

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 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 Porphyrrien (akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, hereditäre Coproporphyrrie).

### 4.2. Dosierung und Art 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 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 hyperton 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 Hauptzuflüssen (V. iliaca und V. subclavica) beschrieben. Ein Thrombosorisiko 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 unbekannt 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).
- 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. Fertilität, 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 der Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen 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 Systemorganklassen 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-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: [www.pei.de](http://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 4.000 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 Hämin) 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 Hämin) erhielt, trat eine akute Leberinsuffizienz auf, die eine Lebertransplantation erforderte. Ein Patient erhielt 12 Ampullen Normosang (3.000 mg humanes Hämin) 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 Folgeerscheinungen.

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-Kreislauffunktion (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: BO6AB.

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 Hämbiosyntheseweg, 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 Hämin wird der Hämmangel 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 Hämin-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 variegata.

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 Hämin (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  $\mu$ 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 Hämin 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. Mai 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

12. Dezember 2019

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**  
**TEXT FÜR DEN UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Ethanol 96 % (Packungsbeilage beachten), Arginin, Propylenglycol, Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (250 mg/10 ml in Ampullen – Packungsgröße: 4 Stück)

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**Intravenöse Anwendung.**  
*Ausschließlich zur sehr langsamen intravenösen Infusion (über mindestens 30 Minuten).*

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

SPEZIELLE WARNHINWEISE: Muss vor der Anwendung verdünnt werden, siehe Packungsbeilage.

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis: {MM-JJJJ}

Nach dem Verdünnen sollte die Lösung innerhalb von 1 Stunde verwendet werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

PEL.H.03381.01.1

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**TEXT FÜR DAS AMPULLENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Normosang 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.  
Humanes Hämin  
**Intravenöse Anwendung**

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**Muss vor Gebrauch verdünnt werden. Nach dem Verdünnen innerhalb von 1 Stunde verwenden.**  
Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis: {MM-JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch-B:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**250 mg Hämin in 10 ml**

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder an das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Normosang und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Normosang beachten?
3. Wie ist Normosang anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Normosang aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Normosang und wofür wird es angewendet?**

Normosang enthält humanes Hämin, eine Substanz, die aus menschlichem Blut gewonnen wurde. Normosang wird zur Behandlung plötzlicher Krisen bei Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie angewendet. Diese Erkrankung ist gekennzeichnet durch die Anhäufung bestimmter Substanzen (Porphyrine und deren toxische Vorläufer) in der Leber. Es gibt drei Arten von hepatischer Porphyrie mit den medizinischen Bezeichnungen akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata und hereditäre Coproporphyrinurie. Diese Substanzenanhäufung löst die Krankheitssymptome, wie z.B. Schmerzen (hauptsächlich abdominale Schmerzen, Rückenschmerzen und Schmerzen im Bereich der Oberschenkel), Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung aus.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Normosang beachten?**

##### **Normosang darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen humanes Hämin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:**

- Vor der Behandlung mit Normosang sollte Ihr Arzt das Vorliegen eines akuten Schubes von hepatischer Porphyrie anhand einer Reihe von klinischen und biologischen Kriterien bestätigen:
  - eine entsprechende Familienanamnese oder persönliche Vorgeschichte;
  - entsprechende klinische Zeichen;
  - quantitative Bestimmung von Delta-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen (spezifische Marker der Krankheit) im Urin.
- Je früher die Behandlung mit Normosang nach dem Beginn der Krise begonnen wird, desto größer ist ihre Wirksamkeit.
- Abdominale Schmerzen und andere gastrointestinale Symptome verschwinden durch die Normosang-Infusionen in der Regel innerhalb von 2-4 Tagen. Neurologische Komplikationen (Lähmungen oder psychische Störungen) werden von der Behandlung weniger beeinflusst.

- Sie werden während des gesamten Behandlungszyklus überwacht, denn Porphyrrie-Krisen sind häufig mit verschiedenen Herz- und Kreislaufsymptomen sowie neurologischen Symptomen verbunden.
- Vermeiden Sie:
  - plötzliche Änderungen Ihrer gewohnten Ernährung, insbesondere lange Phasen, in denen Sie keine Nahrung zu sich nehmen.
  - die Einnahme von Medikamenten oder Arzneimitteln wie Östrogenen (z.B. oralen Empfängnisverhütungsmitteln), Barbituraten (Medikamenten zur Verbesserung des Schlafs, die manchmal auch zur Behandlung von Epilepsie angewendet werden) oder Steroiden (Arzneimitteln, die körpereigenen Hormonen ähneln), weil dies eine Krise auslösen oder eine bestehende Krise verschlimmern kann.

*Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, welche Medikamente und Substanzen Sie (jetzt und in der Zukunft) nicht einnehmen sollten.*

- Zur Vorbeugung von Venenreizungen wird die Lösung während eines Zeitraums von mindestens 30 Minuten als Infusion in eine große Vene (Blutgefäß) Ihres Arms oder in eine Vene Ihrer Brust verabreicht. Nach der Infusion wird die Vene mit Kochsalzlösung gespült.
- Ein Blutgerinnsel kann die für die Infusion verwendete Vene verstopfen (dieser Zustand wird als venöse Thrombose bezeichnet).
- Wenn Ihre Kanüle zu lange liegt, kann eine Gefäßschädigung auftreten, und diese könnte zu einem unbeabsichtigten Austritt von Normosang aus der Vene führen (Extravasation). Dieser Austritt kann eine Hautverfärbung zur Folge haben.
- Um das Risiko einer Extravasation zu vermindern, wird das Pflegepersonal oder der Arzt Ihre Kanüle vor der Infusion testen und sie während der Infusion regelmäßig überprüfen.
- Die infundierte Lösung kann Ihrem Blut eine ungewöhnliche Farbe verleihen.
- Zur Begrenzung des Risikos für eine Anreicherung von Eisenverbindungen im Körper sollte Normosang nicht zur Präventivbehandlung für akute Schübe verwendet werden.
- Humanes Hämin enthält Eisen. Deshalb kann sich nach mehreren Jahren der Behandlung mit mehreren Infusionen Normosang Eisen im Körper anreichern. Ihr Arzt wird unter Umständen hin und wieder eine Blutuntersuchung durchführen, um den Eisenspiegel Ihres Körpers zu kontrollieren.
- 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 unbekannt 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.

#### **Anwendung von Normosang zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Nehmen Sie keine Medikamente wie Östrogene (z.B. orale Empfängnisverhütungsmittel), Barbiturate (Medikamente gegen Schlafstörungen und Arzneimittel, die manchmal zur Behandlung von Epilepsie angewendet werden) oder Steroide (Arzneimittel, die Körperhormonen ähneln) ein, weil sie einen Schub auslösen oder diesen verschlimmern können.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden..

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob die Anwendung von Normosang während der Schwangerschaft mit Risiken verbunden ist. Mütter, die mit Normosang behandelt wurden, haben gesunde Babys zur Welt gebracht.

Wenn Sie schwanger sind, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Ihnen Normosang verabreicht wird. Ihr Arzt wird Ihnen das Arzneimittel nur verschreiben, wenn es absolut notwendig ist.

Die Anwendung von Normosang in der Stillzeit wurde nicht untersucht. Da jedoch zahlreiche Arzneimittel in die Muttermilch übergehen, sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie stillen, und ihn um Rat fragen, bevor Ihnen Normosang verabreicht wird. Ihr Arzt wird Ihnen die Behandlung mit Normosang nur verschreiben, wenn es absolut notwendig ist, oder er wird Ihnen vielleicht raten, das Stillen abzubrechen.

Normosang enthält Ethanol (Alkohol). Das sollte berücksichtigt werden, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Siehe „Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Normosang“.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Das Arzneimittel sollte Ihre Fahrtüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht beeinträchtigen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Normosang**

Normosang enthält 11,78 Vol.% Ethanol (Alkohol), d.h. bis zu 1.000 mg pro Tagesdosis (eine Ampulle). Das entspricht 23,6 ml Bier oder 9,8 ml Wein pro Tagesdosis.

Dies kann für Personen schädlich sein, die alkoholabhängig sind, und ist auch bei Schwangeren oder stillenden Müttern, Kindern und Hochrisikogruppen, wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie, zu berücksichtigen.

*Fragen Sie vor der Anwendung von Normosang Ihren Arzt um Rat, wenn Sie an einer der oben genannten Erkrankungen leiden.*

## **3. Wie ist Normosang anzuwenden?**

Das Arzneimittel wird Ihnen nur im Krankenhaus von qualifiziertem Krankenhauspersonal verabreicht.

Die zu verabreichende Dosis wird anhand Ihres Körpergewichts berechnet und beträgt ca. 3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, jedoch maximal 250 mg (1 Ampulle) pro Tag. Die berechnete Menge wird mit Kochsalzlösung (0,9%ige Natriumchlorid-Lösung) in einer Glasflasche verdünnt. Dabei entsteht eine dunkel gefärbte Lösung.

Die Lösung wird als Infusion in eine große Vene (Blutgefäß) des Armes oder in eine Vene in der Brust über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreicht. Die infundierte Lösung kann Ihrem Blut eine ungewöhnliche Farbe geben.

Nach der Infusion wird die Vene mit Kochsalzlösung gespült.

In der Regel erhalten Sie eine Infusion pro Tag über einen Zeitraum von vier Tagen.

Wenn sich Ihre Symptome nach diesem ersten Behandlungszyklus nicht bessern, kann Ihr Arzt im Ausnahmefall beschließen, einen zweiten Behandlungszyklus durchzuführen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Normosang erhalten haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Normosang erhalten haben, als Sie sollten, wird Ihr Arzt Sie vorbeugend behandeln.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

*Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):*

- Fieber und schwere allergische Reaktionen (Hautausschlag, Anschwellen der Zunge), einschließlich anaphylaktoide Reaktionen können in seltenen Fällen auftreten.

Anaphylaktoide Reaktionen sind plötzliche und potenziell lebensbedrohliche Reaktionen, die in seltenen Fällen auftreten können. Wenn Symptome wie ein Gesichtsodem, Atemnot, Engegefühl in der Brust, beschleunigter Herzschlag, Blutdruckabfall, Nesselsucht, spontaner Bewusstseinsverlust (durch eine Minderdurchblutung des Gehirns) bei Ihnen auftreten, muss die Infusion abgebrochen und sofort der Arzt verständigt werden.

*Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- Nach mehreren Behandlungen kann der Zugang zu Venen in Ihrem Arm schwierig werden, so dass ein Schlauch in eine Vene in der Brust eingeführt werden muss.

*Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):*

- Wird die Behandlung in eine zu kleine Vene verabreicht, kann es zu Schmerzen und einer Venenentzündung kommen.

*Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):*

- Die Menge einer Eisenverbindung (die als Ferritin bezeichnet wird) im Blut kann nach wiederholten Behandlungen über mehrere Jahre ansteigen. Um die Risiken der Zunahme von Eisenverbindungen zu begrenzen, sollte Normosang nicht zur vorbeugenden Behandlung akuter Anfälle eingesetzt werden.

*Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):*

- Kopfschmerzen.
- Venenthrombose (Blutgerinnselbildung in peripheren oder zentralen Venen), einschließlich Thrombose an der Infusionsstelle.
- Austritt der Infusionsflüssigkeit ins Umgebungsgewebe (Extravasation).
- Hautschädigung (Nekrose).
- Hautrötung (Erythem) an der Infusionsstelle.
- Jucken der Haut (Pruritus) an der Infusionsstelle.
- Erhöhung der Kreatinin-Konzentration im Blut (Substanz, die von der Niere ausgeschieden wird).
- Hautverfärbung.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: [www.pei.de](http://www.pei.de) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist Normosang aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Ampullenetikett und dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Verdünnung sollte die verdünnte Lösung innerhalb einer Stunde verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Normosang enthält**

- Der Wirkstoff ist humanes Hämin (25 mg/ml). Eine 10 ml-Ampulle enthält 250 mg humanes Hämin. Nach der Verdünnung einer 10 ml-Ampulle in 100 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung enthält die verdünnte Lösung 2273 µg/ml humanes Hämin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Arginin, Ethanol (96 %), Propylenglycol und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Normosang aussieht und Inhalt der Packung**

Normosang ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (10 ml-Ampullen – Packungsgröße 4 Stück). Normosang ist auch nach Verdünnung des Lösungskonzentrates eine dunkel gefärbte Infusionslösung.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

oder

Recordati Rare Diseases  
Eco River Parc  
30, rue des Peupliers  
F-92000 Nanterre  
Frankreich

### **Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

Normosang – Österreich / Belgien / Zypern / Tschechische Republik / Dänemark / Estland / Finnland / Frankreich / Deutschland / Griechenland / Ungarn / Island / Irland / Italien / Lettland / Litauen / Luxemburg / Malta / Niederlande / Norwegen / Portugal / Spanien / Schweden / Slowenien / Slowakei / Vereinigtes / Königreich  
Human Hemin Orphan Europe - Polen

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 12/2019**