

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Normosang 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan hemine25 mg/ml.

Eén ampul van 10 ml bevat 250 mg humaan hemine.

Na verdunning van één ampul van 10 ml in 100 ml 0,9% NaCl-oplossing bevat de verdunde oplossing 2273 microgram per ml (2,273 mg/ml) humaan hemine.

Hulpstof met bekend effect: ethanol 96% (1 g/10 ml) (zie rubriek 4.4)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Normosang is een donker gekleurd concentraat voor oplossing voor infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van acute aanvallen van hepatische porfyrie (acute intermitterende porfyrie, porphyria variegata, hereditaire coproporfyrie).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosis is eenmaal daags 3 mg/kg gedurende vier dagen, verdund in 100 ml 0,9% natriumchloride in een glazen fles en gedurende minimaal 30 minuten met behulp van een lijnfilter intraveneus geïnfuseerd in een grote onderarm- of centrale ader.

De dosis mag de 250 mg (1 ampul) per dag niet overschrijden.

Bij onvoldoende respons na de eerste behandelingskuur kan de behandelingskuur in uitzonderlijke gevallen worden herhaald onder strikte biochemische controle.

Ouderen

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

Kinderen en adolescenten

Aanvallen van porfyrie komen zelden voor bij kinderen maar beperkte ervaring bij tyrosinemie geeft aan dat het veilig is een dosis te gebruiken van dagelijks maximaal 3 mg/kg gedurende 4 dagen, toegediend met dezelfde voorzorgsmaatregelen als bij volwassenen.

Wijze van toediening

De infusies dienen gedurende een periode van minimaal 30 minuten te worden toegediend in een grote onderarm- of centrale ader. Na de infusie dient de ader te worden gespoeld met 100 ml 0,9% NaCl. Het is raadzaam de ader aanvankelijk te spoelen met 3 tot 4 bolusinjecties van 10 ml 0,9% NaCl, waarna de resterende hoeveelheid fysiologische zoutoplossing gedurende 10 – 15 minuten kan worden geïnfundeerd.

Voor instructies voor het prepareren van de oplossing, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Voorafgaand aan de behandeling is het noodzakelijk een aanval van hepatische porfyrie te bevestigen door middel van een serie klinische en biologische criteria:
 - suggestieve familie- of persoonlijke anamnese,
 - suggestieve klinische tekenen,
 - kwantitatieve bepaling van delta-aminolevulinezuur en porfobilinogeen in urine (dit verdient de voorkeur boven de traditionele WATSON-SCHWARZ of HOESCH tests die minder betrouwbaar worden geacht).
- Hoe eerder men na het begin van een aanval begint met de behandeling met Normosang hoe beter de werkzaamheid.
- Als gevolg van Normosang infusies verdwijnen buikpijn en andere maag-darmsymptomen over het algemeen binnen 2-4 dagen. Neurologische complicaties (paralyse en psychologische stoornissen) worden minder beïnvloed door de behandeling.
- Daar porfyrie-aanvallen vaak in verband worden gebracht met verschillende cardiovasculaire en neurologische manifestaties dient voor passende observatie te worden gezorgd.
- Het is ook belangrijk dat patiënten worden gewaarschuwd voor het risico dat aanvallen worden verergerd of veroorzaakt door vasten of het gebruik van bepaalde geneesmiddelen (met name oestrogenen, barbituraten en steroïden), omdat zij door het verhogen van de behoefte van de lever aan haem in staat zijn de delta-aminolevulinezuursynthase-activiteit indirect te induceren.
- Daar de verdunde oplossing hypertoonisch is, dient hij uitsluitend te worden toegediend door middel van zeer trage intraveneuze infusie.
Om aderirritatie te voorkomen dient de infusie gedurende ten minste 30 minuten te worden toegediend in een grote ader van de onderarm of in een centrale ader.
- Na toediening van Normosang kan veneuze trombose optreden in de ader die voor de infusie wordt gebruikt. Er zijn een aantal gevallen beschreven van trombose in de holle aders en hun grootste vertakkingen (vena iliaca en subclavia). Het risico van trombose in de holle aders kan niet worden uitgesloten.
- Perifere veneuze veranderingen zijn gemeld na herhaalde infusies en kunnen het gebruik van de aangetaste aderen verdere infusies voorkomen, waardoor het gebruik van een centrale veneuze lijn noodzakelijk is. Daarom is het raadzaam de ader na de infusie te spoelen met 100 ml 0,9% NaCl.
- Als de intraveneuze canule te lang op zijn plaats blijft, kan er als gevolg van mechanische irritatie en ook vanwege irritatie door de injectievlloeistof, schade aan de bloedvaten ontstaan waardoor er extravasatie kan optreden.
- Test de canule voordat u Normosang gebruikt en controleer de canule ook regelmatig tijdens de infusie.
- Als er sprake is van extravasatie kan er huidverkleuring optreden.
- Na herhaalde infusies zijn verhoogde serumferritineconcentraties gemeld. Het is daarom raadzaam serumferritine met regelmatige tussenpozen te meten om de ijzervoorraden in het lichaam te controleren. Indien nodig dienen andere onderzoeksmethoden en therapeutische maatregelen te worden genomen.

- De donkere kleur van Normosang kan het plasma een ongebruikelijke kleur geven.
- De standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties veroorzaakt door het gebruik van geneesmiddelen die afgeleid zijn van humaan bloed of plasma zijn onder andere selectie van de donoren, individuele donaties onderzoeken op specifieke markers van infecties en het invoeren van doeltreffende stappen in het vervaardigingproces voor de inactivering/verwijdering van virussen. Desondanks kan de mogelijkheid dat er bij toediening van geneesmiddelen die afgeleid zijn van humaan bloed of plasma infectieuze stoffen worden overgedragen niet volledig worden uitgesloten. Dit is ook van toepassing voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.
- De genomen maatregelen worden als doeltreffend beschouwd voor omhulde virussen zoals HIV, HBV en HCV.
- Er wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer Normosang aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het product te registreren zodat de koppeling tussen de patiënt en de partij van het product behouden blijft.
- Normosang bevat 1 g ethanol (96%) per ampul van 10 ml. Dit kan schadelijk zijn voor personen die lijden aan leverziekte, alcoholisme, epilepsie, hersenletsel of hersenziekte evenals voor zwangere vrouwen en kinderen. Het ethanolgehalte van Normosang kan het effect van andere geneesmiddelen wijzigen of verhogen.
- Normosang dient niet te worden gebruikt als preventieve behandeling daar beschikbare informatie te beperkt is en langdurige toediening van regelmatige infusies het risico van ijzerstapeling met zich meebrengt (zie rubriek 4.8).
- Naast behandeling met Normosang en andere noodzakelijke maatregelen zoals het elimineren van veroorzakende factoren, wordt geadviseerd te zorgen voor voldoende aanbod van koolhydraten.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tijdens de behandeling met Normosang neemt de enzymactiviteit van de P450-enzymen toe. Het metabolisme van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen (zoals oestrogenen, barbituraten en steroïden) kan toenemen tijdens toediening van Normosang, hetgeen leidt tot lagere systemische blootstelling.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij het ontbreken van specifieke experimentele en klinische gegevens, zijn de risico's tijdens de zwangerschap niet gedefinieerd; tot nu toe zijn er echter geen naderkingen opgemerkt bij pasgeboren baby's van wie de moeders tijdens hun zwangerschap werden behandeld met Normosang.

Borstvoeding

Normosang is niet bestudeerd tijdens het geven van borstvoeding. Daar talrijke stoffen worden uitgescheiden in moedermelk, is het raadzaam om voorzichtig te zijn met het toedienen van Normosang tijdens het geven van borstvoeding.

Doordat er beperkte gegevens zijn, kan Normosang tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding niet worden aanbevolen tenzij het absoluut noodzakelijk is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen aanwijzingen om aan te nemen dat Normosang een nadelige invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn reacties op de infusieplaats die zich met name voordoen wanneer infusie plaatsvindt in te kleine aderen (zie rubriek 4.4).

Gemelde bijwerkingen worden hieronder vermeld, zowel op systeem/orgaanklasse als op frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactoïde reactie, overgevoeligheid (zoals dermatitis medicamentosa en tongoedeem).

Zenuwstelselaandoeningen:

Niet bekend: hoofdpijn

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: slechte veneuze toegang

Niet bekend: trombose op de injectieplaats, veneuze trombose

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: flebitis, pijn of zwelling op de infusieplaats

Zelden: pyrexie

Niet bekend: erytheem op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, extravasatie, necrose op de injectieplaats

Onderzoeken

Soms: verhoogd serumferritine

Niet bekend: verhoogd creatininegehalte in het bloed

Verhoogde serumferritineconcentraties zijn gemeld na behandeling van een aantal jaren met herhaalde infusies, die kunnen wijzen op een ijzerstapeling (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Huidaandoeningen

Niet bekend: huidverkleuring

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Bij dierproeven met Normosang werden de acute toxische effecten na hoge dosering gericht op de lever. Tien keer hogere totaaldoses dan de aanbevolen dosering voor mensen verlaagden ook de bloeddruk bij ratten. Hoge doses kunnen stoornissen bij hemostase veroorzaken.

Normosang bevat 4000 mg propyleenglycol per ampul van 10 ml. Propyleenglycol in hoge doses kan bijwerkingen in het centrale zenuwstelsel, lactacidose, nier- en levertoxiciteit, toegenomen plasma-osmolariteit en hemolytische reacties veroorzaken.

Er zijn gevallen van een overdosis van Normosang gerapporteerd. Een patiënt had bijvoorbeeld last van licht braken en pijn en gevoeligheid in de onderarm (aan de kant van de infusie), maar is daarna zonder verdere problemen genezen. Een andere patiënt die 10 ampullen Normosang (2500 mg humaan hemine) toegediend kreeg in één infusie, ontwikkelde een acuut leverfalen, en weer een andere patiënt met een medische

voorgeschiedenis van chronisch leverfalen die 4 ampullen Normosang (1000 mg humaan hemine) toegediend kreeg, ervoer acuut leverfalen waarna een levertransplantatie vereist was. Eén patiënt kreeg verspreid over 2 dagen 12 ampullen Normosang (3000 mg humaan hemine) toegediend, wat leidde tot hyperbilirubinemie, anemie en een algemene hemorragische diathese. De uitwerkingen duurden enkele dagen na toediening voort, maar de patiënt werd zonder verdere gevolgen beter.

Bovendien werd gemeld dat een hoge dosis (1000 mg) hematine, een andere vorm van haem, tijdelijk nierfalen bij één patiënt heeft veroorzaakt.

Bloedcoagulatieparameters, lever-, nier- en pancreasfuncties dienen tot hun normalisatie zorgvuldig geobserveerd te worden.

Cardiovasculaire observatie dient eveneens plaats te vinden (kans op hartritmestoornis).

Therapeutische maatregelen

- Albumine-infusies dienen toegediend te worden om de vrij circulerende en mogelijk reactieve hemine te binden.
- De toediening van geactiveerde kool zal ervoor zorgen dat de enterohepatische recirculatie van de haem wordt onderbroken.
- Hemodialyse is noodzakelijk voor het elimineren van de propyleenglycol.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige hematologische middelen, ATC-code: BO6AB.

Haemarginaat is geïndiceerd voor hepatische porfyrie (intermitterende acute porfyrie, porfyrie variegata en hereditaire coproporfyrie). Deze porfyrieën worden gekenmerkt door het bestaan van een enzymatische blokkering in de baan van haembiosynthese, hetgeen resulteert in:

- 1) een tekort aan haem noodzakelijk voor de synthese van verschillende hemoproteïnen.
- 2) voornamelijk de accumulatie voorafgaand aan de metabolische blokkering van haemprecursors die direct of indirect toxisch zijn voor het organisme.

De toediening van hemine, door het reduceren van het haemtekort, onderdrukt door feedback de activiteit van delta-aminolevulinesynthase (het sleutelenzym in de synthese van de porfyrienen), hetgeen de productie van porfyrienen en van de toxische precursors van haem vermindert. Daarom corrigeert haem, door bij te dragen aan het herstellen van normale hemoproteïnespiegels en van respiratoire pigmenten, de biologische stoornissen die zijn opgemerkt bij patiënten met porfyrie. Daar de biologische beschikbaarheid van haemarginaat vergelijkbaar is met die van methemalbumine, de natuurlijke transportvorm van haem, is het effectief tijdens zowel remissie als een acute aanval. In beide gevallen, maar met name tijdens een acute aanval, corrigeren hemine-infusies waarschijnlijk de uitscheiding via de urine van delta-aminolevulinezuur en porfobilinogeen, de twee belangrijkste precursors waarvan de accumulatie kenmerkend is voor de ziekte. Dit is van toepassing op zowel acute intermitterende porfyrie als porphyria variegata.

In tegenstelling tot oudere galenische preparaten, veroorzaken haemarginaatinfusies geen significante veranderingen in de coagulatie- en fibrinolyseparameters bij gezonde vrijwilligers. Al deze parameters bleken onveranderd te blijven met uitzondering van de concentraties van de factoren IX en X, die tijdelijk daalden met 10 tot 15%.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na een intraveneuze hemine-infusie (3 mg/kg), zijn de farmacokinetische parameters (gemiddelde $\pm$ SD) opgemerkt bij gezonde vrijwilligers en patiënten met porfyrie als volgt:

- $C_{(0)}$ 60,0 $\pm$ 17 μ g/ml
- Eliminatiehalfwaardetijd 10,8 $\pm$ 1,6 uur

- Totale plasmaklaring..... $3,7 \pm 1,2$ ml/min
- Distributievolume..... $3,4 \pm 0,9$ l

Na herhaalde infusies neemt de halfwaardetijd van haem in het organisme toe; hij stijgt tot 18,1 uur na de 4^e infusie.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, mutageniteit en immunogeniciteit. Als gevolg van de humane origine van Normosang heeft het geen zin niet-klinische onderzoeken met langdurige behandeling uit te voeren, daarom zijn carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Arginine,
ethanol 96%,
propyleenglycol,
water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

Na verdunning moet de oplossing binnen een uur worden gebruikt.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De ampul in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

10 ml oplossing in ampul (glas type I) – verpakking van 4.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Prepareren van de oplossing

Normosang, geleverd in ampullen, dient onmiddellijk voor toediening te worden verdund in 100 ml 0,9% NaCl-oplossing in een glazen fles; de hoeveelheid benodigd product, berekend aan de hand van het gewicht van de patiënt, wordt vanuit de ampul overgebracht in de glazen fles. In verband met een iets snellere afbraak van hemine in een kunststofcontainer van PVC dient de verdunning in een glazen fles geprepareerd te worden.

Niet meer dan één ampul per dag bereiden.

De oplossing dient binnen een uur na verdunning te worden gebruikt.

Daar de Normosang-oplossing zelfs na verdunning donker van kleur is, is het moeilijk visueel te verifiëren op afwezigheid van deeltjes in suspensie. Daarom wordt geadviseerd een infusieset met een filter te gebruiken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 33614

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 december 2008
Datum van laatste hernieuwing: 5 mei 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 19 november 2024