

血基賞 濃縮輸注液 25 毫克/毫升

Normosang 25 mg/ml concentrate for solution for infusion

衛署罕菌疫輸字第 000010 號

本藥限由醫師使用

1. 品名

Normosang 25 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. 定性與定量組成

人類血基質(human hemin) ----- 25 毫克/毫升

每安瓿 10 毫升溶液含 250 毫克人類血基質。

每安瓿含 10 毫升的溶液經 100 毫升的 0.9%生理食鹽水稀釋後，稀釋後的溶液每毫升含 2273 微克的人類血基質。

賦形劑：精胺酸(Arginine)、96%乙醇(ethanol 96%)、丙烯乙二醇(propylene glycol)、注射用水(water for injections)。

3. 劑型

濃縮輸注液。Normosang 為深色的濃縮輸注液。

4. 臨床特性

4.1 適應症：治療肝臟型紫質症(急性間歇性紫質症、異位型紫質症、遺傳性紫質症)之急性發作。

4.2 用法用量：

劑量

建議每日劑量 3 mg/kg，連續施打四日；使用前需稀釋於內含 100 毫升 0.9%生理食鹽水溶液的玻璃瓶中，並使用含過濾器之輸注裝置，以靜脈輸注方式給予至大前臂靜脈或中央靜脈，持續輸注時間至少 30 分鐘以上。

每日使用劑量以不超過 250 毫克(一安瓿)為限。

正常情況下，上述療程不需重覆；若在第一次治療後療效反應不足，可能須在嚴格的生化監測下重覆上述療程。

對於老年病患不需劑量調整。

兒童很少發生紫質症的急性發作。根據有限的酪胺酸血症的經驗，兒童及青少年使用每日劑量 3 mg/kg，連續四日應是安全的，注意事項與成人病患同。

給藥方式

以靜脈輸注方式給予至大前臂靜脈或中央靜脈，持續輸注時間至少 30 分鐘以上。輸注後應以 100 毫升 0.9%生理食鹽水溶液沖洗靜脈，建議先以 10 毫升 0.9%生理食鹽水進行 3 至 4 次快速注射 (bolus injection)，再以剩餘的食鹽水輸注 10-15 分鐘。

4.3 禁忌症

已知對此藥物組成成分過敏者。

4.4 特殊警語與注意事項

- 治療開始前，須先以臨床及生物判斷標準，確認是肝臟型紫質症的發作。
 - 相關的家族及個人病史
 - 相關的臨床症狀
 - 定量測定尿液中的 delta-amino-laevulinic acid 及 porphobilinogen (優先於傳統上使用的 WATSON-SCHWARZ 或 HOESCH 試驗，後二者被認為可信度較低。)
- 發作起始時，越早開始 Normosang 治療其治療效果越好。
- 通常在開始治療 2-4 天後腹痛及腸胃症狀會改善，但神經系統症狀(麻痺、精神失常)之改善則較不明顯。
- 由於紫質症發作常伴隨許多心血管和神經方面徵候，應確保適當的監測措施。
- 需警告病患節食或服用某些藥物(特別是 oestrogens、barbiturates、steroids)會引起紫質症發作或使發作惡化，因為肝中對血紅素需求增加間接誘發 delta-amino-laevulinic

acid 合成酶的活性。

- 由於稀釋後的溶液是高張溶液，應採用非常緩慢的靜脈輸注給藥。為避免靜脈炎發生，應在前臂的大靜脈或中央靜脈輸注 30 分鐘以上。
- 靜脈輸注 Normosang 後，用以輸注的靜脈可能發生靜脈栓塞(venous thrombosis)。曾有很少數的案例，於腔靜脈及其主要支脈(腸骨靜脈與鎖骨下靜脈)發生血管栓塞。目前無法排除於腔靜脈發生血管栓塞的風險。
- 曾有報告指出，重複輸注後會造成週邊靜脈改變(peripheral venous alterations)；為避免再次輸注時使用該受影響的血管，改由中央靜脈系統的輸注方式且於輸注後以 100 毫升 0.9%生理食鹽水沖洗靜脈是必要的。
- 如果靜脈導管留置的時間過長，由於機械性刺激及注射液刺激，可能產生血管損傷而導致藥品外滲(extravasation)。
- 輸注 Normosang 之前應測試導管，輸注期間也要定期檢查導管。
- 如果藥品外滲，可能導致皮膚變色。
- 曾有報告指出，重複輸注後血漿中鐵蛋白濃度增加，建議在輸注期間固定間隔測定血漿中鐵蛋白濃度以監測體內鐵含量。必要時需採用其他檢查和治療。
- Normosang 色深，可能使血漿產生不尋常的著色。
- 一般用以預防經使用人類血液或血漿製劑引起感染的標準措施包括捐贈者的選擇，篩選個體捐贈者血液是否含感染源的特殊標記，及包含有效地去活化/去除病毒的製造步驟。儘管如此，使用人類血液或血漿製劑，仍無法完全免除傳染物質引起感染之可能性。此可能性也含括目前仍未知或新發現的病毒及其他病原體。
- 目前所採取的措施能有效地預防胞膜病毒如 HIV、HBV 及 HCV 的感染。
- 強烈建議每次以 Normosang 施打於患者時，應記錄產品的名稱與批號，以維持並連結病患與產品批號之間的關係。
- Normosang 每 10 毫升的安甌含有 1 公克 96%的乙醇，此可能會對患有肝病、酗酒或酒精中毒、癲癇、腦部損傷或疾病患者有害，亦對孕婦和兒童有害。Normosang 中的乙醇成分可能造成其他藥物的效果改變或增加。
- Normosang 不可用於預防性治療，鑒於研究有限且長時間定期持續使用會有鐵過度沉積的風險(請見 4.8 不良反應)
- 除了以 Normosang 治療及採取其他必要措施如移除觸發因子之外，應確保患者攝取足量的碳水化合物。

4.5 藥物交互反應

使用 Normosang 治療期間，細胞色素 P450 酵素群的活性增加。經由細胞色素 P450 酵素群代謝的藥物(例如雌激素類、巴比妥鹽類、類固醇)與 Normosang 同時使用時代謝提高而使得該藥品的全身性暴露量降低。

4.6 懷孕與授乳

懷孕

缺乏臨床研究明確定義懷孕風險，然而截至目前為止尚未發現懷孕期間使用 Normosang 的婦女之新生兒有不正常反應(after-effects)。

授乳

本藥是否會被排至乳汁並未知，由於許多藥物都會被排至乳汁中，因此授乳期間使用 Normosang 應謹慎小心。

對懷孕及授乳婦女只有在必要情況下給予 Normosang 處方使用。

4.7 對駕駛與操作機械能力之影響

沒有證據顯示使用 Normosang 會顯著影響駕駛或操作機械能力。

4.8 不良反應

最常見的不良反應是輸注部位不適反應，尤其輸注部位的靜脈太小時常發生。(請見 4.4 特殊警語與注意事項)

已知的不良反應依其發生部位及頻率列於下表，發生頻率定義：非常常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)、非常罕見($< 1/10,000$)、發生頻率未知(無法從現有數據估計)。

免疫系統的異常：

罕見：過敏性反應、過敏症(例如藥物性皮炎、舌部水腫)。

神經系統的異常：
發生頻率未知：頭痛

血管的異常：
非常常見：靜脈進入困難。
發生頻率未知：輸注處血管栓塞、靜脈栓塞

全身性的障礙(如體溫改變)和投藥部位狀況：
常見：輸注處發生疼痛、腫脹、靜脈炎。
罕見：發燒。
發生頻率未知：注射部位紅斑、注射部位搔癢、藥品外滲、注射部位壞死。

調查研究：
不常見：血清中含鐵蛋白(serum ferritin) 增加。
發生頻率未知：血液中肌酸酐(creatinine) 增加。
數年的重複輸注治療後發現血清中含鐵蛋白濃度增加，可能有體內鐵質堆積(iron overload) 的情形。(請見 4.4 特殊警語與注意事項)

皮膚的異常：
發生頻率未知：皮膚變色。

通報可疑的不良反應

藥品授權上市後，通報可疑的不良反應十分重要，且能夠持續監控藥品的利益/風險平衡。醫療專業人員應回報任何可疑的不良反應，請通知科懋生物科技股份有限公司(Tel: 02-2655-7568)及全國藥物不良反應通報系統(adr.fda.gov.tw)。

4.9 過量

在動物試驗中，高劑量 Normosang 對肝臟有急毒性反應。10 倍於人類建議劑量用於大鼠造成血壓降低。高劑量可能造成止血障礙。

Normosang 每安瓿含有 4000 mg/10 ml 丙烯乙二醇。高劑量的丙烯乙二醇可能造成中樞神經系統副作用、乳酸性酸中毒、腎毒性、肝毒性、血漿滲透壓增加，及溶血反應。

曾有 Normosang 使用過量的通報案例。其中一位有輕微嘔吐、在前臂輸注部位有疼痛及壓痛情形，最後順利康復。另一位病患單次輸注 10 安瓿(2500 毫克 human hemin)導致猛暴性肝衰竭。另一位病患患有慢性肝衰竭病史，使用 4 安瓿(1000 毫克 human hemin)後發生急性肝衰竭且需肝臟移植。另一例每日使用 6 安瓿並連續使用兩天(兩天內使用 3000 毫克 human hemin)造成高膽紅素血症、貧血，和廣泛性出血性體質，這些症狀持續數日，但最後該名病患症狀改善且無後遺症。

曾有一例通報個案，高劑量的正鐵血紅素(1000 毫克 haematin)導致暫時性腎衰竭。

血液凝結參數、肝、腎、胰等臟器功能應小心監測直到恢復正常。由於可能發生心律不整，亦須執行心血管系統的監測。

治療方法

- 輸注 Albumin 以固定自由循環且具潛在反應性的 hemin。
- 使用活性炭會中斷血紅素(haem)進入腸肝循環(enterohepatic recirculation)。
- 欲清除血中丙烯乙二醇須進行血液透析。

5. 藥理特質

5.1 藥效學特性

藥理分類：其他血液製劑，ATC 代碼：BO6AB。

Haem arginate 用於治療肝臟型紫質症(急性間歇性紫質症、異位型紫質症、遺傳性紫質症)。紫質症肇因於血紅素(haem)合成過程中酵素反應的阻斷，導致(1)缺乏合成多種原血紅素蛋白(haemoprotein)所需的血基質；(2)由於合成血基質的代謝過程阻斷造成血基質前驅物的堆積，而對器官產生直接或間接毒性。

給予血基質(hemin)，透過直接改善 haem 缺乏，透過回饋作用抑制 delta-amino-laevulinic 合成酶(合成紫質的主要酵素)活性，而減少紫質和其他有毒的血基質前驅物的生成。藉由重建正常量的原血紅素蛋白和呼吸色素，haem 可矯正紫質症病患的生化失調症狀。haem arginate 和體內天然運送型態 methaemalbumin 的生體可用率相當，因此在急性發作及緩解期都有效；尤其在急性發作時，輸注 hemin 能改正尿液中排出的 delta-amino-laevulinic acid 及 porphobilinogen 的情形，此兩個主要的血基質前驅物的堆積是紫質症(包含急性間歇性紫質症及異位型紫質症)的特徵。

不像較舊的 galenic 製備，Haem arginate 的輸注對健康受試者不會造成凝血作用和纖維蛋白溶解係數的顯著改變，僅凝血因子 IX, X 濃度約有 10-15% 的暫時性下降。

5.2 藥物動力學特性

靜脈輸注 hemin(3mg/kg)後觀察健康受試者和紫質症患者的藥動學參數(mean±SD)如下：

- C₍₀₎.....60.0 ± 17µg/ml
- t_{1/2} of elimination10.8 ± 1.6 hours
- Total plasma clearance..... 3.7 ± 1.2 ml/min
- Volume of distribution.....3.4 ± 0.9 l

重複輸注後，haem 在體內的半衰期增長，第 4 次輸注後半衰期增長至 18.1 小時。

5.3 臨床前安全性資料

由藥理安全性、單劑量毒性、重複劑量毒性、致突變性及免疫源性研究等非臨床資料顯示，本藥品對人類並無特別危險性。由於 Normosang 的來源為人類血基質，執行長期治療的非臨床研究並不具意義，因此並未針對本品的致癌性與生殖毒性進行研究。

6. 藥品特性

6.1 賦形劑：Arginine、Ethanol 96%、Propylene Glycol、Water for Injections

6.2 不相容性：除了 6.6 段所提成份外，不可與其他藥物混合使用。

6.3 效期：2 年，稀釋後之溶液應於 1 小時內使用完畢。

6.4 特殊儲存方式：應存放於 2°C - 8°C 冰箱冷藏。

每安瓿溶液應存放外盒內，避免光照。

稀釋後之溶液應於 1 小時內使用完畢。

6.5 容器及內含物：10 毫升溶液置於 type I 玻璃安瓿，每一盒含 4 瓶安瓿。

6.6 棄置之特殊注意事項：

溶液的配製

根據病患體重計算用量，使用前(immediately prior to administration)將所需用量的 Normosang 由安瓿瓶取出至裝有 100 毫升 0.9% 食鹽水溶液之玻璃瓶中稀釋。由於血基質在 PVC 塑膠容器中降解較快，故溶液的稀釋應於玻璃瓶中進行配製。

每日使用勿超過一安瓿。

由於 Normosang 溶液顏色較深，即使為稀釋後的溶液，仍不易以視覺確認溶液中無懸浮物存在，建議輸注時應使用含過濾器之輸注裝置。

未用完之本品或廢棄物應根據當地規範予以棄置。

7. 國外許可證持有者

Recordati Rare Diseases : Immeuble "Le Wilson" 70 avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux, France

8. 製造廠

Ever Pharma Jena GmbH : D-07745 Jena Otto Schott-Strasse 15, Germany

9. 藥商：科懋生物科技股份有限公司

地址：台北市南港區(115)園區街 3 號 14 樓之 6

電話：(02) 2655-7568

10. 歐盟核准更新版本：2015 年 11 月 4 日