

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нормосанг, 25 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Гемин представляет собой производное гемоглобина, полученное из концентрата эритроцитов донорской крови человека путем его отделения от клеточного материала и белков.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: гемин.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 25 мг гемина.

Каждая ампула объемом 10 мл содержит 250 мг гемина

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, пропиленгликоль (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Раствор темно-коричневого цвета

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нормосанг показан к применению у взрослых и детей

Острые приступы печеночной порфирии (острой перемежающейся порфирии, вариегатной порфирии и наследственной копропорфирии).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза определяется из расчета 3 мг/кг 1 раз в сутки в течение 4 дней. Максимальная суточная доза составляет 250 мг (1 ампула).

В исключительных случаях, курс может быть повторен при недостаточном ответе на

первый курс-терапии, при строгом контроле биохимических показателей.

Применение у пожилых

Корректировки дозы у пожилых пациентов не требуется.

Дети

Острые приступы порфирии у детей редки, однако ограниченный опыт применения препарата при тирозинемии предполагает безопасность диапазона доз, не превышающих суточные дозы, из расчета 3 мг/кг в течение 4 дней, при тех же мерах предосторожности, что и у взрослых пациентов.

Способ применения

Концентрат, разведенный в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводят в одну из подкожных вен предплечья или в центральную вену. Поскольку раствор для инфузии является гипертоническим, он должен вводиться очень медленно. Для предотвращения раздражения вены, длительность инфузии должна составлять не менее 30 мин.

По окончании инфузии следует внутривенно ввести 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для промывания вены: сначала ввести 3-4 болюсные инъекции по 10 мл, а затем – оставшийся объем в течение 10-15 мин инфузионно.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гемину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Беременность и период грудного вскармливания.

Особые указания

Перед началом терапии следует подтвердить диагноз острого приступа печеночной порфирии по следующим критериям:

- положительный или предполагаемый семейный, или индивидуальный анамнез;
- характерная клиническая картина;
- количественное определение дельта-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена в моче (предпочтительнее, чем менее надежные тесты Хоша и

Уотсона- Шварца).

Чем раньше начато лечение Нормосангом с момента начала приступа, тем выше его эффективность.

Как результат инфузий Нормосанга, боль в животе и другие симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, как правило, исчезают в течение 2-4 дней. Неврологические осложнения (паралич, психологические нарушения) подвержены лечению в меньшей степени. Поскольку приступы порфирии часто связаны с различными сердечно-сосудистыми и неврологическими проявлениями, необходимо обеспечить соответствующий контроль за состоянием пациентов.

Пациенты должны быть обязательно информированы о том, что при голодании или приеме некоторых лекарственных средств (в частности, барбитуратов, эстрогенов и других стероидных гормонов) риск возникновения приступов повышается вплоть до их провоцирования.

Вышеуказанные факторы увеличивают потребность печени в гемме, что прямо или опосредованно индуцирует активность синтазы дельта-аминолевулиновой кислоты.

Для предупреждения раздражения вены, препарат желательно вводить в крупную вену предплечья или центральную вену, а длительность инфузии должна быть не менее 30 мин (см. раздел 4.2).

При применении Нормосанга существует вероятность развития тромбоза вены, через которую выполнялась инфузия. Описано несколько случаев тромбоза полых вен и их основных притоков (подвздошной и подключичной вен). Нельзя исключать риск возникновения тромбоза полых вен.

При повторных инфузиях наблюдаются изменения периферических вен, что затрудняет последующий доступ в те же вены и оправдывает использование центрального венозного русла. Поэтому после проведения инфузии препарата рекомендуется промывание вены 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида (см. раздел 4.2).

При длительном использовании внутривенной канюли из-за механического раздражения, а также из-за раздражения, вызванного инъекционным раствором, может произойти повреждение сосудов и попадание жидкости в окружающие ткани (экстравазация) с последующим некрозом в месте инъекции.

Следует проверять канюлю перед началом инфузии и проводить регулярный осмотр во время проведения инфузии.

В случае попадания жидкости в окружающие ткани может наблюдаться нарушение окраски кожи.

Увеличение концентрации ферритина в плазме отмечалось после многократных инфузий.

Рекомендуется регулярно измерять концентрацию ферритина в плазме для оценки депонированного в организме железа.

Темный цвет раствора Нормосанга может придавать плазме крови необычный оттенок. Предпринимаемые в процессе производства препарата Нормосанг мероприятия по предотвращению инфекций, развивающихся при использовании медицинских продуктов, приготовленных из крови или плазмы человека, признаны эффективными в отношении оболочечных вирусов, таких как ВИЧ, вирусы гепатитов В и С. Они включают в себя отбор доноров, скрининг индивидуальных образцов крови по специфическим маркерам инфекций, а также использование в производственном процессе этапов инаktivации или удаления вирусов. Несмотря на эти меры, при назначении препаратов, приготовленных из человеческой крови или плазмы, возможность передачи инфекционных агентов не может быть полностью исключена. Это относится также к неизвестным и появляющимся вирусам и другим патогенам.

При каждом введении Нормосанга следует записывать имя пациента и номер серии препарата, для того, чтобы поддерживать связь между пациентом и определенной серией Нормосанга.

Нормосанг не следует использовать как средство профилактической терапии, поскольку имеющиеся данные весьма ограничены, а долговременный курс регулярных инфузий несет в себе риск перенасыщения организма железом (см. раздел 4.8).

В дополнение к терапии Нормосангом, необходимы и другие меры, такие как устранение пусковых факторов и наличие достаточного количества углеводов в пище.

Вспомогательные вещества

Этанол

В 1 ампуле (10 мл) Нормосанга содержится 1 г 96%-го этанола. Данное количество может нанести вред пациентам с заболеваниями печени, алкоголизмом, эпилепсией, при повреждениях или заболеваниях головного мозга, а также беременным женщинам и детям. Наличие этанола в Нормосанге может изменять или усиливать эффект других препаратов.

Пропиленгликоль

Препарат Нормосанг содержит пропиленгликоль, который может вызвать симптомы, схожие с приемом алкоголя.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

взаимодействия

Во время лечения Нормосангом активность изоферментов цитохрома P450 повышается. Метаболизм совместно применяемых с Нормосангом лекарственных средств, опосредуемый системой цитохрома P450 (например, эстрогенов, барбитуратов и стероидных гормонов), ускоряется, что приводит к снижению их системной экспозиции.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Экспериментальные и клинические данные о применении Нормосанга при беременности отсутствуют, риск применения препарата при беременности неизвестен. Тем не менее, до настоящего времени не сообщалось о нежелательных последствиях у детей, чьи матери получали Нормосанг во время беременности.

Лактация

Применение Нормосанга при грудном вскармливании не изучалось. Назначение Нормосанга при грудном вскармливании следует проводить с осторожностью, поскольку большое количество препаратов выделяется с грудным молоком.

Из-за недостаточности данных об использовании Нормосанга при беременности и грудном вскармливании, его назначение не рекомендовано за исключением случаев острой необходимости.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Из нежелательных реакций наиболее часто отмечались реакции в месте введения, особенно в тех случаях, когда вена, через которую выполнялась инфузия, имела недостаточный диаметр (см. раздел 4.4).

Критерии оценки частоты: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактикоидные реакции, аллергические реакции (такие как медикаментозный дерматит, отек языка).

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: недостаточный венозный доступ;

Частота неизвестна: тромбозы в месте инъекции, тромбоз вен.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: нарушение окраски кожи.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: флебит в области инфузии, боль в области инфузии, отек в области инфузии;

Редко: лихорадка;

Частота неизвестна: эритема в области инъекции, зуд в области инъекции, попадание вливаемого раствора в окружающие ткани, некроз в области инъекции.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: увеличение концентрации ферритина в плазме крови.

Частота неизвестна: повышение содержания креатинина в крови.

Повышение концентрации ферритина в плазме отмечалось у пациентов после нескольких лет терапии с многократными инфузиями, что может свидетельствовать об избыточном поступлении железа (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Нормосанг содержит 4000 мг/10 мл пропиленгликоля в 1 ампуле.

Пропиленгликоль в высоких дозах может вызывать нарушения со стороны центральной нервной системы, лактоацидоз, увеличение осмолярности плазмы, гемолитические реакции, а также оказывать токсическое воздействие на почки и печень.

Поступала информация о случаях передозировки Нормосанга. Например, у одного пациента была рвота слабой интенсивности, боль и болезненность в области предплечья (в месте инфузии), выздоровление прошло без осложнений. Острая печеночная недостаточность наблюдалась у пациента, получившего 10 ампул Нормосанга (2500 мг гемина) при однократной инфузии; у другого пациента с хронической печеночной недостаточностью в анамнезе, получившего 4 ампулы Нормосанга (1000 мг гемина), возникшая острая печеночная недостаточность потребовала трансплантации печени. Один пациент получил 12 ампул Нормосанга (3000 мг гемина) в течение 2 суток, в результате чего наблюдались гипербилирубинемии, анемии и генерализованный геморрагический диатез. Данные симптомы сохранялись в течение нескольких дней с момента введения, но выздоровление прошло без каких-либо последствий. Имеется сообщение, что высокая доза гематина (1000 мг), другая форма гема, вызвала транзиторную почечную недостаточность у одного пациента.

Лечение

- Необходимо назначить инфузию альбумина для связывания свободно циркулирующего и потенциально реактивного гемина.
- Назначение активированного угля обеспечит прерывание энтерогепатической рециркуляции гемма.
- Необходим гемодиализ для выведения пропиленгликоля из организма.

Следует непрерывно наблюдать за показателями свертываемости, функцией печени, почек и поджелудочной железы до их нормализации. Также следует контролировать состояние сердечно-сосудистой системы из-за вероятности развития сердечных аритмий.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие гематологические средства; производные гема

Код АТХ: B06AB

Нормосанг является биологическим лекарственным препаратом.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Аргинат гема показан при печеночной порфирии (острая перемежающаяся порфирия, вариегатная порфирия и наследственная копропорфирия). Данные заболевания характеризуются существованием ферментативной блокады синтеза гема, что приводит к:

- дефициту гема, необходимого для синтеза различных гемопroteинов
- кумуляции метаболических предшественников гема, обладающих прямым или опосредованным токсическим воздействием на организм.

При назначении гемина, устраняющего дефицит гема, по механизму отрицательной обратной связи подавляется активность синтазы дельта-аминолевулиновой кислоты, ключевого фермента в синтезе порфиринов, что приводит к уменьшению синтеза порфиринов и токсичных метаболических предшественников гема.

Таким образом, способствуя нормализации уровня гемопroteинов и дыхательных пигментов, гем корректирует патофизиологические нарушения, наблюдаемые при порфирии. Поскольку биодоступность аргината гема и метгемальбумина (физиологической формы переноса гема) сопоставимы, назначение препарата эффективно как при ремиссии, так и при остром приступе порфирии.

В обоих случаях, и, в особенности при остром приступе, инфузии гемина с большой вероятностью нормализуют экскрецию с мочой дельта-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена - двух веществ, чья кумуляция лежит в основе патогенеза заболевания. Это справедливо и для острой перемежающейся, и для вариегатной порфирии.

В отличие от ранее производившихся галенических препаратов, инфузии аргината гема не вызывают значительных изменений показателей свертываемости крови и фибринолиза у здоровых добровольцев. Показано, что все эти показатели остаются неизменными за исключением концентраций факторов X и XI, обратимо снижающихся на 10-15% от исходных значений.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутривенной инфузии гемина (3 мг/кг) у здоровых добровольцев и пациентов с порфирией были определены следующие фармакокинетические показатели: $C(0) - 60,0 \pm 17$ мкг/мл. Общий клиренс плазмы - $3,7 \pm 1,2$ мл/мин.

Распределение

Объем распределения - $3,4 \pm 0,9$ л.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – $10,8 \pm 1,6$ ч. После 4-й инфузии $T_{1/2}$ гема увеличивается до 18,1 ч.

5.3. Доклинические данные

Эксперименты на животных, получавших высокие дозы препарата Нормосанг, показали острые токсические эффекты, затрагивающие печень. При дозах, в десять раз превышающих рекомендуемые суммарные дозы у людей, у крыс также наблюдалось снижение артериального давления. Высокие дозы могут вызвать сбои в работе гемостаза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Аргинин

Этанол

Пропиленгликоль

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Фармацевтическая несовместимость

Данный препарат не должен смешиваться с какими-либо другими средствами за исключением 0,9% раствора натрия хлорида при разведении.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После разбавления раствор следует использовать в течение 1 часа.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл концентрата в ампулы бесцветного стекла (тип I) вместимостью 10 мл с кольцом надлома белого цвета. По 4 ампулы в упаковке из пенополистирола.

По одной упаковке из пенополистирола вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Нормосанг разводится непосредственно перед введением в 100 мл 0,9% раствора натрия

хлорида в стеклянном флаконе. Для этого рассчитанное относительно массы тела пациента количество препарата переносят из ампулы во флакон. Растворение должно происходить во флаконе из стекла, т.к. гемин быстрее разлагается в емкостях из поливинилхлорида. Не следует готовить раствор для инфузий более чем из 1 ампулы на одного пациента в сутки. Приготовленный раствор необходимо использовать в течение 1 часа после разведения.

Так как Нормосанг имеет темный цвет, после разведения визуально затруднительно оценить наличие посторонних частиц в полученной суспензии. Из этих соображений рекомендуется использовать инфузионный набор с фильтром.

Неиспользованная часть препарата вне зависимости от его количества, а также использованные при инфузии расходные материалы должны быть утилизированы в соответствии с действующими санитарно-гигиеническими нормами.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Рекордати Рэа Дизизез, Франция

Recordati Rare Diseases, France

Immeuble "Le Wilson", 70 avenue du General de Gaulle, 92800 Puteaux, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Русфик»

123610, Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. 1АЖ.

Тел.: +7 (495) 249 06 59

E-mail: PVRussia@recordati.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нормосанг доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.