

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Normosang 25 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Emina umana 25 mg/ml.
Una fiala da 10 ml contiene 250 mg di emina umana.

Dopo la diluizione di una fiala da 10 ml in 100 ml di soluzione di sodio cloruro (NaCl) allo 0,9%, la soluzione diluita contiene 2273 microgrammi per ml di emina umana.

Eccipiente(i) con effetti noti: etanolo 96% (1 g / 10 ml) (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Normosang è un concentrato per soluzione per infusione di colore scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle crisi acute di porfiria epatica (porfiria acuta intermittente, porfiria variegata, coproporfiria ereditaria).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose quotidiana raccomandata è di 3 mg/kg una volta al giorno per quattro giorni, diluita in 100 ml di soluzione di sodio cloruro allo 0,9% in un flacone di vetro e somministrata per infusione endovenosa, nell'arco di almeno 30 minuti, in una grande vena dell'avambraccio o centrale utilizzando un filtro in linea.

La dose non deve superare i 250 mg (1 fiala) al giorno.

Eccezionalmente il trattamento può essere ripetuto, con il controllo costante dei parametri biochimici, in caso di risposta inadeguata al primo ciclo terapeutico.

Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose.

Bambini e adolescenti

Le crisi di porfiria sono rare nei bambini, ma l'esperienza limitata nella tirosinemia indica che è prudente utilizzare una dose non superiore a 3 mg/kg al giorno per 4 giorni, somministrata con le stesse precauzioni previste per gli adulti.

Modo di somministrazione

Le infusioni devono essere somministrate in una grande vena dell'avambraccio o centrale nell'arco di almeno 30 minuti. Dopo l'infusione, si deve risciacquare la vena con 100 ml di NaCl allo 0.9%. Si raccomanda di lavare inizialmente la vena con 3 o 4 iniezioni in bolo di 10 ml di NaCl allo 0,9%; dopodiché il volume rimanente di soluzione salina può essere somministrato con infusione di 10-15 minuti.

Per le istruzioni sulla preparazione della soluzione, vedere paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- Prima dell'inizio del trattamento, è necessario che la crisi di porfiria epatica venga confermata da una serie di parametri clinici e biologici:
 - anamnesi individuale o familiare positiva,
 - segni clinici indicativi,
 - determinazione quantitativa dell'acido delta-aminolevulinico e del porfobilinogeno nelle urine (da preferirsi ai test classici di WATSON-SCHWARTZ o HOESCH, che sono considerati meno affidabili).
- L'inizio tempestivo del trattamento con Normosang dopo l'inizio della crisi ne aumenta l'efficacia.
- Come risultato delle infusioni di Normosang, i dolori addominali e gli altri sintomi gastrointestinali scompaiono generalmente in 2-4 giorni. Viceversa, le complicanze neurologiche (quali paralisi e disturbi psicologici) sono meno influenzate dal trattamento stesso.
- Dato che le crisi di porfiria sono spesso associate a varie manifestazioni cardiovascolari e neurologiche, è necessario che il paziente venga opportunamente monitorato.
- È importante inoltre avvertire i pazienti del rischio che le crisi vengano peggiorate o scatenate dal digiuno o dall'assunzione di alcuni medicinali (in particolare estrogeni, barbiturici e steroidi), in quanto, aumentando la richiesta epatica di eme, sono in grado di indurre indirettamente l'attività della delta-aminolevulinico sintetasi.
- Dato che la soluzione diluita è ipertonica, deve essere somministrata esclusivamente tramite un'infusione endovenosa molto lenta.
Allo scopo di prevenire irritazioni a livello venoso, l'infusione deve essere effettuata in non meno di 30 minuti in una grande vena dell'avambraccio o centrale.
- Dopo la somministrazione di Normosang può verificarsi una trombosi venosa nella vena utilizzata per l'infusione. Vi è un numero limitato di casi segnalati di trombosi delle vene cave e dei loro principali affluenti (vena iliaca e succlavia). Non si può escludere un rischio di trombosi delle vene cave.
- Dopo infusioni ripetute, sono state osservate alterazioni delle vene periferiche; ciò può impedire l'utilizzo di queste vene per infusioni successive e richiedere l'utilizzo di un accesso venoso centrale. Si consiglia pertanto di risciacquare la vena con 100 ml di NaCl allo 0,9% dopo l'infusione.
- Se la cannula resta inserita nella vena troppo a lungo, a causa dell'irritazione meccanica e dell'irritazione causata dal liquido di infusione, può verificarsi un danno vascolare che può provocare uno stravasamento.
- Esaminare la cannula prima dell'infusione di Normosang ed effettuare controlli regolari durante l'infusione.
- In caso di stravasamento può verificarsi depigmentazione cutanea.
- A seguito di infusioni ripetute, è stato riportato un aumento delle concentrazioni di ferritina sierica. Si raccomanda pertanto di misurare la ferritina sierica a intervalli regolari per monitorare le riserve organiche di ferro. Se necessario, si deve ricorrere ad altre metodiche analitiche e misure terapeutiche.
- Il colore scuro di Normosang può conferire al plasma una colorazione insolita.

- Le misure standard atte a prevenire le infezioni associate all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni per l'individuazione di marker specifici e l'adozione di passaggi produttivi efficaci nell'inattivare/rimuovere eventuali virus. Nonostante queste precauzioni, la somministrazione di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano non può essere considerata esente dal rischio di trasmissione di agenti infettivi. Il rischio è esteso anche ai virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.
- Le misure adottate sono ritenute efficaci per i virus capsulati quali HIV, HBV e HCV.
- Quando Normosang è somministrato a un paziente, è fortemente raccomandata la registrazione del nome e del numero di lotto del prodotto, al fine di mantenere un legame tra soggetto trattato e lotto di produzione.
- Normosang contiene 1 g di etanolo (96%) per una fiala di 10 ml. Ciò può essere dannoso per le persone che soffrono di epatopatie, alcolismo, epilessia, lesioni o malattie cerebrali e per le donne in stato di gravidanza e i bambini. Il contenuto di etanolo di Normosang può modificare o aumentare l'effetto di altri medicinali.
- Normosang non deve essere utilizzato come trattamento preventivo, dal momento che i dati disponibili sono limitati e che la somministrazione regolare di infusioni a lungo termine comporta il rischio di sovraccarico di ferro (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).
- In aggiunta al trattamento con Normosang e alle altre misure necessarie, quali l'eliminazione dei fattori scatenanti, si raccomanda di assicurare un apporto sufficiente di carboidrati.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nel corso della terapia con Normosang l'attività enzimatica degli enzimi P450 aumenta. Il metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (quali estrogeni, barbiturici e steroidi), somministrati in concomitanza, può aumentare durante l'assunzione di Normosang, comportando un'esposizione sistemica inferiore.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In assenza di dati sperimentali e clinici specifici, i rischi associati all'assunzione di Normosang durante la gravidanza non sono definiti. Ad oggi, tuttavia, non sono state osservate conseguenze nei neonati le cui madri sono state trattate con Normosang durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili studi con Normosang durante l'allattamento. Tuttavia, dato che numerose sostanze vengono escrete nel latte materno, si consiglia prudenza nella somministrazione di Normosang durante l'allattamento.

A causa degli scarsi dati disponibili, Normosang non può essere raccomandato durante la gravidanza e l'allattamento se non in caso di assoluta necessità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non vi sono evidenze tali da suggerire un effetto negativo di Normosang sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati da farmaci sono le reazioni a livello del sito di infusione, che si verificano se l'infusione viene praticata in vene troppo piccole (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Le reazioni avverse segnalate sono elencate di seguito, per sistemi e organi e frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazione anafilattoide, ipersensibilità (come dermatite da farmaci ed edema della lingua)

Patologie del sistema nervoso

Non nota: cefalea

Patologie vascolari

Molto comune: deterioramento dell'accesso venoso

Non nota: trombosi in corrispondenza della sede di iniezione, trombosi venosa

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: flebite, dolore o gonfiore in corrispondenza del sito di infusione

Raro: febbre

Non nota: eritema, prurito o necrosi in corrispondenza della sede di iniezione, stravaso

Esami diagnostici

Non comune: aumento della ferritina sierica

Non nota: aumento della creatinina ematica

Un aumento delle concentrazioni di ferritina sierica è stato segnalato dopo diversi anni di trattamento con infusioni ripetute, a indicare un possibile sovraccarico di ferro (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Patologie della cute

Non nota: depigmentazione cutanea

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

In sperimentazioni sugli animali con Normosang, sono stati osservati effetti tossici acuti a livello epatico a seguito di dosi elevate. Dosi totali dieci volte superiori alla posologia umana raccomandata hanno inoltre determinato una riduzione della pressione sanguigna nel ratto. Dosi elevate possono causare disturbi dell'emostasi.

Normosang contiene 4000 mg di propilenglicole per fiala da 10 ml. Il propilenglicole in dosi elevate può causare effetti indesiderati a livello del sistema nervoso centrale, acidosi lattica, tossicità renale ed epatica, aumento dell'osmolarità plasmatica e reazioni emolitiche.

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio con Normosang. Ad esempio, un paziente ha manifestato un leggero vomito, dolore e dolorabilità a livello dell'avambraccio (nel sito dell'infusione), per poi riportare una guarigione completa senza conseguenze. Un altro paziente, trattato con 10 fiale di Normosang (2500 mg di emina umana) in un'unica infusione, ha sviluppato una insufficienza epatica fulminante, mentre un paziente con un'anamnesi di insufficienza epatica cronica trattato con 4 fiale di Normosang (1000 mg di emina umana) ha sviluppato una insufficienza epatica acuta che ha reso necessario un trapianto di fegato. Un paziente ha ricevuto 12 fiale di Normosang (3000 mg di emina umana) in 2 giorni che hanno provocato iperbilirubinemia,

anemia e diatesi emorragica generalizzata. Questi effetti sono perdurati alcuni giorni dopo la somministrazione, ma poi il paziente si è ripreso senza conseguenze.

In un altro paziente che aveva ricevuto una dose elevata di ematina (1000 mg), un'altra forma di eme, è stata osservata un'insufficienza renale transitoria.

I parametri dell'emocoagulazione e le funzioni epatica, renale e pancreatica devono essere monitorati molto attentamente fino alla loro normalizzazione.

Inoltre deve essere effettuato il monitoraggio del sistema cardiovascolare (possibilità di aritmie).

Misure terapeutiche

- Allo scopo di legare l'emina libera nel sangue e potenzialmente reattiva, deve essere effettuata la somministrazione di infusioni di albumina.
- La somministrazione di carbone attivo permette di interrompere il ricircolo entero-epatico dell'eme.
- L'emodialisi è necessaria per eliminare il propilenglicole.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti ematologici, codice ATC: BO6AB.

L'arginato di eme è indicato in caso di porfiria epatica (porfiria acuta intermittente, porfiria variegata e coproporfiria ereditaria). Questi tipi di porfiria sono caratterizzati dalla presenza di un blocco enzimatico nella via di biosintesi dell'eme, che comporta:

- 1) un deficit nell'eme necessario alla sintesi di varie emoproteine.
- 2) principalmente l'accumulo a monte del blocco metabolico di precursori dell'eme che sono direttamente o indirettamente tossici per l'organismo.

La somministrazione di emina, riducendo il deficit di eme, sopprime attraverso un meccanismo di feedback, l'attività della delta-aminolevulinico sintetasi (l'enzima chiave nella sintesi delle porfirine), riducendo la produzione delle porfirine e dei precursori tossici dell'eme. Quindi, contribuendo alla ricostituzione di livelli normali di emoproteine e di pigmenti respiratori, l'eme corregge i disordini biologici osservati nei pazienti affetti da porfiria. Dato che la biodisponibilità dell'arginato di eme è simile a quella della metaemoalbumina, la forma naturale di trasporto dell'eme, esso risulta efficace sia nei periodi di remissione che nel corso di crisi acute. In entrambi i casi, ma in particolare in occasione di crisi acute, è probabile che le infusioni di emina correggano l'escrezione urinaria dell'acido delta-aminolevulinico e del porfobilinogeno, i due precursori principali dell'eme il cui accumulo è patognomonico della malattia. Ciò si riferisce sia alla porfiria intermittente che alla porfiria variegata.

A differenza di altre precedenti preparazioni galeniche, le infusioni di arginato di eme non causano variazioni significative dei parametri dell'emocoagulazione e della fibrinolisi in volontari sani. È stato dimostrato che tutti questi parametri rimangono inalterati, ad eccezione delle concentrazioni dei fattori IX e X, che diminuiscono transitoriamente del 10-15%.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

In seguito all'infusione endovenosa di emina (3 mg/kg), i parametri farmacocinetici (media \pm DS) osservati nei volontari sani e nei pazienti affetti da porfiria sono i seguenti:

- $C_{(0)}$60,0 \pm 17 μ g/ml
- $t_{1/2}$ di eliminazione.....10,8 \pm 1,6 ore
- Clearance plasmatica totale.....3,7 \pm 1,2 ml/min.
- Volume di distribuzione3,4 \pm 0,9 l

Dopo infusioni ripetute, l'emivita dell'eme nell'organismo aumenta, raggiungendo 18,1 ore dopo la quarta infusione.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano effetti particolari per l'uomo sulla base di studi di *safety pharmacology*, tossicità a dose singola e a dosi ripetute, mutagenicità, immunogenicità. A causa dell'origine umana di Normosang, non avrebbe significato effettuare studi preclinici con un trattamento a lungo termine, pertanto il potenziale cancerogeno e la tossicità riproduttiva non sono stati studiati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Arginina,
etanolo 96%,
propilenglicole,
acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

3 anni.
Dopo la diluizione, la soluzione deve essere usata entro 1 ora.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

10 ml di soluzione in fiala (vetro tipo I) – confezione da 4.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Preparazione della soluzione

Normosang, confezionato in fiale, deve essere diluito immediatamente prima della somministrazione in 100 ml di soluzione di NaCl allo 0,9% in un flacone di vetro; la quantità di prodotto richiesta, calcolata sulla base del peso del paziente, deve essere trasferita dalla fiala al flacone di vetro. La diluizione deve essere effettuata in un flacone di vetro, perché nei contenitori di plastica PVC la degradazione dell'emina è leggermente più rapida.

Non preparare più di una fiala al giorno.

La soluzione deve essere utilizzata entro un'ora dalla diluizione.

Dato che la soluzione di Normosang ha un colore scuro anche dopo la diluizione, è difficile verificare visivamente l'assenza di particelle in sospensione. Si raccomanda pertanto di usare un set per infusioni provvisto di filtro.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n°034543013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23/11/1999
Data del rinnovo più recente: 12 dicembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO