

PROSPECTO MÉDICO
NORMOSANG®
HEMINA HUMANA 25 mg/ml
Solución concentrada para infusión

Venta bajo receta archivada
Industria Alemana

COMPOSICIÓN
Cada ml de NORMOSANG® contiene: Hemina humana 25 mg. Excipientes: Arginina, etanol, propilenglicol y agua para inyección.
Después de la dilución de una ampolla de 10 ml en 100 ml de solución de NaCl al 0,9 %, la solución diluida contiene 2273 microgramos por ml de hemina humana.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Otros agentes hematológicos.
Código ATC: B06AB.

INDICACIONES
NORMOSANG® está indicado en el tratamiento de los ataques agudos de Porfiria hepática (Porfiria Aguda Intermitente, Porfiria Variegata, Coproporfiria Hereditaria).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Propiedades farmacodinámicas
El arginato de Hemina está indicado en la Porfiria hepática (Porfiria Aguda Intermitente, Porfiria Variegata y Coproporfiria Hereditaria). Estas Porfirias se caracterizan por un bloqueo enzimático en la vía de biosíntesis del grupo hemo, dando como resultado:

- 1) un déficit del grupo hemo necesario para la síntesis de varias hemoproteínas
- 2) la acumulación de precursores del grupo hemo que son directa o indirectamente tóxicos para el organismo.

La administración de Hemina, al reducir el déficit del grupo hemo, inhibe por retroalimentación la actividad de delta-amino-levulínico sintetasa (enzima clave en la síntesis de las porfirinas), lo que reduce la producción de porfirinas y de precursores tóxicos del grupo hemo. Por lo tanto, contribuyendo al restablecimiento de los niveles normales de hemoproteínas y de pigmentos respiratorios, el grupo hemo corrige los trastornos biológicos observados en pacientes con Porfiria. Como la biodisponibilidad del arginato de hemina es comparable con la de la metahemoalbúmina, la forma natural de transporte del grupo hemo, es eficaz tanto durante la remisión como durante un ataque agudo. En ambos casos, pero especialmente durante un ataque agudo, es probable que las perfusiones de hemina corrijan la excreción urinaria de ácido delta-amino-levulínico y porfobilinógeno, los dos precursores principales cuya acumulación es una característica de la enfermedad. Esto es aplicable tanto a la Porfiria Aguda Intermitente como a la Porfiria Variegata.

A diferencia de los preparados galénicos más antiguos, las perfusiones de arginato de

hemina no causaron cambios significativos en los parámetros de coagulación y de fibrinólisis en voluntarios sanos. Todos estos parámetros han mostrado permanecer sin cambios, a excepción de las concentraciones de los factores IX y X que cayeron temporalmente un 10-15 %.

FARMACOCINÉTICA
Después de la perfusión intravenosa de hemina (3 mg/kg), los parámetros farmacocinéticos (media ± DE) observados en voluntarios sanos y pacientes con Porfiria son los siguientes:
C(o) 60,0 ± 17 µg/ml
t½ de eliminación 10,8 ± 1,6 horas
Aclaramiento plasmático total 3,7 ± 1,2 ml/min
Volumen de distribución 3,4 ± 0,9 l

Después de perfusiones repetidas, la semivida del grupo hemo en el organismo aumenta; se eleva a 18,1 horas después de la cuarta perfusión.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Posología
La dosis diaria recomendada es 3 mg/kg una vez al día durante cuatro días, diluida en 100 ml de cloruro de sodio (NaCl) al 0,9 % en frasco de vidrio y administrada en forma de perfusión intravenosa durante al menos 30 minutos en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central utilizando un filtro en la vía.

La dosis no debe exceder los 250 mg (1 ampolla) al día.
Excepcionalmente el ciclo de tratamiento podrá repetirse bajo estricta vigilancia bioquímica en caso de una respuesta inadecuada tras el primer ciclo de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis.

Niños y adolescentes
Los ataques de Porfiria son raros en niños, pero la limitada experiencia en tirosinemia sugiere que el uso de una dosis de no más de 3 mg/kg al día durante 4 días, administrada con las mismas precauciones que en adultos, es seguro.

Modo de administración
Las perfusiones deben realizarse en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central durante un período de al menos 30 minutos. Después de la perfusión, debe irrigarse la vena con 100 ml de NaCl al 0,9 %. Se recomienda irrigar la vena inicialmente con 3 o 4 inyecciones rápidas de 10 ml de NaCl al 0,9 %, y después puede perfundirse el volumen restante de solución salina durante 10-15 minutos.

Preparación de la solución
NORMOSANG®, que se presenta en ampollas, deberá diluirse inmediatamente antes de la administración en 100 ml de solución de NaCl al 0,9 % en un frasco de vidrio; la cantidad de

producto necesaria, que se calcula conforme al peso del paciente, se transfiere desde la ampolla al frasco de vidrio. La dilución deberá prepararse en un frasco de vidrio porque la hemina se degrada ligeramente antes en recipientes de plástico de PVC.

Una ampolla de 10 ml contiene 250 mg de Hemina humana. Después de la dilución de una ampolla de 10 ml en 100 ml de solución de NaCl al 0,9 %, la solución diluida contiene 2273 µg/ml de Hemina humana.

No preparar más de una ampolla al día.
La solución debe utilizarse en la hora siguiente a la dilución.

Como la solución de NORMOSANG® es de color oscuro incluso después de la dilución, es difícil verificar visualmente la ausencia de partículas en suspensión. Por tanto, se recomienda el uso de un equipo de perfusión con filtro.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes que componen NORMOSANG®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

- Antes de comenzar el tratamiento, es necesario confirmar un ataque de Porfiria hepática mediante una serie de criterios clínicos y biológicos:
 - Historia familiar o personal indicativa.
 - Signos clínicos indicativos.
 - Determinación cuantitativa de ácido delta-amino-levulínico y porfobilinógeno en orina (antes que las pruebas de WATSON-SCHWARZ o de HOESCH, que se consideran menos fiables).
- Cuando antes se inicie el tratamiento con NORMOSANG® después del inicio de un ataque, mayor es su eficacia.
- Como consecuencia de las perfusiones con NORMOSANG®, el dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales desaparecen generalmente en 2-4 días. Las complicaciones neurológicas (parálisis y trastornos psicológicos) se ven menos afectadas por el tratamiento.
- Como los ataques de Porfiria están frecuentemente asociados con diferentes manifestaciones cardiovasculares y neurológicas, debe asegurarse un apropiado monitoreo.
- Advertir a los pacientes del riesgo de que los ataques empeoren o sean desencadenados por el ayuno o la toma de ciertos medicamentos (p. ej., estrógenos, barbitúricos y esteroides) porque al aumentar la demanda de grupo hemo hepática, son capaces de inducir

- indirectamente la actividad del ácido delta-amino-levulínico sintetasa.
- Como la solución diluida es hipertónica, debe administrarse mediante perfusión intravenosa muy lenta. Para evitar la irritación venosa, la perfusión debe administrarse durante al menos 30 minutos en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central.
- Puede ocurrir trombosis venosa en la vena utilizada para la perfusión tras la administración de NORMOSANG®. Se han comunicado pocos casos de trombosis en la vena cava y iliaca y subclavia. No se puede descartar el riesgo de trombosis en la vena cava.
- Se han comunicado alteraciones en las venas periféricas después de la administración de perfusiones repetidas que pueden impedir la utilización de las venas afectadas para nuevas administraciones, siendo necesaria la utilización de una vía venosa central. Por consiguiente, se recomienda irrigar la vena con 100 ml de NaCl al 0,9 % después de la perfusión.
- Si el catéter intravenoso está colocado durante mucho tiempo, debido a la irritación mecánica y del líquido de la inyección, se puede producir daño vascular que puede llevar a la extravasación.
- Pruebe el catéter antes de perfundir NORMOSANG® y periódicamente durante la perfusión.
- En caso de extravasación, se puede producir decoloración de la piel.
- Se han comunicado incrementos en las concentraciones de ferritina sérica tras perfusiones repetidas. Por lo tanto, se recomienda la determinación de ferritina sérica a intervalos periódicos a fin de controlar los depósitos de hierro del organismo. Si es necesario, se realizarán otros estudios complementarios e indicarán las medidas terapéuticas correspondientes.
- El color oscuro de NORMOSANG® puede dar al plasma una coloración inusual.
- Las medidas estándar de prevención de infecciones debido al uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el cribaje de donaciones individuales para marcadores específicos de infecciones y la inclusión en el proceso de producción de etapas eficaces para la inactivación y/o eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos no puede ser completamente excluido. Esto se aplica también a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.
- Las medidas tomadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados como VIH, VHC y VHB.

- Se recomienda registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administra NORMOSANG® con el fin de mantener un nexo entre el paciente y el lote de producto utilizado.
- NORMOSANG® contiene 1 g de etanol (96 %) por ampolla de 10 ml. Esto puede ser peligroso para las personas que padecen enfermedades hepáticas, alcoholismo, epilepsia, lesión cerebral o enfermedad neurológica, así como para las mujeres embarazadas y los niños. El contenido de etanol en NORMOSANG® podrá modificar o aumentar el efecto de otros medicamentos.
- NORMOSANG® no deberá utilizarse como tratamiento preventivo ya que los datos disponibles son limitados, y la administración a largo plazo de perfusiones periódicas conlleva el riesgo de sobrecarga de hierro (ver REACCIONES ADVERSAS).
- Además del tratamiento con NORMOSANG® y de otras medidas necesarias tales como la eliminación de los factores desencadenantes, se recomienda garantizar un aporte suficiente de hidratos de carbono.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durante el tratamiento con NORMOSANG®, la actividad enzimática del citocromo (CYP) P450 aumenta. El metabolismo de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por el CYP P450 (tales como estrógenos, barbitúricos y esteroides) podrá aumentar durante la administración de NORMOSANG®, dando lugar a una exposición sistémica más baja.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

En ausencia de datos clínicos y experimentales específicos, los riesgos durante el embarazo no están definidos; sin embargo, no se han observado efectos posteriores en recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con NORMOSANG® durante el embarazo.

Lactancia

No se ha estudiado NORMOSANG® durante el período de lactancia. Sin embargo, ya que numerosos medicamentos se excretan por la leche materna, es apropiado ser cauteloso cuando se administre NORMOSANG® durante la lactancia.

Como los datos son limitados, no puede recomendarse NORMOSANG® durante el embarazo y la lactancia excepto si fuese claramente necesario.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos que sugieran que NORMOSANG® afecte la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis única y a dosis repetidas, mutagenicidad e inmunogenicidad. Debido al origen humano de NORMOSANG®, no tiene sentido realizar estudios no clínicos con tratamiento a largo plazo, por lo que no se han investigado el potencial carcinogénico y la toxicidad para la reproducción.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son las reacciones en el lugar de perfusión, especialmente cuando se administra en venas demasiado pequeñas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

A continuación, se presentan las reacciones adversas comunicadas, clasificadas por órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacción anafilactoide, hipersensibilidad (como dermatitis medicamentosa y edema de lengua).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia no conocida: cefalea.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: acceso venoso malo.

Frecuencia no conocida: trombosis en el lugar de administración, trombosis venosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: flebitis en el lugar de perfusión, dolor en el lugar de perfusión, hinchazón en el lugar de perfusión.

Raras: pirexia.

Frecuencia no conocida: eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, extravasación, necrosis en el lugar de la inyección.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: aumento de la ferritina sérica.

Frecuencia no conocida: aumento de la creatinina en la sangre.

Tras varios años de tratamiento con perfusiones repetidas se ha comunicado un incremento en las concentraciones de ferritina sérica, lo que puede indicar una sobrecarga de hierro (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

Trastornos de la piel

Frecuencia no conocida: decoloración de la piel.

SOBREDOSIFICACIÓN

En experimentos con NORMOSANG® en animales, los efectos de toxicidad aguda tras la administración de dosis elevadas se observaron en el hígado. Dosis totales 10 veces mayores que la posología recomendada en humanos redujeron la presión sanguínea en ratas. Dosis altas pueden causar trastornos en la hemostasia.

NORMOSANG® contiene 4000 mg de propilenglicol por ampolla de 10 ml. El propilenglicol a dosis altas puede causar reacciones adversas en el sistema nervioso central, acidosis láctica, toxicidad renal y hepática, elevación de la osmolaridad del plasma y reacciones hemolíticas.

Se han notificado casos de sobredosis con NORMOSANG®. Por ejemplo, un paciente presentó vómitos, dolor y sensibilidad en el antebrazo (en el lugar de la perfusión) y se recuperó satisfactoriamente. Otro paciente que recibió 10 ampollas de NORMOSANG® (2500 mg de Hemina humana) en una sola perfusión desarrolló una insuficiencia hepática fulminante y otro con antecedentes clínicos de insuficiencia hepática crónica que recibió 4 ampollas de NORMOSANG® (1000 mg de Hemina humana) desarrolló una insuficiencia hepática aguda que necesitó trasplante hepático. Un paciente recibió 12 ampollas de NORMOSANG® (3000 mg de Hemina humana) en 2 días y desarrolló hiperbilirrubinemia, anemia y diátesis hemorrágica generalizada. Los efectos permanecieron durante varios días después de la administración, pero posteriormente el paciente mejoró sin consecuencias.

También se ha comunicado que una dosis elevada (1000 mg) de hematina, otra forma del grupo hemo, produjo insuficiencia renal transitoria en un paciente.

Se deben monitorizar hasta su normalización los parámetros de coagulación sanguínea y de función hepática, renal y pancreática. Asimismo, deben realizarse monitoreos cardiovasculares (posibilidad de arritmias).

Medidas terapéuticas

- Se deben administrar perfusiones de albúmina para fijar la hemina circulante libre y potencialmente reactiva.
- La administración de carbón activado permitirá interrumpir la recirculación enterohepática del grupo hemo.
- Es necesaria la hemodiálisis para eliminar el propilenglicol.
- Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

NORMOSANG® contiene: Envases conteniendo 4 ampollas con 10 ml de solución concentrada cada una.

CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

Conservar la ampolla en el estuche original para protegerla de la luz.

Tras la dilución, la solución debe utilizarse en una hora.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°: 59341

ELABORADO EN:

Otto Schott strasse 15,
07745 Jena,
Alemania
para
Recordati Rare Diseases,
Francia.



COMERCIALIZADO POR:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:
Av. Eva Perón 5824,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
República Argentina.



DIRECCIÓN TÉCNICA:

Alejandra Vardaro,
Farmacéutica.