

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Normosang 25 mg/ml, concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Hemina humana 25 mg/ml.

Uma ampola de 10 ml contém 250 mg de hemina humana.

Após diluição de uma ampola de 10 ml em 100 ml de solução de NaCl a 0,9%, a solução diluída contém 2273 microgramas por ml de hemina humana.

Excipientes: uma ampola de 10 ml contém 1 g de etanol (96%) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Normosang é um concentrado de cor escura para solução para perfusão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de ataques agudos de porfíria hepática (porfíria aguda intermitente, porfíria variegata, coproporfíria hereditária).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose diária recomendada é de 3 mg/kg uma vez por dia durante quatro dias, diluída em 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% num frasco de vidro e perfundida por via intravenosa durante pelo menos 30 minutos numa veia de grande calibre antebraquial ou central, utilizando um filtro integrado.

A dose não deve exceder 250 mg (1 ampola) por dia.

Excepcionalmente, o ciclo de tratamento pode ser repetido sob vigilância bioquímica rigorosa, no caso de resposta inadequada após o primeiro ciclo de tratamento.

Doentes idosos

Não são necessários ajustes posológicos.

Crianças e adolescentes

Os ataques de porfiria são raros em crianças, mas a experiência limitada em tirosinemia sugere que é seguro utilizar uma dose não superior a 3 mg/kg/dia durante 4 dias, administrada com as mesmas precauções que nos adultos.

Modo de administração

As perfusões devem ser administradas numa veia de grande calibre antebraquial ou central durante um período de, pelo menos, 30 minutos. Após a perfusão, a veia deve ser lavada com 100 ml de NaCl a 0,9%. Recomenda-se irrigar inicialmente a veia com 3 a 4 injeções em bólus de 10 ml de NaCl a 0,9%, após as quais se pode efectuar a perfusão do volume de solução salina restante durante 10 – 15 minutos.

Instruções para a preparação da solução, ver secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de se iniciar o tratamento, é necessário confirmar um ataque de porfiria hepática utilizando uma série de critérios clínicos e biológicos:

antecedentes familiares e pessoais sugestivos,

sinais clínicos sugestivos,

determinação qualitativa do ácido delta-aminolevulínico e do porfobilinogénio urinários (em preferência aos testes clássicos de Watson-Schwarz ou de Hoesch, que são considerados menos fiáveis).

Após o início de um ataque, quanto mais cedo for iniciado o tratamento com Normosang tanto maior é a sua eficácia.

Como resultado das perfusões de Normosang, as dores abdominais e os sintomas gastrointestinais desaparecem geralmente ao fim de 2 a 4 dias. As complicações neurológicas (paralisia e perturbações psicológicas) são menos afectadas pelo tratamento.

Como os ataques de porfiria estão frequentemente associados a várias manifestações cardiovasculares e neurológicas, deve assegurar-se uma monitorização apropriada.

Também é importante advertir os doentes do risco dos ataques serem agravados ou desencadeados pelo jejum ou pela administração de certos medicamentos (especialmente estrogénios, barbitúricos e esteróides), porque ao aumentarem a necessidade de heme do fígado são capazes de indirectamente induzir a actividade da sintase do ácido delta-aminolevulínico.

Como a solução diluída é hipertónica, deve ser administrada apenas por perfusão intravenosa muito lenta. Para prevenir a irritação da veia, a perfusão deve ser administrada num período mínimo de 30 minutos numa veia de grande calibre do antebraço ou numa veia central.

Foram comunicadas alterações venosas periféricas após perfusões repetidas, que podem impedir a utilização das veias afectadas para perfusões ulteriores, tornando necessária a utilização de uma linha venosa central. Recomenda-se, portanto, que a veia seja lavada com 100 ml de NaCl a 0,9% após a perfusão.

Foram comunicados aumentos nas concentrações da ferritina sérica após perfusões repetidas. Recomenda-se, portanto, que a ferritina sérica seja determinada em intervalos regulares para monitorizar as reservas de ferro do organismo. Se necessário, devem adoptar-se outros exames complementares e medidas terapêuticas.

A cor escura de Normosang pode dar ao plasma uma coloração anormal.

As medidas normalizadas para a prevenção de infecções decorrentes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou de plasma humanos incluem a selecção de doadores, a despistagem de marcadores de infecções específicos em cada doação e processos de extracção/purificação eficazes para a inactivação e/ou de remoção viral. Contudo, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos, o risco de transmissão de agentes infecciosos, incluindo aqueles cuja natureza ainda é desconhecida, não pode ser totalmente excluído.

As medidas aplicadas são consideradas eficazes contra vírus com invólucro como o VIH, VHB e VHC.

Recomenda-se vivamente que, sempre que Normosang seja administrado a um doente, a denominação e o número de lote do medicamento sejam registados, de modo a manter-se uma ligação entre o doente e o lote do medicamento.

Normosang contém 1 g de etanol (96 %) por ampola de 10 ml. Este pode ser nocivo para indivíduos com doença hepática, alcoolismo, epilepsia, lesão ou doença cerebral, assim como para mulheres grávidas e crianças. O teor em etanol de Normosang pode modificar ou aumentar o efeito de outros medicamentos.

Normosang não deve ser utilizado como tratamento preventivo dado que os dados disponíveis são muito limitados e a administração prolongada de perfusões regulares acarreta o risco de sobrecarga de ferro (ver secção 4.8. Efeitos indesejáveis).

Além do tratamento com Normosang e de outras medidas necessárias tais como a eliminação de factores desencadeantes, recomenda-se que seja assegurado um suprimento de hidratos de carbono em quantidade suficiente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Durante o tratamento com Normosang, a actividade das enzimas do P450 aumenta. O metabolismo de fármacos administrados concomitantemente que são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (como estrogénios, barbitúricos e esteróides) pode aumentar durante a administração de Normosang, produzindo uma exposição sistémica menor.

4.6 Gravidez e aleitamento

Na ausência de dados clínicos e experimentais específicos, os riscos durante a gravidez não estão definidos; contudo, até à data, não se observaram repercussões em recém-nascidos cujas mães foram tratadas com Normosang durante a gravidez.

Normosang não foi estudado durante a amamentação. No entanto, uma vez que muitas substâncias são excretadas no leite materno, é conveniente tomar precauções quando se administra Normosang durante o aleitamento.

Devido aos dados limitados, Normosang não pode ser recomendado durante a gravidez e aleitamento, a menos que tal seja claramente necessário.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não há evidência que sugira que Normosang afecte adversamente a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas (RAs) comunicadas com mais frequência são as reacções no local de injeção que ocorrem especialmente se a perfusão for efectuada em veias de calibre demasiado pequeno (ver secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

As reacções adversas notificadas estão indicadas a seguir, por classe de sistema de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes (>10%), frequentes (1-10%), pouco frequentes (0,1-1%), raras (0,01-0,1%).

Doenças do sistema imunitário

Raras: reacção anafilactóide, hipersensibilidade (tais como dermatite medicamentosa e edema da língua).

Vasculopatias

Muito frequentes: Acesso venoso deficiente.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: flebite no local da perfusão, dor no local da perfusão, edema no local da perfusão.

Raras: Pirexia.

Exames complementares de diagnóstico:
Pouco frequentes: Aumento da ferritina sérica.

Foram comunicadas concentrações de ferritina sérica aumentadas após vários anos de tratamento com perfusões repetidas, o que pode indicar uma sobrecarga de ferro (ver secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

Experiência pós-comercialização:
Distúrbios do sistema nervoso:
Frequência desconhecida: dor de cabeça.

4.9 Sobredosagem

Em experiências animais com Normosang, os efeitos tóxicos agudos após doses elevadas manifestaram-se a nível do fígado. Doses totais dez vezes superiores à posologia humana recomendada diminuíram também a pressão sanguínea em ratos. Doses elevadas podem causar perturbações na hemostase.

Normosang contém 4000 mg/10 ml de propilenoglicol (por ampola). O propilenoglicol, em doses elevadas, pode causar efeitos secundários a nível do sistema nervoso central, acidose láctica, toxicidade renal e hepática, aumento da osmolaridade plasmática e reacções hemolíticas.

Foram comunicados três casos de sobredosagem com Normosang. Em dois casos, o rótulo foi mal lido e os doentes receberam dez vezes a dose recomendada. Uma doente fez uma recuperação sem complicações. Teve vômitos ligeiros, dor e sensibilidade no antebraço (no local da perfusão). O outro doente, que recebeu uma sobredosagem de Normosang (2500 mg) numa perfusão única, desenvolveu uma insuficiência hepática fulminante. Um doente recebeu seis ampolas de Normosang por dia durante dois dias (3000 mg durante 2 dias), o que resultou em hiperbilirrubinemia, anemia e numa diátese hemorrágica generalizada. Os efeitos duraram vários dias após a administração, mas depois o doente melhorou sem consequências.

Também foi comunicado que uma dose elevada (1000 mg) de hematina, outra forma de heme, causou insuficiência hepática transitória num doente.

Os parâmetros da coagulação sanguínea e as funções hepática, renal e pancreática devem ser cuidadosamente monitorizados até à sua normalização.

Deve também ser efectuada a monitorização cardiovascular (possibilidade de arritmias).

Medidas terapêuticas

Devem administrar-se perfusões de albumina para fixar a hemina livre circulante e potencialmente reactiva.

A administração de carvão activado permitirá que a recirculação entero-hepática do heme seja interrompida.

A hemodiálise é necessária para eliminar o propilenoglicol.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos do sangue, código ATC: BO6AB.

O arginato de heme está indicado para a porfiria hepática (porfiria aguda intermitente, porfiria variegata e coproporfiria hereditária). Estas porfirias são caracterizadas pela existência de um bloqueio enzimático na via da biossíntese do heme resultando:

- 1) numa carência do heme necessário para a síntese de várias hemoproteínas;
- 2) principalmente na acumulação antes do bloqueio metabólico dos precursores do heme, os quais são directa ou indirectamente tóxicos para o organismo.

A administração de hemina, reduzindo a carência de heme, suprime por retro-regulação a actividade da sintase do ácido delta-aminolevulínico (a enzima principal na síntese das porfirinas) que reduz a produção de porfirinas e dos precursores tóxicos do heme. Desta forma, contribuindo para o restabelecimento dos níveis normais de hemoproteínas e de pigmentos respiratórios, o heme corrige as perturbações biológicas observadas em doentes com porfiria. Como a biodisponibilidade do arginato de heme é comparável à da metahemalbumina, a forma natural de transporte do heme, aquele é eficaz quer durante a remissão quer num ataque agudo. Nos dois casos, mas especialmente durante um ataque agudo, é provável que as perfusões de hemina corrijam a excreção urinária de ácido delta-aminolevulínico e de porfobilinogénio, os dois precursores principais cuja acumulação é uma característica da doença. Isto aplica-se tanto à porfiria aguda intermitente como à porfiria variegata.

Contrariamente ao que se verifica com preparações galénicas mais antigas, as perfusões de arginato de heme não causam quaisquer alterações significativas nos parâmetros da coagulação e da fibrinólise em voluntários saudáveis. Todos estes parâmetros demonstraram permanecer inalterados, com excepção das concentrações dos factores IX e X, que sofreram uma diminuição transitória de 10 a 15%.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após uma perfusão intravenosa de hemina (3 mg/kg), os parâmetros farmacocinéticos (média \pm DP) observados em voluntários saudáveis e doentes com porfiria foram os seguintes:

-C ₍₀₎	60,0 \pm 17 μ g/ml
-t _{1/2} de eliminação	10,8 \pm 1,6 horas
-Depuração plasmática total	3,7 \pm 1,2 ml/min
-Volume de distribuição	3,4 \pm 0,9 l.

Após perfusões repetidas, a semi-vida do heme no organismo aumenta; sobe até 18,1 horas após a 4.^a perfusão.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam efeitos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, de dose única, toxicidade de dose repetida, mutagenicidade e imunogenicidade. Devido à origem humana de Normosang, não é significativo realizar estudos não clínicos com tratamentos prolongados e, portanto, o potencial carcinogénico e a toxicidade reprodutiva não foram investigados.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Arginina,
etanol a 96%
propilenoglicol
água para preparações injectáveis.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

A solução deve ser utilizada no período de 1 hora após a diluição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Manter a ampola na caixa exterior para proteger da luz.

Para as condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de solução numa ampola (vidro tipo I) – embalagem de 4.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da solução

Normosang, apresentado em ampolas, deve ser diluído imediatamente antes da administração com 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% num frasco de vidro; a quantidade de produto necessária, calculada de acordo com o peso do doente, é transferida da ampola para o frasco de vidro. A diluição deve ser preparada num frasco de vidro devido à degradação ligeiramente mais rápida da hemina em recipientes de plástico em PVC.

Não preparar mais do que uma ampola por dia.

A solução deve ser utilizada no período de 1 hora após a diluição.

Como a solução de Normosang tem uma cor escura mesmo depois da diluição, é difícil verificar visualmente a ausência de partículas em suspensão. Portanto, recomenda-se a utilização de um conjunto de perfusão com um filtro.

O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orphan Europe
Immeuble "Le Wilson"
70 Avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
França

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

2938082

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09/06/1999.
Data da última renovação: 24/01/2005.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO