FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NORMOSANG 25 mg/ml, concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hemina humana..... .....25 mg/ml.
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 microgramos por ml de hemina humana.

Excipiente(s) con efecto conocido: etanol 96 % (1 g / 10 ml) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Normosang es un concentrado para solución para perfusión de color oscuro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los ataques agudos de porfiria hepática (porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, coproporfiria hereditaria).

4.2. Posología y forma 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 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.

Forma de administración
Las perfusiones deben administrarse 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.

Para instrucciones sobre cómo preparar la solución, ver sección 6.6.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. 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 clásicas pruebas de WATSON-SCHWARZ o de HOESCH, que se consideran menos fiables).
- Cuanto 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 una apropiada monitorización.
- Es también importante advertir a los pacientes del riesgo de que los ataques empeoren o sean desencadenados por el ayuno o la toma de ciertos medicamentos (particularmente estrógenos, barbitúricos y esteroides), porque al aumentar la demanda de grupo hemo del hígado, son capaces de inducir indirectamente la actividad del ácido delta-amino-levulínico sintetasa.
- Como la solución diluida es hipertónica, debe administrarse exclusivamente 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 los vasos de la vena cava y en sus tributarias principales (las venas ilíaca y subclavia). No se puede descartar el riesgo de trombosis en los vasos de 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 perfusiones, 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 la cánula intravenosa está colocada durante mucho tiempo, debido a la irritación mecánica y también a la irritación por el líquido de la inyección, se puede producir daño vascular que puede llevar a la extravasación.
- Pruebe la cánula antes de perfundir Normosang y también compruébela periódicamente durante la perfusión.
- En caso de extravasación, se puede producir decoloración de la piel.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Se han comunicado incrementos en las concentraciones de ferritina sérica tras perfusiones repetidas. Por lo tanto se recomienda la determinación de la ferritina sérica a intervalos periódicos a fin de controlar los depósitos de hierro del organismo. Si es necesario, se implementarán otras exploraciones complementarias y medidas terapéuticas.

- 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 encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administra Normosang a un paciente 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 o enfermedad cerebral, 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 demasiado limitados, y la administración a largo plazo de perfusiones periódicas conlleva el riesgo de sobrecarga de hierro (ver sección 4.8. 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En ausencia de datos clínicos y experimentales específicos, los riesgos durante el embarazo no están definidos; hasta la fecha, 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 numerosas sustancias se excretan por la leche materna, es apropiado ser cauteloso cuando se administre Normosang durante la lactancia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos que sugieran que Normosang afecte negativamente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son las reacciones en el lugar de perfusión, especialmente cuando la perfusión se administra en venas demasiado pequeñas (ver sección 4.4. 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 (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), 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 sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos de la piel
Frecuencia no conocida: decoloración de la piel

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

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 seres humanos también 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 tuvo vómitos ligeros, 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 paciente 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.

Los parámetros de coagulación sanguínea y las funciones hepática, renal y pancreática deben ser cuidadosamente monitorizadas hasta su normalización.
Asimismo deben realizarse monitorizaciones 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes hematológicos, código ATC: BO6AB.

El arginato de hemina está indicado en la porfiria hepática (porfiria aguda intermitente, porfiria variegata y coproporfiria hereditaria). Estas porfirias se caracterizan por la existencia de 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) principalmente la acumulación por delante del bloqueo metabólico de precursores del grupo hemo que son directa o indirectamente tóxicos para el organismo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 causan cambios significativos en los parámetros de coagulación y de fibrinolisis 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 %.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 4ª perfusión.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Arginina
Etanol al 96 %
Propilenglicol
Agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
Conservar la ampolla en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10 ml de solución en ampolla (vidrio de tipo I). Caja de 4 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.116

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:
Fecha de la última renovación: 05/mayo/2019.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2023

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios