videti odeljak 4.4.).

Neželjena dejstva na lek navedena su prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost je prikazana kao: Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek); Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek); Povremena neželjena

dejtva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek); Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek); Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema

Retka: anafilaktoidna reakcija, preosetljivost (kao što su medikamentozni dermatitis i edem jezika)

Poremećaji nervnog sistema

Nepoznato: glavobolja

Vaskularni poremećaji

Veoma česta: otežan pristup venama

Nepoznato: tromboza na mestu primene, venska tromboza

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Česta: flebitis na mestu primene infuzije, bol na mestu primene infuzije, otok na mestu primene infuzije

Retka: groznica

Nepoznato: eritem na mestu primene, pruritus na mestu primene, nekroza na mestu primene

Ispitivanja

Povremena: porast feritina u serumu

Nepoznato: povećanje kreatinina u krvi

Povećanje koncentracije serumskog feritina prijavljeno je posle nekoliko godina terapije sa ponovljenim infuzijama, što je pokazatelj preopterećenja gvožđem (videti odeljak 4.4.).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: promena boje kože

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

faks: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U ispitivanjima sprovedenim na životinjama, akutno primenjene visoke doze leka Normosang izazvale su toksična oštećenja jetre. Doze deset puta veće od preporučenih doza za ljude dovode do sniženja krvnog pritiska kod pacova. Visoke doze mogu prouzrokovati poremećaj hemostaze.

Lek Normosang sadrži 4000 mg propilenglikola po ampuli od 10 mL. Propilenglikol u visokim dozama može prouzrokovati neželjena dejstva na centralni nervni sistem, laktičnu acidozu, oštećenja bubrega i jetre, povećanje osmolarnosti plazme i hemolitičke reakcije.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja lekom Normosang:

- Kod jedne pacijentkinje se javilo blago povraćanje, bol i otečenost podlaktice (na mestu primene) i oporavila se bez neočekivanih događaja;

- Kod drugog pacijenta koji je primio 10 ampula leka Normosang (2500 mg humanog hemina), u jednoj infuziji, došlo je do fulminantne hepatične insuficijencije;
- Jedan pacijent sa istorijom hronične hepatične insuficijencije koji je primio 4 ampule leka Normosang (1000 mg humanog hemina) doživeo je akutnu insuficijenciju jetre što je zahtevalo transplantaciju jetre;
- Jedan pacijent je primio 12 ampula leka Normosang (3000 mg humanog hemina), u toku dva dana, što je prouzrokovalo hiperbilirubinemiju, anemiju i generalizovanu hemoragičnu dijatezu. Efekti su trajali nekoliko dana nakon primene, ali se pacijent oporavio bez posledica.

Takođe, prijavljeno je da je primena visoke doze hematina (1000 mg), drugog oblika hema, prouzrokovala prolazni prestanak rada bubrega kod jednog pacijenta.

Parametre zgrušavanja krvi, funkciju jetre, bubrega i pankreasa, treba pažljivo pratiti do njihove normalizacije.

Takođe, potrebno je uraditi kardiovaskularni monitoring (mogućnost aritmije).

Terapijske mere

- Potrebno je primeniti infuzije albumina da bi se vezao slobodan i potencijalno reaktivan hemin.
- Primena aktivnog uglja će omogućiti da se prekine enterohepatičnu recirkulacija hema.
- Hemodijaliza je neophodna da bi se eliminisao propilenglikol.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali hematološki agensi

ATC šifra: B06AB.

Hem arginat je indikovano kod hepatične porfirije (akutne intermitentne porfirije, varijegatne porfirije i hereditarne koproporfirije). Navedene porfirije karakteriše postojanje poremećaja enzima koji učestvuju u biosintezi hema što prouzrokuje:

- 1) deficit hema potrebnog za sintezu različitih hemoproteina.
- 2) nakupljanje prekursora hema pre metaboličkog bloka, koji su direktno ili indirektno toksični za organizam.

Primenom hemina smanjuje se deficit hema što povratnom reakcijom prouzrokuje supresiju aktivnosti enzima delta-amino-lavulinske sintetaze (ključnog enzima u sintezi porfirina), koji zatim smanjuje proizvodnju porfirina i toksičnih prekursora hema. Doprinoseći ponovnom uspostavljanju normalnih nivoa hemoproteina i respiratornih pigmenta, hem koriguje biološke poremećaje koji nastaju kod pacijenta koji boluju od porfirije.

Kako je bioraspoloživost hemin arginata uporediva sa bioraspoloživošću methemalbumina, prirodnog transportera hema, on je efikasan i tokom remisije, i tokom akutnog napada. U oba slučaja, ali naročito tokom akutnog napada, infuzije hemina će verovatno normalizovati izlučivanje delta-amino-levulinske kiseline i porfobilinogena urinom, 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 preparata, infuzija hemin arginata ne prouzrokuje značajne promene u parametrima koagulacije i fibrinolize kod zdravih dobrovoljaca. Svi navedeni parametri ostaju nepromenjeni, izuzev koncentracije faktora IX i X, čija se vrednost privremeno smanji za 10 do 15 %.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon intravenske infuzije hemina (3 mg/kg), kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od porfirije, zabeleženi su sledeći farmakokinetički parametri (srednja vrednost ± SD):

| | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| – C ₍₀₎ | 60,0 ± 17 mikrograma/mL |
| – t _{1/2} eliminacije | 10,8 ± 1,6 sati |
| – Ukupan klirens plazme..... | 3,7 ± 1,2 mL/min |
| – Volumen distribucije..... | 3,4 ± 0,9 L |

Nakon ponovljene infuzije, poluvreme eliminacije hema u organizmu raste. Nakon četvrte infuzije, može se povećati i na 18,1 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti nakon jedne doze i ponovljenih doza, mutagenosti i imunogenosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Obzirom na humano poreklo leka Normosang, pretklinička ispitivanja dugotrajne terapije nisu sprovedena, zbog čega nisu istraženi karcinogeni potencijal i toksični uticaj na reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Arginin,
Etanol 96%,
Propilenglikol,
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa onima navedenim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon razblaživanja: Lek je u fizičko-hemijskom pogledu nakon razblaživanja stabilan 1 sat. Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek nakon razblaživanja treba odmah upotrebiti. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C.
Čuvati lek u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula (staklo tip I). Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 ampule i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Priprema rastvora

Lek Normosang, upakovan u ampuli, treba razblažiti neposredno pre primene u 100 mL 0,9 % rastvora natrijum-hlorida, u staklenoj boci. Potrebna količina leka, izračunata na osnovu težine pacijenta, se prebacuje u staklenu bocu iz ampule. Razblaženi rastvor treba da se priprema u staklenoj boci zbog nešto brže razgradnje hemina u PVC plastičnom kontejneru.

Nemojte pripremati više od jedne ampule na dan.

Rastvor treba iskoristiti u toku prvog sata nakon razblaženja.

Kako je rastvor leka Normosang tamno obojen i nakon razblaženja, vrlo je teško vizuelno proveriti prisustvo čestica u suspenziji. Zbog napred navedenog, preporučuje se upotreba seta infuzije sa filterom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD
Beogradskog bataljona 4, Beograd-Čukarica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000457641 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 27.09.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.