

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Normosang 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Humanes Hämin 25 mg/ml.
Eine Ampulle zu 10 ml enthält 250 mg humanes Hämin.

Nach Verdünnung einer 10 ml-Ampulle in 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung enthält die verdünnte Lösung 2273 µg/ml humanes Hämin.

Sonstige Bestandteile:

Ethanol 96% (1 g/10 ml) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Normosang ist ein dunkel gefärbtes Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Krisen akuter hepatischer Porphyrien (akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, hereditäre Coproporphyrinurie).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 3 mg/kg Körpergewicht, zu verabreichen einmal täglich über einen Zeitraum von vier Tagen. Die Lösung wird mit 100 ml 0,9%igem Natriumchlorid in einer Glasflasche verdünnt und als intravenöse Infusion über mindestens 30 Minuten in eine große Unterarmvene oder Zentralvene unter Verwendung eines Infusionssets mit Filter verabreicht. Die Dosis darf 250 mg (1 Ampulle) pro Tag nicht überschreiten.

In Ausnahmefällen kann der Behandlungszyklus unter strenger biochemischer Kontrolle wiederholt werden, wenn mit dem ersten Behandlungszyklus kein adäquates Ansprechen erzielt wurde.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Porphyrie-Schübe bei Kindern sind zwar selten, aber die begrenzten Erfahrungen bei Tyrosinämie lassen darauf schließen, dass die Anwendung einer Dosis von maximal 3 mg/kg täglich für 4 Tage unbedenklich ist, wenn sie mit derselben Vorsicht wie bei Erwachsenen verabreicht wird.

Art und Dauer der Anwendung

Die Infusionen sind über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten in eine große Unterarmvene oder eine Zentralvene zu verabreichen. Anschließend sollte die Vene mit 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung gespült werden. Es wird empfohlen, die Vene zuerst mit 3 bis 4 Bolusinjektionen von je 10 ml

0,9%igem NaCl zu spülen und danach das restliche Volumen der Kochsalzlösung über 10–15 Minuten zu infundieren.

Informationen zur Herstellung der Lösung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Vor dem Beginn der Behandlung muss das Vorliegen eines akuten Schubs der hepatischen Porphyrie anhand einer Reihe von klinischen und biologischen Kriterien bestätigt werden:
 - entsprechende Familienanamnese oder persönliche Vorgeschichte,
 - entsprechende klinische Zeichen,
 - quantitative Bestimmung von Delta-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen im Urin (anstelle der klassischen WATSON-SCHWARZ oder HOESCH-Tests, die als weniger zuverlässig gelten).
- Je früher die Behandlung mit Normosang nach dem Beginn eines akuten Schubes begonnen wird, desto größer ist ihre Wirksamkeit.
- Abdominale Schmerzen und andere gastrointestinale Symptome verschwinden durch die Normosang-Infusionen im Allgemeinen innerhalb von 2–4 Tagen. Neurologische Komplikationen (Lähmungen oder psychische Störungen) werden von der Behandlung weniger beeinflusst.
- Da Porphyrie-Krisen häufig mit verschiedenen kardiovaskulären und neurologischen Manifestationen einhergehen, sollte eine ausreichende Überwachung gewährleistet sein.
- Außerdem müssen die Patienten darauf hingewiesen werden, dass das Risiko für akute Schübe durch Fastenkuren oder durch die Einnahme bestimmter Medikamente (insbesondere Östrogene, Barbiturate und Steroide) steigt bzw. Schübe dadurch ausgelöst werden können, weil sie durch Erhöhung des Hämbedarfs der Leber indirekt die Aktivität der Delta-Aminolävulinsäuresynthase induzieren können.
- Da die verdünnte Lösung hypertont ist, sollte sie nur als sehr langsame intravenöse Infusion verabreicht werden. Zur Vorbeugung vor Venenreizungen sollte die Infusion über mindestens 30 Minuten in eine große Unterarmvene oder eine Zentralvene verabreicht werden.
- Nach Gabe von Normosang besteht die Möglichkeit, dass eine Venenthrombose in der für die Infusion verwendeten Vene auftritt. Es wurden wenige Fälle von Thrombose im Bereich der Venae cavae und deren Hauptzweigen (V. iliaca und V. subclavia) beschrieben. Ein Thromboserisiko im Bereich der Hohlvenen kann daher nicht ausgeschlossen werden.
- Es liegen Berichte über Veränderungen der peripheren Venen nach mehrmaligen Infusionen vor, die die Benutzung der

betroffenen Venen für weitere Infusionen verhindern können und die Legung eines zentralen Venenzugangs erforderlich machen. Deshalb wird empfohlen, die Vene nach der Infusion mit 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung zu spülen.

- Wenn die Liegedauer der intravenösen Kanüle zu lange ist, kann durch mechanische Reizung und auch durch Reizung durch die Infusionsflüssigkeit eine Gefäßschädigung auftreten, die zu Extravasation führen kann.
- Vor der Infusion von Normosang muss die Kanüle getestet und während der Infusion regelmäßig überprüft werden.
- Im Fall einer Extravasation kann Hautverfärbung auftreten.
- Nach mehrmaliger Infusion wurde über einen Anstieg der Ferritinkonzentrationen im Serum berichtet. Zur Überwachung der Eisenspeicher des Körpers empfiehlt sich deshalb eine regelmäßige Kontrolle des Serumferritins. Gegebenenfalls sollte zu anderen Untersuchungsmethoden und therapeutischen Maßnahmen gegriffen werden.
- Die dunkle Färbung von Normosang kann dem Plasma eine ungewöhnliche Farbe verleihen.
- Die Standardmaßnahmen zur Vorbeugung gegen Infektionen infolge der Anwendung des aus menschlichem Blut oder Plasma zubereiteten Arzneimittels umfassen die Auswahl der Spender, die Untersuchung der einzelnen Spenden nach spezifischen Infektionsmarkern und die Durchführung wirksamer Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma die Möglichkeit der Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Das gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.
- Die Maßnahmen werden als wirksam gegen umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV betrachtet.
- Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Normosang an einen Patienten den Namen und die Chargennummer des Produkts zu notieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Produktcharge aufrechtzuerhalten.
- Normosang enthält 1 g Ethanol (96 %) pro Ampulle zu 10 ml. Dies kann für Menschen schädlich sein, die an einer Erkrankung der Leber, an Alkoholabhängigkeit, Epilepsie, an einer Hirnverletzung oder -erkrankung leiden, aber auch für Schwangere und Kinder. Der Ethanol-Gehalt von Normosang kann die Wirkung anderer Arzneimittel verändern oder verstärken.
- Normosang sollte nicht zur präventiven Behandlung verwendet werden, da das verfügbare Datenmaterial zu gering ist und bei Langzeitbehandlung mit regelmäßigen Infusionen das Risiko einer Eisenüberladung besteht (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Normosang 25 mg/ml

- Zusätzlich zu der Behandlung mit Normosang und anderen notwendigen Maßnahmen, wie z.B. der Eliminierung von auslösenden Faktoren, wird empfohlen, für eine ausreichende Kohlehydratzufuhr zu sorgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Behandlung mit Normosang erhöht sich die Aktivität der P450-Enzyme. Der Stoffwechsel gleichzeitig verabreichter Medikamente, die mit Hilfe von Cytochrom-P450-Enzymen metabolisiert werden (wie z.B. Östrogene, Barbiturate und Steroide), kann sich während der Verabreichung von Normosang intensivieren, was eine geringere systemische Exposition zur Folge hat.

4.6 Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Auf Grund des Fehlens spezifischer experimenteller und klinischer Daten sind keine Risiken während der Schwangerschaft definiert worden. Bisher wurden keine Nachwirkungen bei neugeborenen Babys beobachtet, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Normosang behandelt worden sind.

Stillzeit

Normosang wurde nicht während der Stillzeit untersucht. Da viele Substanzen in die Muttermilch ausgeschieden werden, sollte Normosang während der Stillzeit mit der nötigen Vorsicht angewendet werden.

Auf Grund des begrenzten Datenmaterials kann die Anwendung von Normosang während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen werden, es sei denn, die Anwendung ist unbedingt erforderlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es gibt bisher keine Anhaltspunkte dafür, dass Normosang zu einer Beeinträchtigung des Fahrverhaltens oder des Gebrauchs von Maschinen führt.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen sind Reaktionen an der Infusionsstelle, die vor allem dann auftreten, wenn die Infusion in zu kleine Venen verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Nachfolgend sind die berichteten unerwünschten Reaktionen nach Systemorganen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit ist definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeit (wie z.B. Dermatitis medicamentosa und Zungenödem)

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Kopfschmerzen

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: schlechter Venenzugang
Nicht bekannt: Thrombose am Infusionsort, Venenthrombose

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Phlebitis am Infusionsort, Schmerzen am Infusionsort, Schwellung am Infusionsort

Selten: Fieber

Nicht bekannt: Erythem an der Infusionsstelle, Pruritus an der Infusionsstelle, Extravasation, Nekrose an der Infusionsstelle

Untersuchungen

Gelegentlich: Anstieg des Serumferritins
Nicht bekannt: Anstieg des Blutkreatinins

Über einen Anstieg der Ferritinkonzentrationen im Serum wurde nach mehreren Jahren der Behandlung mit wiederholten Infusionen berichtet, was auf eine Eisenüberladung hindeuten kann (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Hautverfärbungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In tierexperimentellen Untersuchungen mit Normosang richteten sich die akuten toxischen Wirkungen nach hoher Dosierung gegen die Leber. Gesamtdosen, die um das Zehnfache über der empfohlenen Dosierung für den Menschen lagen, führten zu einem Blutdruckabfall bei Ratten. Höhere Dosen können zu Störungen der Hämostase führen.

Normosang enthält 4000 mg Propylenglycol pro 10 ml-Ampulle. Propylenglycol kann in hohen Dosen Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem, Laktatazidose, Nieren- und Lebertoxizität, eine Erhöhung der Plasmaosmolarität sowie hämolytische Reaktionen bewirken.

Es wurde von Fällen von Überdosierung mit Normosang berichtet. Ein Patient z. B. zeigte leichtes Erbrechen, Schmerzen und Empfindlichkeit im Bereich des Unterarms (am Infusionsort) und erholte sich ohne Zwischenfall.

Ein anderer Patient, der 10 Ampullen Normosang (2.500 mg humanes Häm) in einer einzigen Infusion erhielt, entwickelte eine fulminante Leberinsuffizienz, und bei einem Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz in der Anamnese, der 4 Ampullen Normosang (1.000 mg humanes Häm) erhielt, trat eine akute Leberinsuffizienz auf, die eine

Lebertransplantation erforderte. Ein Patient erhielt 12 Ampullen Normosang (3.000 mg humanes Häm) über 2 Tage, was zu Hyperbilirubinämie, Anämie und einer generalisierten Diathese führte.

Die Wirkungen hielten nach der Verabreichung mehrere Tage lang an, aber dann besserte sich der Zustand des Patienten ohne Folgescheinungen.

Darüber hinaus wurde berichtet, dass eine hohe Dosis (1000 mg) Hämatin, eine andere Form von Häm, bei einem Patienten zu einer vorübergehenden Niereninsuffizienz führte.

Die Blutgerinnungsparameter sowie die Leber-, Nieren- und Bauchspeicheldrüsenfunktion sollten sorgfältig überwacht werden, bis sie sich wieder normalisiert haben.

Ferner sollte auch die Herz-Kreislauf-funktion (mögliche Arrhythmien) überwacht werden.

Behandlungsmaßnahmen

- zum Binden des frei zirkulierenden und potenziell reaktiven Hämins sollten Albumininfusionen verabreicht werden.
- die Gabe von Aktivkohle unterbricht die enterohepatische Hämrezirkulation.
- zur Eliminierung von Propylenglycol ist eine Hämodialyse erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige hämatologische Mittel, ATC-Code: B06AB.

Hämarginat ist indiziert für die Behandlung hepatischer Porphyrien (akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata und hereditäre Coproporphyrinurie). Diese Porphyrien sind gekennzeichnet durch das Auftreten einer enzymatischen Blockade auf dem Häm biosyntheseweg, die Folgendes bewirkt:

- 1) einen Mangel an dem für die Bildung verschiedener Hämoproteine notwendigen Häm;
- 2) eine Anhäufung von Häm-Vorläufern vorwiegend vor der metabolischen Blockade, die eine direkte oder indirekte toxische Wirkung für den Organismus haben.

Durch die Verabreichung von Häm wird der Hämangel gebessert und über eine Feedback-Regulation die Aktivität der Delta-Aminolävulinsäure-Synthase (das Schlüsselenzym für die Porphyrinsynthese) supprimiert, was die Bildung von Porphyrinen und toxischen Häm-Vorläufern reduziert. Somit korrigiert Häm durch seinen Beitrag zur Wiederherstellung normaler Spiegel von Hämoproteinen und respiratorischen Pigmenten die biologische Dysregulation, die bei Patienten mit Porphyrie beobachtet wurde. Da die Bioverfügbarkeit von Hämarginat mit der von Methämalbumin, der natürlichen Transportform von Häm, vergleichbar ist, ist es sowohl in der Remission als auch bei einem akuten Schub wirksam. In beiden Fällen, aber besonders während eines akuten Schubes, können Häm-Infusionen die Ausscheidung von Delta-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen, den beiden Hauptvorläufern, deren Anhäufung für die Krankheit charakteristisch ist, im Urin korrigieren. Dies

gilt sowohl für die akute intermittierende Porphyrie als auch für die Porphyria varie-gata.

Im Unterschied zu älteren galenischen Zubereitungen verursachen Hämarginatinfusionen keine signifikanten Veränderungen der Koagulations- und Fibrinolyseparameter bei gesunden freiwilligen Probanden. Es konnte gezeigt werden, dass alle diese Parameter unverändert bleiben, mit Ausnahme der Konzentrationen von Faktor IX und X, die vorübergehend um 10 bis 15 % sanken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Infusion von Häm in (3 mg/kg) wurden folgende pharmakokinetische Parameter (Mittelwert \pm SD) bei gesunden freiwilligen Probanden und Patienten mit Porphyrie ermittelt:

- $C_{(0)}$
60,0 \pm 17 μ g/ml
- Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$)
10,8 \pm 1,6 Stunden
- Gesamtplasmaclearance
3,7 \pm 1,2 ml/Min
- Verteilungsvolumen
3,4 \pm 0,9 l

Nach mehreren Infusionen verlängert sich die Halbwertszeit von Häm im Organismus; nach der vierten Infusion erhöht sie sich auf 18,1 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach einmaliger und wiederholter Verabreichung, Mutagenität und Immunogenität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Auf Grund des humanen Ursprungs von Normosang sind präklinische Studien mit Langzeitanwendung nicht aussagekräftig genug, um ihre Durchführung zu rechtfertigen, daher wurden das kanzerogene Potenzial und die Reproduktionstoxizität nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Arginin,
Ethanol 96%,
Propylenglycol,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach der Verdünnung sollte die Lösung innerhalb von 1 Stunde verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung in einer Ampulle (Typ I-Glas) – Packung zu 4 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Zubereitung der Lösung

Normosang wird in Ampullen präsentiert und sollte erst unmittelbar vor der Verabreichung mit 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung in einer Glasflasche verdünnt werden. Die anhand des Körpergewichts des Patienten berechnete benötigte Menge des Produkts wird von der Ampulle in die Glasflasche transferiert. Die Verdünnung sollte in einer Glasflasche zubereitet werden, weil Häm in Behältnissen aus PVC etwas rascher abgebaut wird.

Es sollte nicht mehr als eine Ampulle pro Tag zubereitet werden.

Die Lösung sollte nach der Verdünnung innerhalb einer Stunde verwendet werden.

Da die Normosang-Lösung auch nach der Verdünnung noch eine sehr dunkle Farbe hat, ist es schwierig, die Suspension visuell auf Schwebeteilchen zu untersuchen. Daher empfiehlt sich die Verwendung eines Infusionssets mit Filter.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.03381.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27/09/2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
05/05/2019

10. STAND DER INFORMATION

12/2019

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin