

# FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Normosang 25 mg / ml concentrado para solución para perfusión.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hemina humana.....25 mg / ml

Cada ampolla de 10 ml contiene 250 mg de hemina humana.

Después de diluir una ampolla de 10 ml en 100 ml de solución de NaCl al 0,9%, la solución diluida contiene 2273 microgramos de hemina humana por ml.

Excipientes con efecto conocido: etanol al 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 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 de 3 mg / kg una vez al día durante 4 días, diluida en 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% en un 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 (una ampolla) por día.

Excepcionalmente, en caso de una respuesta inadecuada después del primer ciclo de tratamiento, esto puede repetirse bajo un estricto control de los parámetros bioquímicos.

#### Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis.

#### Población pediátrica

Los ataques de porfiria son raros en niños, pero la experiencia limitada en tirosinemia sugiere que el uso de una dosis máxima diaria de 3 mg / kg durante 4 días es bien tolerada, si se administra con las mismas precauciones que en los pacientes adultos.

### **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 la preparación de la solución, ver sección 6.6.

### **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 uso**

- 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 (preferiblemente para pruebas clásicas de WATSON-SCHWARZ o de HOESCH, pero se consideran menos fiables).
- Cuanto antes se inicie el tratamiento con Normosang después del inicio de un ataque, mayor es su eficacia.
- Después de la administración de la perfusión de Normosang, el dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales generalmente se resuelven en 2 a 4 días. Las complicaciones neurológicas (parálisis y trastornos psicológicos) son menos sensibles al tratamiento.
- Como los ataques de porfiria están frecuentemente asociados con un riesgo de complicaciones cardiovasculares y neurológicas, se debe instituir una monitorización adecuada.
- También es importante advertir a los pacientes del riesgo de empeorar o desencadenar las convulsiones por el ayuno o la ingesta de determinados fármacos (especialmente estrógenos, barbitúricos y esteroides), porque al aumentar la demanda de grupo hemo del hígado, son capaces de estimular indirectamente la actividad de delta-amino-ácido levulínico sintetasa.
- Como la solución diluida es hipertónica, debe administrarse exclusivamente mediante perfusión intravenosa muy lenta.

Para prevenir la aparición de irritación venosa, la perfusión debe administrarse durante un período de al menos 30 minutos en una vena grande del antebrazo o en una vena central.

- Se ha observado alteraciones en las venas periféricas después de la administración de perfusiones repetidas que pueden evitar 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.
- Es posible que se produzca trombosis en la vena utilizada para la perfusión después de la administración

de Normosang. Se han descrito algunos casos de trombosis en los vasos de la vena cava y sus principales ramas colaterales (venas ilíaca y subclavia). No se puede descartar el riesgo de trombosis en los vasos de la vena cava.

- Si se deja colocado un catéter intravenoso durante demasiado 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.
- El catéter debe probarse antes de administrar la perfusión de Normosang y comprobarse periódicamente durante la perfusión.
- En caso de extravasación, puede aparecer una decoloración anormal de la piel.
- Se han notificado casos de aumento de la concentración de ferritina sérica después de perfusiones repetidas. Por lo tanto, se recomienda que el nivel de ferritina sérica se mida a intervalos de tiempo regulares para monitorear los depósitos de hierro del cuerpo. Si es necesario, se pueden implementar otros métodos de exploración y medidas terapéuticas.
- El color oscuro de Normosang 25 mg / ml puede dar al plasma un color 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, la detección de marcadores específicos en cada donación y la inclusión en el proceso de producción de etapas eficaces para la inactivación y/o eliminación de virus. A pesar de estas disposiciones, el riesgo de la transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse por completo durante la administración de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.
- Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus envueltos como el VIH, el VHB y el VHC.
- Cada vez que se administra Normosang a un paciente, se recomienda encarecidamente registrar el número de lote del producto administrado, para mantener la trazabilidad entre el producto administrado y el paciente.
- Normosang contiene 1 g de etanol (96%) por ampolla de 10 ml. Esto puede ser perjudicial para pacientes con daño hepático, alcoholismo, epilepsia, daño o enfermedad cerebral, así como para mujeres embarazadas y niños. La cantidad de etanol en Normosang puede modificar o aumentar los efectos de otros medicamentos.
- Normosang no debe utilizarse como tratamiento preventivo ya que los datos disponibles son limitados, y la administración a largo plazo de perfusiones regulares puede aumentar el riesgo de sobrecarga de hierro (ver sección 4.8).
- Se recomienda una ingesta adecuada de carbohidratos, además del tratamiento con Normosang y otras medidas necesarias como la eliminación de factores desencadenantes.

#### **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones.**

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.**

##### **Embarazo**

En ausencia de datos experimentales y datos clínicos específicos, los riesgos durante el embarazo no están definidos; sin embargo, hasta la fecha no se ha observado ningún efecto en los recién nacidos de madres tratadas con Normosang durante el embarazo.

##### **Lactancia**

Normosang no se ha estudiado durante la lactancia. Sin embargo, dado que muchas sustancias se excretan en la leche materna, se debe tener cuidado al administrar Normosang durante la lactancia.

Debido a la cantidad limitada de datos, no se puede recomendar Normosang a menos que sea claramente necesario durante el embarazo y la lactancia.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.**

No hay evidencia de que Normosang disminuya la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8. Efectos secundarios**

Los efectos secundarios notificados con más frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección que se producen especialmente si la perfusión se administra en una vena demasiado pequeña (ver sección 4.4).

Los efectos secundarios notificados se enumeran a continuación, por órgano del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1 / 1.000$ ,  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1 / 10.000$ ,  $<1 / 1.000$ ), muy raras ( $<1 / 10.000$ ), frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### **Trastornos del sistema inmunológico**

*Raras:* Reacción anafilactoide, hipersensibilidad (como dermatitis medicamentosa y edema de la lengua).

##### **Trastornos del sistema nervioso**

*Frecuencia no conocida:* Cefaleas

##### **Trastornos vasculares**

*Muy frecuentes:* acceso venoso difícil

*Frecuencia no conocida:* trombosis en el lugar de la inyección, trombosis venosa

##### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

*Frecuente:* en el lugar de la inyección: flebitis, dolor, edema

*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

##### **Investigaciones**

*Poco frecuentes:* aumento de la concentración de ferritina sérica

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

Se ha notificado un aumento en la concentración de ferritina sérica después de varios años de terapia de perfusión repetida, lo que podría indicar una sobrecarga de hierro (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).

### **Trastornos de la piel**

*Frecuencia no conocida:* decoloración anormal de la piel

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud notifican cualquier sospecha de efectos adversos al titular del registro sanitario (Pharma Hosting Perú S.A.C: correo electrónico [farmacovigilancia@phpsac.pe](mailto:farmacovigilancia@phpsac.pe) / número de teléfono (+51) 962 723 978/ dirección: Calle Martín de Murua Nro. 150 Dpto. 307 Urb. Maranga Et. Siete - San Miguel, Lima – Perú.

### **4.9. Sobredosis**

Después de la administración de una dosis alta, los experimentos en animales con Normosang han demostrado que el hígado es el órgano objetivo de los efectos tóxicos agudos. En ratas, se observó una disminución de la presión arterial a dosis 10 veces superiores a la dosis recomendada en humanos. Es probable que dosis elevadas provoquen alteraciones de 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, hiperosmolaridad plasmática y reacciones de hemólisis.

Se han notificado casos de sobredosis con Normosang. Por ejemplo, un paciente presentó vómitos leves, 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.

Un paciente, que tenía antecedentes de hepatitis crónica, recibió 4 ampollas de Normosang (1000 mg de hemina humana) y desarrolló insuficiencia hepática que requirió trasplante. Un paciente que recibió 12 ampollas de Normosang (3000 mg de hemina humana) durante dos días presentó hiperbilirrubinemia, anemia y diátesis hemorrágica generalizada. Estos efectos persistieron durante varios días después de la administración, pero el estado del paciente mejoró posteriormente sin secuelas.

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

Se debe realizar un estricto control de la hemostasia, las funciones hepática, renal y pancreática hasta su normalización.

También se debe realizar una monitorización cardiovascular (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,
- La hemodiálisis es necesaria 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 metabólico en la vía de la biosíntesis del grupo hemo, dando como resultado:

- 1) una deficiencia 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.

La administración de hemina, al reducir la deficiencia del grupo hemo, inhibe por retroalimentación la actividad de delta-amino-levulínico sintetasa (enzima clave en la síntesis de las porfirinas), lo que bloquea el proceso de síntesis 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 alteraciones biológicas observadas en pacientes con porfiria.

Como la biodisponibilidad del arginato de hemina es comparable con la de la metahemoalbúmina, que es la forma natural de transporte del grupo hemo, su eficacia se verifica tanto durante la fase de latencia de la enfermedad como durante una crisis.

En ambos casos, pero especialmente durante un ataque agudo, es probable que las perfusiones de hemina normalicen la excreción urinaria de ácido delta-amino-levulínico y porfobilinógeno, los dos precursores principales cuya acumulación es una característica de la enfermedad. Estos datos son válidos tanto para la porfiria aguda intermitente como para 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 fibrinólisis en voluntarios sanos. Todos estos parámetros se mantuvieron sin cambios, a excepción de las concentraciones de los factores IX y X que cayeron de forma transitoria en un 10-15 %.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Después de la perfusión intravenosa de hemina (3 mg / kg), los parámetros farmacocinéticos (media  $\pm$  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 vida media 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. Dado que Normosang es un medicamento de origen humano, los estudios no clínicos a largo plazo del tratamiento no tienen sentido, por lo que no se han realizado estudios de carcinogénesis ni de reproducción

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Arginina

Etol al 96%

Propilenglicol

Agua para inyección

### **6.2. Incompatibilidades**

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

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

Después de la dilución, la solución debe usarse dentro de una hora.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre + 2 ° C y + 8 ° C).

Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Para conocer las condiciones de conservación del medicamento después de la dilución, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente**

Caja de cartón conteniendo 4 ampollas de vidrio tipo I incoloro por 10 mL cada uno

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y manipulación.**

#### Preparación de la solución:

Normosang, se presenta en ampollas, debe diluirse inmediatamente antes de la administración en 100 ml de una solución de NaCl al 0,9% en un frasco de vidrio; la cantidad de producto necesaria, que se calcula en función del peso del paciente, se transfiere de la ampolla al frasco de vidrio. La dilución debe prepararse

en un frasco de vidrio debido a la degradación ligeramente más rápida de la hemina en los recipientes de plástico de PVC.

No prepare más de una ampolla al día.

La solución debe usarse dentro de una hora después de la dilución.

Como la solución de Normosang es oscura incluso después de la dilución, es difícil verificar visualmente la ausencia de partículas en suspensión. Por tanto, se recomienda el uso de un dispositivo de perfusión equipado con un filtro.

Cualquier medicación o residuo no utilizado debe eliminarse de acuerdo con la normativa vigente.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN PERÚ**

PHARMA HOSTING PERU S.A.C.

Calle Martín de Murua Nro. 150 Dpto. 307

Urb. Maranga Et. Siete

San Miguel, Lima – Perú

## **8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2021