



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-8609-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Noviembre de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000275-19-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000275-19-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. en representación de RECORDATI RARE DISEASES SARL, solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 16/09/2020 09:50:58 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2019-801-30450-APN- DGA#ANMAT.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NORMOSANG y nombre/s genérico/s HEMINA HUMANA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., representante del laboratorio RECORDATI RARE DISEASES SARL

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 16/09/2020 09:50:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 25/09/2020 10:06:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 16/09/2020 09:50:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 16/09/2020 09:50:58.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma RECORDATI RARE DISEASES SARL representada por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será de cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000275-19-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.11.18 13:22:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.18 13:22:13 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

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

Venta bajo receta archivada
Industria Alemana/ Francesa

Lea esta guía de *NORMOSANG®* detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es *NORMOSANG®* y para qué se utiliza?

NORMOSANG® contiene Hemina humana, una sustancia derivada de la sangre humana.

NORMOSANG® se utiliza para el tratamiento de los ataques repentinos que ocurren en pacientes que padecen Porfiria hepática aguda; la enfermedad se caracteriza por la acumulación hepática de compuestos tóxicos (incluyendo porfirinas y sus precursores). Hay tres tipos de Porfiria hepática cuyos nombres médicos son: Porfiria Aguda Intermitente, Porfiria Variegata y Coproporfiria Hereditaria. Esta acumulación da lugar a síntomas como dolor (principalmente en el abdomen, espalda y muslos), náuseas, vómitos y constipación.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a recibir *NORMOSANG®*?

No debe recibir *NORMOSANG®*:

- Si es alérgico a la Hemina humana o a alguno de los demás componentes de este medicamento (ver ítem 7).

Advertencias y precauciones

- Antes de comenzar el tratamiento con ***NORMOSANG®***, su médico deberá 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 (marcadores específicos de la enfermedad) en orina.
- Cuanto antes se inicie el tratamiento con ***NORMOSANG®*** después del inicio de un ataque, mayor 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.
- Se le monitoreará durante todo el ciclo de tratamiento ya que los ataques de Porfiria con frecuencia se asocian manifestaciones cardíacas, en la circulación, y en el sistema nervioso.
- No:
 - haga cambios repentinos en su dieta habitual, no esté sin comer por períodos largos
 - tome medicamentos como estrógenos (p. ej., anticonceptivos orales), barbitúricos (somniaferos)

y medicamentos que a veces se utilizan para tratar la epilepsia) o esteroides (medicamentos seudohormonales para el cuerpo), porque pueden provocar un ataque o empeorarlo.

Por favor consulte con su médico para que le informen sobre los medicamentos y sustancias que no debe tomar (ahora y en el futuro).

- Para prevenir la irritación venosa, la solución será administrada mediante perfusión en una vena (vaso sanguíneo) gruesa de su brazo o en una vena de su tórax durante un período de al menos 30 minutos. Tras la perfusión, la vena debe irrigarse con solución salina.
- Un coágulo sanguíneo (llamado “trombosis venosa”) puede bloquear la vena utilizada para la perfusión.
- Si el catéter está colocado durante mucho tiempo, se puede producir daño vascular que hace que **NORMOSANG®** salga de la vena (extravasación). Esto puede producir decoloración de la piel.
- Con el fin de disminuir el riesgo de extravasación, la enfermera o el médico probará su catéter antes de la perfusión y la comprobará periódicamente durante la misma.
- La solución perfundida puede producir un color inusual de la sangre.
- Para reducir el riesgo de aumento excesivo de hierro en el cuerpo, **NORMOSANG®** no deberá utilizarse como tratamiento preventivo de los ataques agudos.
- La Hemina humana contiene hierro. A veces puede ocurrir que, después de varios años de tratamiento con perfusiones repetidas de **NORMOSANG®**, el hierro se acumule en el organismo. Su médico le podrá hacer análisis de sangre de vez en cuando para comprobar el nivel de hierro en su organismo.
- 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 administre **NORMOSANG®** con el fin de mantener un nexo entre el paciente y el lote de producto utilizado.

Uso de **NORMOSANG® con otros medicamentos**

No tome medicamentos o sustancias como estrógenos (p. ej., anticonceptivos orales), barbitúricos (somniaferos y medicamentos que a veces se utilizan para tratar la epilepsia) o esteroides (medicamentos seudohormonales para el cuerpo), porque pueden provocar un ataque o empeorarlo.

Comuníquese a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Se desconoce si hay algún riesgo en usar **NORMOSANG®** durante el embarazo. Sin embargo, las madres tratadas con **NORMOSANG®** han dado a luz a niños normales.

Si está usted embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico le administrará el medicamento solo si es absolutamente necesario.

No se ha estudiado **NORMOSANG®** durante la lactancia. Sin embargo, ya que numerosos medicamentos se excretan por la leche materna, debe informar a su médico si está en período de lactancia y consultar antes de utilizar **NORMOSANG®**. Su médico solo le prescribirá **NORMOSANG®** cuando sea absolutamente necesario, o le recomendará que finalice la lactancia.

NORMOSANG® contiene etanol (alcohol). Debe tomarse en consideración si está usted embarazada o en período de lactancia (ver **Información importante sobre alguno de los componentes de NORMOSANG®**)

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento no debería afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de NORMOSANG®

NORMOSANG® contiene 11,78 % de etanol (alcohol) por volumen, es decir, hasta 1000 mg por dosis diaria (una ampolla), lo que es equivalente a 23,6 ml de cerveza o 9,8 ml de vino por dosis diaria. Esto puede ser peligroso para las personas que padecen alcoholismo. Hay que tener esto en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y grupos de alto riesgo como por ejemplo pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Consulte a su médico antes que le administren **NORMOSANG®**, si presenta alguna de las situaciones anteriores.

3. ¿Cómo se administra NORMOSANG®?

El medicamento le será administrado únicamente en un hospital por personal calificado.

La dosis a administrar se calculará según su peso, y es unos 3 mg por kg de peso al día, pero no más de 250 mg (1 ampolla) al día. La cantidad calculada se diluirá con solución salina (cloruro de sodio al 0,9 %) en un frasco de vidrio y se formará una solución de color oscuro.

La solución se administrará mediante perfusión en una vena (vaso sanguíneo) gruesa del brazo o del cuello durante un período de al menos 30 minutos. La solución perfundida puede producir un color inusual en su sangre.

Después de la perfusión, debe irrigarse la vena con una solución salina.

Normalmente, recibirá una perfusión al día durante cuatro días.

Si después de este primer ciclo de tratamiento, los síntomas no mejoran, su médico podrá decidir de forma excepcional un segundo ciclo de tratamiento.

Si ha recibido más NORMOSANG® del que debe

Si ha recibido más **NORMOSANG®** del que debe, su médico lo tratará para prevenir los efectos nocivos.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de NORMOSANG®?

Al igual que todos los medicamentos, **NORMOSANG®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- Fiebre y reacciones alérgicas graves (sarpullido, hinchazón de la lengua), incluida la reacción anafilactoide, pueden aparecer raras veces.

Las reacciones anafilactoides son reacciones que se producen súbita y potencialmente mortales. Pueden ocurrir en raras ocasiones. Si presenta síntomas como hinchazón de la cara, dificultad respiratoria, opresión en el pecho, taquicardia, tensión arterial baja, urticaria, pérdida espontánea del conocimiento (producida por un riego de sangre insuficiente en el cerebro), se debe suspender la administración de la perfusión y llamar inmediatamente al médico.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Después de tratamientos repetidos, el acceso a las venas del brazo puede ser difícil, lo que podría hacer necesario colocar un catéter en una vena del tórax.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Si se administra en una vena demasiado pequeña, puede producir dolor e inflamación y la formación de coágulos en la vena.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Podrá aumentar la cantidad de un compuesto de hierro (llamado ferritina) en sangre tras tratamientos repetidos a lo largo de varios años. Para limitar el riesgo del incremento de compuestos de hierro, **NORMOSANG®** no debe utilizarse como tratamiento preventivo de ataques agudos.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dolor de cabeza
- Trombosis venosa (formación de coágulos en las venas periféricas o centrales), incluida la trombosis en

el lugar de administración.

- Filtración de la perfusión al tejido circundante (extravasación).
- Daño en la piel (necrosis).
- Enrojecimiento de la piel en el lugar de la inyección (eritema en el lugar de la inyección).
- Picazón en la piel en el lugar de la inyección (prurito en el lugar de la inyección).
- Aumento del nivel de creatinina en la sangre (sustancia excretada por los riñones).
- Decoloración de la piel.

Comunicación de efectos adversos

Si presenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en esta guía. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con NORMOSANG®

Si ha recibido más Normosang del que debe, su médico le tratará para prevenir los efectos nocivos.

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

6. Conservación de NORMOSANG®

Mantener este medicamento fuera de del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta de la ampolla y estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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.

7. Información adicional de NORMOSANG®

Composición de NORMOSANG®

- El principio activo es Hemina Humana. 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.
- Los demás componentes son: Arginina, etanol, propilenglicol y agua para inyección

Presentación de NORMOSANG®

Envase conteniendo 4 ampollas con 10 ml de solución concentrada cada una.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar

o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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



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

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

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.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO MÉDICO

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

**Venta bajo receta archivada
Industria Alemana/Francesa**

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 ilíaca 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ 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°:**

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.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



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

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE - Uso hospitalario

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

Vía intravenosa

**Venta bajo receta archivada
Industria Alemana**

Envases conteniendo 4 ampollas con 10 ml de solución concentrada cada una.

Cada ml de ***NORMOSANG®*** contiene: Hemina humana 25 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto antes de utilizar este medicamento.

CONSERVACIÓN

Debe diluirse antes de utilizarse.

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

Lote:

Vto:



**CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054**



**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**



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

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE - Uso hospitalario

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

**Venta bajo receta archivada
Industria Alemania**

Envases conteniendo 4 ampollas con 10 ml de solución concentrada cada una.

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.

Vía intravenosa. Perfusión intravenosa muy lenta exclusivamente (al menos durante 30 minutos).

Cada ml de **NORMOSANG®** contiene: Hemina humana 25 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto antes de utilizar este medicamento.

CONSERVACIÓN

Debe diluirse antes de utilizarse.

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

Conservar e heladera (entre 2°C y 8°C). Conservar la ampolla en embalaje exterior para protegerla de la luz.

**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°:

Lote:

Vto:

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.



**CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054**



**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**

Buenos Aires, 26 DE NOVIEMBRE DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 8609

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59341**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: RECORDATI RARE DISEASES SARL

Representante en el país: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NORMOSANG

Nombre Genérico (IFA/s): HEMINA HUMANA

Concentración: 25 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

HEMINA HUMANA 25 mg/ml

Excipiente (s)

ARGININA 26,7 mg/ml ETANOL 96%V/V 100 mg/ml PROPILENGLICOL 400 mg/ml AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AMPOLLA VIDRIO (I)

Contenido por envase primario: AMPOLLA DE VIDRIO CON 10 ML DE SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 4 AMPOLLAS CON 10 ML CADA UNA DE SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Presentaciones: 4

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR LA AMPOLLA EN EL ESTUCHE ORIGINAL PARA PROTEGERLA DE LA LUZ.

TRAS LA DILUCIÓN, LA SOLUCIÓN DEBE UTILIZARSE EN UNA HORA.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: B06AB

Acción terapéutica: Otros agentes hematológicos.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INFUSION ENDOVENOSA

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
EVER PHARMA JENA GMBH	OTTO SCHOTT STRASSE 15	JENA	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
EVER PHARMA JENA GMBH	OTTO SCHOTT STRASSE 15	JENA	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RECORDATI RARE DISEASES	ECO RIVER PARC 30 RUE DES PEUPLIERS	NANTERRE	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000275-19-4



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932