Gastroenterologie a hepatologie

Gastroenterology and Hepatology

Časopis České gastroenterologické společnosti, České hepatologické společnosti, Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti a Slovenskej hepatologickej spoločnosti

Vydává ČLS JEP – indexed in SCOPUS, CHEMICAL TITLES, EXCERPTA MEDICA/EMBASE, CHEMICAL ABSTRACTS, INIS Atomindex, Food Science and Technology Abstracts, Bibliographia Medica Čechoslovaca

Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu akutních porfyrií

Czech Society of Hepatology guidelines for diagnosis and treatment of acute porphyrias

R. Brůha, L. Vítek, J. Šperl, P. Urbánek

ISSN 1804-7874 (Print); ISSN 1804-803X (On-line)

reprint

duben 2017 / ročník 71 / číslo 2

doi: 10.14735/amgh2017101

Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu akutních porfyrií

Czech Society of Hepatology guidelines for diagnosis and treatment of acute porphyrias

R. Brůha[1], L. Vítek[1,2], J. Šperl[3], P. Urbánek[4]

[1] IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN v Praze
[2] Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze
[3] Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha
[4] Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Úvod

Porfyrie jsou vzácné metabolické choroby způsobené vrozeným enzymatickým defektem nebo získanou poruchou syntézy hemu. Důsledkem enzymatického defektu je zvýšená tvorba porfyrinů, porfyrinogenů či jejich prekurzorů vedoucí k jejich hromadění ve tkáních, případně ke zvýšenému vylučování do moči a stolice [1]. Defekt může být na jakémkoli stupni syntézy hemu a v závislosti na konkrétním postižení se porfyrie mohou manifestovat různými klinickými symptomy (kožními, břišními, jaterními, neurologickými, psychiatrickými, kardiovaskulárními aj.). Základní dělení porfyrií dle klinického průběhu je na akutní a chronické.

Mezi klinicky významné akutní porfyrie patří v ČR: akutní intermitentní porfyrie (AIP), variantní porfyrie (VP) a hereditární koproporfyrie (HCP). Všechny mají autozomálně dominantní dědičnost a podobný průběh s akutními atakami. Prevalence akutních porfyrií je cca 5–10 : 100 000, vykazuje velkou geografickou rozdílnost a častěji jsou postiženy ženy [2].

Akutní intermitentní porfyrie

AIP je klinicky nejčastější porfyrií v ČR s prevalencí cca 1 : 5 000. Diagnóza akutní porfyrie je většinou složitá, neboť všechny symptomy jsou nespecifické a onemocnění je poměrně vzácné [3]. První manifestace většinou bývá u mladších jedinců (mezi 20. a 40. rokem) a je extrémně vzácná před pubertou. Mezi jednotlivými atakami pacienti většinou nemají žádné obtíže.

AIP se může projevit různými symptomy:

- břišními (intermitentní difuzní bolesti břicha, kolikovité bolesti, zvracení, ileózní stavy, někdy úporná zácpa),
- neurologickými (parestezie, periferní parézy či plegie vedoucí až k respirační insuficienci, parézy či plegie hlavových nervů, bolesti hlavy, epilepsie, zmatenost, porucha vědomí, křeče, poruchy polykání, močová retence či inkontinence),
- psychiatrickými (agitace, nespavost, halucinace, neurózy, příznaky psychóz a depresí),
- kardiovaskulárními (tachykardie, hypertenze, arytmie, změny na EKG),
- laboratorními (hyponatremie),
- při atace může být přítomna tmavá moč (oranžová, červená),
- akutní ataka VP a HCP může být navíc provázena bulózními kožními projevy na kůži exponované UV světlu (fotosenzitivita),
- do klinického obrazu akutních porfyrií nepatří jaterní léze.

Akutní ataka je často způsobena některým z vyvolávajících faktorů:

- léky – většinou nově nasazená medikace (antibiotika, kontraceptiva, analgetika) viz seznam rizikových a bezpečných léků [4,5],
- alkohol,
- hladovění (cílené hubnutí, změna dietních návyků, vynucené hladovění při onemocnění gastrointestinálního traktu),
- hormonální změny – především zvýšený progesteron při menstruačním cyklu,
- stres,
- infekce,
- operační zákrok.

Laboratorní diagnostika

Vyšetřovací algoritmus při podezření na porfyrickou nemoc

V zásadě je nutné odlišovat tři základní klinické situace:

1. Podezření na chronické porfyrie, v našich podmínkách se jedná prakticky pouze o PCT (porphyria cuta-

Tab. 1. Základní laboratorní nálezy u jednotlivých typů porfyrií.
Tab. 1. Basic laboratory findings in different type of porphyrias.

	ALA	PBG	Odpad celkových porfyrinů
PCT	v normě	v normě	> 500 µg/24 hod
ataka akutní porfyrie	zvýšení	zvýšení	> 500 µg/24 hod
akutní porfyrie v remisi	v normě	v normě	v normě
sekundární koproporfyrinurie	v normě	v normě	200–500 µg/24 hod
otrava olovem	zvýšení	v normě	> 200 µg/24 hod

PCT – porphyria cutanea tarda, ALA – kyselina δ-aminolevulová, PBG – porfobilinogen

nea tarda). Nemoc se manifestuje buď kožními příznaky nebo jako jaterní léze nejasné etiologie. Ve sbírané moči nacházíme vysoký odpad celkových porfyrinů při normálních hladinách kyseliny δ-aminolevulové (ALA) a porfobilinogenu (PBG) v čerstvé ranní moči.

2. Ataky akutních porfyrií, při kterých dochází k elevaci všech tří základních analytů, tedy ALA a PBG v čerstvé ranní moči i k elevaci odpadu celkových porfyrinů v moči sbírané.
3. Nález u pacientů mimo ataku, který může být prakticky normální. Pokud však máme klinické podezření (např. na základě typických anamnestických údajů), je vhodné provést chromatografické vyšetření porfyrinů ve vzorku stolice a vyšetření emisního maxima plazmatických porfyrinů.

U všech pacientů s odpadem močových porfyrinů nad 200 µg/l se provádí frakcionace močových porfyrinů vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC – high performance liquid chromatography). K odlišení akutních porfyrií stanovujeme emisní maximum plazmatických porfyrinů. K dispozici je i stanovení aktivit enzymů biosyntetické dráhy porfyrinů v erytrocytech.

Laboratorní i klinický obraz podobný atace akutní porfyrie může být součástí otravy olovem [6]. Olovo v organizmu mimo jiné inhibuje enzymy podílející se na syntéze hemu (zejména ALA-dehydratázu). Postižené osoby mají vyšší hodnoty 5-ALA a koproporfyrinu III v moči (při normálních hodnotách PGB v moči), normocytární normochromní anémii s typickým bazofilním tečkováním erytrocytů a především vysoké hodnoty olova v séru i v moči.

Stejně tak je třeba odlišit od skutečné porfyrie tzv. sekundární koproporfyrinurii. Vyšší hodnoty koproporfyrinů v moči mohou provázet mnoho chronických jaterních onemocnění i jiných chorobných stavů (nejčastěji se jedná o pacienty s jaterní chorobou při chronickém abúzu alkoholu). Takoví pacienti nemají žádné příznaky porfyrie a izolovaná koproporfyrinurie je jedinou abnormitou metabolizmu porfyrinů.

Typické výsledky základních vyšetření shrnuje tab. 1.

Jednotlivé laboratorní metody používané v diagnostice porfyrií

Metody základní (měly by být k dispozici na každém oddělení klinické biochemie krajského typu):

1. Stanovení PBG a ALA v čerstvé ranní moči:
   - PBG i ALA jsou markery ataky akutní porfyrie;
   - vyšetření se provádí z 10 ml čerstvé moči;
   - oba analyty jsou citlivé na světlo, teplo, dobu skladování a výkyvy pH;
   - referenční rozmezí: PBG < 0,25 mg/dl, ALA < 0,45 mg/dl.
2. Stanovení celkových porfyrinů v moči sbírané 24 hod a ve vzorku stolice:
   - odpad celkových porfyrinů močí je markerem akutní i chronické porfyrické choroby i sekundární koproporfynurie;
   - porfyriny jsou opět citlivé na teplo a světlo, moč je třeba sbírat do nádoby obalené alobalem a uchovávat v chladu, pro stanovení je potřeba alespoň 10 ml moči/5 g stolice;
   - referenční rozmezí – celkové porfyriny v moči < 200 µg/24 hod, ve stolici < 200 ng/g sušiny.

Metody speciální (k dispozici v Hepatologické laboratoři Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze):

1. Stanovení emisního maxima plazmatických porfyrinů:
   - principem stanovení je využití fluorescence porfyrinů; porfyriny po excitaci světlem o vlnové délce 400 nm červeně fluoreskují, vlnová délka emitovaného světla je pak charakteristická pro jednotlivé porfyrie.
2. HPLC frakcionace porfyrinů v moči a ve stolici:
   - vyšetření se provádí v 10 ml sbírané moči/5 g stolice, biologický materiál je možné skladovat do 1 měsíce při –20° C.
3. K dispozici jsou i vyšetření enzymových aktivit, stanovení volného a Zn-protoporfyrinu, event. molekulární diagnostika.

Léčba ataky akutní porfyrie

Léčba závisí na závažnosti stavu. Specifická léčba je indikována jen u pacientů s klinickými příznaky akutní ataky a současně zvýšenou exkrecí ALA/PBG do moči [7,8].

Mírná forma akutní ataky

Mírná forma akutní ataky (např. mírné bolesti bez dalších komplikací, jako je zvracení, hyponatremie či neuro-

logické projevy) může být zvládnuta zvýšením perorálního příjmu cukrů (slazené nápoje a vysokoenergetická strava) po dobu 48 hod a odstraněním případné vyvolávající příčiny. V ostatních případech by měla být zvážena specifická léčba hemarginátem [9] a další podpůrná léčba.

Závažnější forma akutní ataky

Pacienti s akutní atakou porfyrie by měli být v případě neurologických komplikací (křeče, respirační insuficience, porucha vědomí), těžké hyponatremie (pod 120 mmol/l) či srdečních arytmií hospitalizováni na JIP. Zásadním opatřením je odstranění či léčba možných spouštěcích faktorů (rizikové léky, infekce) a vyloučení jiné příčiny obtíží (apendicitida, cholecystitida, těhotenství apod.).

Léčba hemarginátem

Specifickým lékem akutní ataky porfyrie je hemarginát v nitrožilním podání (Normosang®), který zpětnovazebně snižuje aktivitu ALA-syntázy. Podání hemarginátu je indikováno v těžších stavech (protrahované a silné bolesti, zvracení, hyponatremie, křeče, psychóza kardiovaskulární projevy a především neuropatie) [10].

- Hemarginát se podává ve formě nitrožilní infuze v dávce 3 mg/kg/den, většinou 4 dny po sobě. Samotnou infuzi i infuzní set je třeba chránit před světlem (alobalová fólie).
- Hemarginát dráždí žilní stěnu a opakované podávání periferní intravenózní kanylou vede k destrukci povrchových žil na horních končetinách. Po aplikaci infuze je nutné kanylu dostatečně propláchnout (alespoň 250 ml fyziologického roztoku, zprvu 3–4× bolus po 10 ml a zbytek v infuzi), poté kanylu odstranit a další infuzi podat z jiného místa. Riziko poškození žilní stěny se týká i podání do centrálních žil. Riziko poškození žilní stěny lze pravděpodobně snížit naředěním hemarginátu v albuminu (20 %) namísto ve fyziologickém roztoku.
- Bylo popsáno podání hemarginátu i u těhotných a považuje se v této situaci za bezpečné.

Analgetická léčba

K analgezii mohou být podávány opiáty (morfin či fentanyl), nesmí být podán petidin. Před podáním jakéhokoli léku je však vhodné si ověřit jeho bezpečnost v běžně dostupných databázích (viz výše). Opiáty by neměly být podávány mimo nemocniční zařízení.

Léčba nauzey a zvracení

Nauzea a zvracení mohou být tlumeny ondansetronem.

Léčba kardiálních komplikací

Hypertenze a tachykardie atenololem, propranololem či labetalolem, křeče diazepamem (s určitými výhradami) či magnézium sulfátem.

Léčba dalších komplikací

Úzkosti či agitace může být léčena chlorpromazinem. Podávání chlorpromazinu bylo dříve (při nedostupnosti hemarginátu) doporučováno jako standardní součást léčby akutní ataky porfyrie.

Léčba hyponatremie

Je třeba dbát na dodržování vodní bilance a úpravu případné hyponatremie (vzniká až u 40 % pacientů s atakou akutní porfyrie; příčinou může být syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu či ztráty natria ledvinami a zažívacím ústrojím). Úprava hyponatremie by měla být pomalá (vzestup sérové hodnoty natria o 6 mmol/l za 24 hod), používá se např. fyziologický roztok.

Monitorace vitálních funkcí

Vhodná je monitorace EKG, monitorace saturace kyslíku, kontroly krevního tlaku ve čtyřech hodinových intervalech, monitorace neurologických funkcí 2× denně. Nutné jsou pravidelné kontroly krevních minerálů, glykemie, acidobazické rovnováhy, krevního obrazu.

V případě potřeby zajistit odpovídající enterální či parenterální výživu.

Léčba zvýšeným příjmem cukrů

Zvýšený příjem cukrů býval standardním postupem před zavedením hemarginátu do klinické praxe (glukóza také částečně tlumí aktivitu ALA-syntázy). Dnes se většinou jedná o zvýšený perorální příjem potravin a nápojů s vysokým obsahem cukrů u pacientů s lehkým průběhem ataky (viz výše). Nitrožilní podání glukózy může paradoxně zhoršit hyponatremii a se zavedením hemarginátu do léčby ztratilo z větší části svůj význam.

Specifické situace

Progresivní neuropatie (většinou navazuje na břišní symptomatologii a může vést k těžkým parézám až k respirační insuficienci) je absolutní indikací k okamžitému podání hemarginátu. U těchto pacientů je po zvládnutí akutní ataky nutná dlouhodobá rehabilitační léčba. Neuropatické bolesti lze tlumit gabapentinem. Plný ústup neurologických obtíží (bolesti a parestezie) trvá měsíce a někdy mohou obtíže zůstat trvale.

Prognóza

Prognóza je dobrá při časné diagnóze a řádné léčbě první ataky s následným důsledným vyvarováním se všech možných spouštěcích faktorů a časné léčbě případné další ataky. Rodinní příslušníci postiženého jedince, u kterých byla genetickým screeningem zjištěna patologická mutace, by se měli vyvarovat obecně známých spouštěcích mechanizmů a měli by být informováni o možných příznacích akutní ataky. Vhodná je také dispenzarizace ve specializovaných centrech.

Kontakty

Biochemická diagnostika

Laboratoř pro výzkum nemocí jater a metabolizmu hemu

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

1. LF UK a VFN v Praze
Na Bojišti 3
120 00 Praha 2
tel.: 224 964 192
e-mail: vitek@cesnet.cz
(prof. MUDr. L. Vítek, Ph.D.)

Molekulární diagnostika
Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch
Klinika dětského a dorostového lékařství
1. LF UK a VFN v Praze
Ke Karlovu 2
121 00 Praha 2
tel.: 224 967 755

Klinické konzultace
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
tel.: 224 962 580
e-mail: bruha@cesnet.cz
(prof. MUDr. R. Brůha, CSc.)

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
tel.: 973 203 119
e-mail: petr.urbanek@uvn.cz
(prof. MUDr. P. Urbánek, CSc.)

Klinika hepatogastroenterologie
Transplantcentrum, IKEM, Praha
tel. 236 054 003
e-mail: jan.sperl@ikem.cz
(MUDr. J. Šperl, CSc.)

Poznámka

Hemarginát je v ČR dostupný v podobě preparátu Normosang 25 mg/ml (4 × 10 ml v balení). Preparát má v ČR platnou registraci (kód SÚKL 0024772), nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Podání léku je možné po předchozím schválení revizním lékařem příslušné zdravotní pojišťovny (Povolení úhrady LP dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění).

Literatura

1. Meyer UA, Strand LJ, Doss M et al. Intermittent acute porphyria – demonstration of a genetic defect in porphobilinogen metabolism. N Engl J Med 1972; 286(24): 1277–1282.
2. Elder G, Harper P, Badminton M et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. J Inherit Metab Dis 2013; 36(5): 849–857. doi: 10.1007/s10545-012-9544-4.
3. Ehrmann J, Hůlek P (eds). Hepatologie. Praha: Grada Publishing 2010: 616.
4. Welsh Medicines Information Centre. Drugs that are considered to be SAFE for use in the acute porphyrias. [online]. Available from: www.wmic.wales.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/07/2016-porphyria-safe-list-FINAL.pdf.
5. European Porphyria Network. Available from: http://porphyria.eu/en/content/home.
6. Warren MJ, Cooper JB, Wood SP et al. Lead poisoning, haem synthesis and 5-aminolaevulinic acid dehydratase. Trends Biochem Sci 1998; 23(6): 217–221.
7. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Appl Clin Genet 2015; 8: 201–214. doi: 10.2147/TACG.S48605.
8. Kauppinen R. Porphyrias. Lancet 2005; 365(9455): 241–252.
9. Herrick AL, McColl KE, Moore MR et al. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. Lancet 1989; 1(8650): 1295–1297.
10. Stein P, Badminton M, Barth J et al. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Ann Clin Biochem 2013; 50 (Pt 3): 217–223. doi: 10.1177/0004563212474555.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements" for biomedical papers.

Doručeno/Submitted: 7. 3. 2017
Přijato/Accepted: 20. 3. 2017

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.
IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie
1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08, Praha 2
bruha@cesnet.cz

Normosang®

25 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok

lidský hemin

Léčba akutních záchvatů jaterních porfýrií (akutní intermitentní porfýrie, porfýrie variegata, hereditární koproporfýrie)

Léčbu přípravkem Normosang® zahajte okamžitě nebo co nejdříve po nástupu záchvatu.[1]

V případě časné intervence Normosang® zabrání rozvoji vážných komplikací, např. motorické neuropatie a encefalopatie.[1]

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU Normosang 25 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok. **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ** Lidský hemin 25 mg/ml. Jedna ampulka o objemu 10 ml obsahuje 250 mg lidského heminu. Po naředění jedné 10ml ampulky ve 100 ml 0,9% roztoku NaCl obsahuje naředěný roztok 2273 mikrogramů lidského heminu na jeden ml. Pomocná látka se známým účinkem: ethanol 96 % (1 g/10 ml) (viz bod 4.4). Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1. **3. LÉKOVÁ FORMA** Koncentrát pro infuzní roztok. Normosang je tmavě zbarvený koncentrát pro infuzní roztok. **4. KLINICKÉ ÚDAJE 4.1. Terapeutické indikace** Léčba akutních záchvatů jaterní porfýrie (akutní intermitentní porfyrie, porphyria variegata, hereditární koproporfyrie). **4.2. Dávkování a způsob podání** Dávkování Doporučená denní dávka je 3 mg/kg jednou denně po dobu čtyř dnů, naředěná ve 100 ml 0,9% chloridu sodného ve skleněné láhvi a podávaná intravenózní infuzí po dobu alespoň 30 minut do velké předloketní nebo centrální žíly s použitím vloženého filtru. Dávka nemá překročit 250 mg (1 ampulka) denně. Výjimečně může být léčebná kúra za přísného biochemického dozoru opakována, pokud je na první léčebnou kúru nedostatečná reakce. *Starší pacienti* Není nutná žádná úprava dávky. *Děti a dospívající* Záchvaty porfyrie jsou u dětí vzácné, ale omezené zkušenosti s tyrosinemií svědčí pro to, že je bezpečné použít dávku nepřesahující 3 mg/kg denně po dobu 4 dnů, podávanou za stejných bezpečnostních opatření jako u dospělých pacientů. Způsob podání Infuze je nutné podávat do velké předloketní nebo centrální žíly po dobu alespoň 30 minut. Po infuzi je třeba žílu propláchnout 100 ml 0,9% NaCl. Doporučuje se nejprve vypláchnout žílu 3 až 4 bolusovými injekcemi 10 ml 0,9% NaCl, po kterých může být zbývající objem fyziologického roztoku infundován po dobu 10 - 15 minut. Návod na přípravu roztoku je uveden v bodě 6.6. **4.3. Kontraindikace** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití** Před zahájením léčby je nutné potvrdit záchvat jaterní porfyrie řadou klinických a biologických kritérií: - přesvědčivá rodinná nebo osobní anamnéza, - přesvědčivé klinické známky, - kvantitativní stanovení kyseliny delta-aminolevulové a porfobilinogenu v moči (přednostně oproti klasickým testům podle WATSONA-SCHWARZE nebo HOESCHA, které jsou považovány za méně spolehlivé). Čím dříve po začátku záchvatu se zahájí léčba přípravkem Normosang, tím vyšší je její účinnost. Výsledkem podávání infuzí přípravku Normosang je to, že bolesti břicha a další gastrointestinální příznaky obvykle během 2-4 dnů vymizí. Neurologické komplikace (paralýza a psychické poruchy) jsou léčbou ovlivněny méně. Protože porfyrické záchvaty jsou často spojeny s různými kardiovaskulárními a neurologickými manifestacemi, je třeba zajistit vhodné sledování pacienta. Je také důležité varovat pacienty před rizikem, že záchvaty jsou zhoršovány či vyvolávány hladověním nebo užíváním určitých léčivých přípravků (zejména estrogenů, barbiturátů a steroidů), protože tyto přípravky jsou schopny nepřímo indukovat aktivitu syntetázy kyseliny delta-aminolevulové prostřednictvím zvýšených požadavků jater na hem. Protože naředěný roztok je hypertonický, musí být podáván pouze velmi pomalou intravenózní infuzí. Aby se zabránilo podráždění žíly, je nutné podávat infuzi po dobu alespoň 30 minut do velké žíly na předloktí nebo do centrální žíly. Po podání přípravku Normosang může v žíle použité pro infuzi dojít k žilní trombóze. Několik případů popisuje trombózu dutých žil a jejich hlavních přítoků (kyčelních a podklíčkových žil). Riziko trombózy dutých žil nelze vyloučit. Po opakovaných infuzích byly hlášeny změny periferních žil, které mohou zabránit použití postižených žil pro podávání dalších infuzí, což vyžaduje použití centrální žilní linky. Proto se doporučuje po infuzi propláchnout žílu 100 ml 0,9% NaCl. Pokud bude intravenózní kanyla zavedena příliš dlouho, mechanické dráždění a rovněž iritace injekční tekutinou mohou způsobit vaskulární poškození, které může vést k extravazaci. Před infuzí přípravku Normosang kanylu vyzkoušejte a během infuze ji pravidelně kontrolujte. V případě extravazace může dojít ke kožní diskoloraci. Po opakovaných infuzích byly hlášeny zvýšené koncentrace sérového feritinu. Proto se doporučuje, aby byl sérový feritin měřen v pravidelných intervalech pro monitorování zásob železa v organismu. Pokud je to zapotřebí, je nutné provést další vyšetřovací metody a učinit terapeutická opatření. Tmavá barva přípravku Normosang může dát plazmě neobvyklé zbarvení. Mezi standardní opatření k předcházení infekcí z léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy patří selekce dárců, vyšetření darovaných krevních dávek na specifické markery infekcí a účinné kroky k inaktivaci a odstranění virů při výrobě. Navzdory tomu nelze při podávání léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy přenos infekčních zárodků zcela vyloučit. To také platí pro neznámé nebo nově vznikající viry a jiné patogeny. Uvedená opatření jsou považována za účinná k prevenci obalených virů, například HIV, HBV a HCV. Důrazně doporučujeme při každém podání přípravku Normosang pacientovi zaznamenat název a č. šarže výrobku, aby tak bylo možno dohledat, jaká šarže byla komu podána. Normosang obsahuje 1 g ethanolu (96 %) na 10ml ampulku. To může být škodlivé pro pacienty trpící onemocněním jater, alkoholismem, epilepsií, poškozením nebo onemocněním mozku, a také pro těhotné ženy a pro děti. Obsah ethanolu v přípravku Normosang může modifikovat nebo zvýšit účinek dalších léčiv. Normosang nemá být použit jako preventivní léčba, protože dostupné údaje jsou příliš omezené a dlouhodobé podávání pravidelných infuzí nese riziko přetížení železem (viz bod 4.8. Nežádoucí účinky). Jako doplněk léčby přípravkem Normosang a jiných nezbytných opatření, jako je eliminace vyvolávacích faktorů, se doporučuje zajistit dostatečný přísun sacharidů. **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce** Během léčby přípravkem Normosang se zvyšuje enzymová aktivita enzymů P450. Metabolismus současně podávaných léků, které jsou metabolizovány cytochromovými enzymy P450 (jako například estrogeny, barbituráty a steroidy), se může během podávání přípravku Normosang zvýšit, což vede k nižší systémové expozici. **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení** Těhotenství Specifické experimentální a klinické údaje nejsou dispozici, a proto rizika během těhotenství nejsou definována; nicméně doposud nebyly pozorovány u novorozenců, jejichž matky byly léčeny přípravkem Normosang během těhotenství, žádné následky. Kojení Účinky přípravku Normosang nebyly ověřovány během kojení. Ale protože je do mateřského mléka vylučováno mnoho látek, je při podávání přípravku Normosang během kojení vhodné dodržovat opatrnost. Pro omezené údaje není možné doporučit podávání přípravku Normosang během těhotenství a kojení, pokud to není nezbytně nutné. **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje** Neexistuje žádný důkaz, který svědčí pro to, že Normosang nepříznivě ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **4.8. Nežádoucí účinky** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou reakce v místě infuze, které se objevují zejména tehdy, jestliže se infuze podává do žil, které jsou příliš malé (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥1/10) časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1000 až <1/100), vzácné (≥1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (<1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). **Poruchy imunitního systému** *Vzácné:* anafylaktoidní reakce, přecitlivělost (jako například poléková dermatitida a edém jazyka). **Poruchy nervového systému** *Není známo:* bolesti hlavy **Cévní poruchy** *Velmi časté:* špatný žilní přístup *Není známo:* trombóza v místě vpichu, žilní trombóza **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** Časté: flebitida v místě infuze, bolest v místě infuze, otok v místě infuze *Vzácné:* pyrexie *Není známo:* erytém v místě vpichu, pruritus v místě vpichu, extravazace, nekróza v místě vpichu **Vyšetření** *Méně časté:* zvýšená hladina sérového feritinu *Není známo:* zvýšená hladina kreatininu v krvi Po několika letech léčby opakovanými infuzemi byly hlášeny zvýšené koncentrace sérového feritinu, což může ukazovat na přetížení železem (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití). **Poruchy kůže a podkožní tkáně** *Není známo:* kožní diskolorace Hlášení podezření na nežádoucí účinky Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48 100 41 Praha 10 Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek **4.9. Předávkování** V pokusech na zvířatech s přípravkem Normosang byly akutní toxické účinky po podávání vysokých dávek namířeny proti játrům. Celkové dávky desetkrát vyšší než dávky doporučované pro podávání u člověka také snížily krevní tlak laboratorních potkanů. Vysoké dávky mohou způsobit poruchy hemostázy. Normosang obsahuje 4000 mg propylenglykolu na ampulku o objemu 10 ml. Propylenglykol ve vysokých dávkách může vyvolat nežádoucí účinky na centrální nervový systém, laktátovou acidózu, renální a hepatální toxicitu, zvýšení osmolarity plazmy a hemolytické reakce. Byly hlášeny případy předávkování přípravkem Normosang. Například jeden pacient zaznamenal slabé zvracení, bolest a citlivost předloktí (na místě infuze) a jeho uzdravování probíhalo bez komplikací. Jiný pacient, kterému bylo podáno 10 ampulek přípravku Normosang (2500 mg lidského heminu) v jediné infuzi, zaznamenal fulminantní selhání jater, u dalšího pacienta s dřívějšími záznamy chronického selhání jater, kterému byly podány 4 ampulky přípravku Normosang (1000 mg lidského heminu) nastalo akutní selhání jater s nutnou transplantací jater. Jeden pacient dostával 12 ampulek přípravku Normosang (3000 mg lidského heminu) během dvou dnů, což mělo za následek hyperbilirubinemii, anemii a generalizovanou hemoragickou diatézu. Účinky přetrvávaly několik dnů po podávání, ale pacient se poté zotavil bez následků. Bylo také hlášeno, že vysoká dávka (1000 mg) hematinu, jiné formy hemu, vyvolala u jednoho pacienta přechodné renální selhání. Je nutné pečlivě monitorovat parametry krevní koagulace, hepatální, renální a pankreatické funkce až do jejich normalizace. Je třeba také provádět kardiovaskulární monitorování (možnost arytmií). Léčebná opatření - Pro vazbu volně cirkulujícího a potenciálně reaktivního heminu se mají podávat infuze albuminu. - Podávání aktivního uhlí umožní přerušit enterohepatální oběh hemu. - Pro eliminaci propylenglykolu je nutná hemodiálýza. **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI 5.1. Farmakodynamické vlastnosti** Farmakoterapeutická skupina: jiné hematologické přípravky, ATC kód: BO6AB. Hem-arginát je indikován u jaterních porfyrií (akutní intermitentní porfyrie, porphyria variegata a hereditární koproporfyrie). Tyto porfyrie jsou charakterizovány výskytem enzymatického bloku v dráze biosyntézy hemu, což má za následek: 1) deficit hemu nezbytného pro syntézu různých hemoproteinů. 2) hlavně akumulaci prekurzorů hemu před metabolickým blokem, tyto prekurzory jsou pro organismus přímo nebo nepřímo toxické. Podávání heminu snížením deficitu hemu potlačuje zpětnou vazbou aktivitu syntetázy delta-aminolevulové kyseliny (klíčového enzymu v syntéze porfyrinů), což snižuje produkci porfyrinů a toxických prekurzorů hemu. Proto tedy přispěním k znovunastolení normálních hladin hemoproteinů a respiračních pigmentů koriguje hem biologické poruchy pozorované u pacientů s porfyrií. Protože biologická dostupnost hem- arginátu je srovnatelná s dostupností methemalbuminu, přirozené formy transportu hemu, je toto účinné jak během remise, tak během akutního záchvatu. V obou případech, ale obzvláště během akutního záchvatu, je pravděpodobné, že infuze heminu upraví močové vylučování kyseliny delta-aminolevulové a porfobilinogenu, dvou hlavních prekurzorů, jejichž akumulace je charakteristickým rysem onemocnění. Toto platí jak pro akutní intermitentní porfyrii tak pro porphyria variegata. Na rozdíl od starších galenických přípravků infuze hem-arginátu nevyvolávají u zdravých dobrovolníků žádné závažné změny v parametrech koagulace a fibrinolýzy. Bylo prokázáno, že všechny tyto parametry zůstávají nezměněné s výjimkou koncentrací faktorů IX a X, které dočasně poklesly o 10 až 15 %. **5.2. Farmakokinetické vlastnosti** Po intravenózní infuzi heminu (3 mg/kg) byly farmakokinetické parametry (průměr ± SD) pozorované u zdravých dobrovolníků a pacientů s porfyrií následující: - C(o) 60,0 ± 17 µg/ml - Eliminační poločas (t½) 10,8 ± 1,6 hodin - Celková plazmatická clearance 3,7 ± 1,2 ml/min - Distribuční objem 3,4 ± 0,9 l Po opakovaných infuzích se poločas hemu v organismu zvyšuje; po 4. infuzi se prodlouží na 18,1 hodiny. **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti** Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání, mutagenity a imunogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Protože přípravek Normosang je lidského původu, nemá smysl provádět neklinické studie s dlouhodobou léčbou, proto tedy kancerogenní potenciál a reprodukční toxicita nebyly zkoumány. **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE 6.1. Seznam pomocných látek** Arginin, ethanol 96%, propylenglykol, voda na injekci. **6.2. Inkompatibility** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. **6.3. Doba použitelnosti** 2 roky. Po naředění roztok použijte do 1 hodiny. **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte ampulku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3. **6.5. Druh obalu a obsah balení** 10 ml roztoku v ampulce (skleněná, typ I) – balení po 4 ks. **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku** *Příprava roztoku* Normosang, poskytovaný v ampulkách, se má naředit bezprostředně před podáváním ve 100 ml 0,9% roztoku NaCl ve skleněné láhvi; požadované množství přípravku, vypočtené podle hmotnosti pacienta, je přeneseno z ampulky do skleněné láhve. Ředění se má připravit ve skleněné láhvi, protože v plastové nádobě z PVC je degradace heminu poněkud rychlejší. Nepřipravujte více než jednu ampulku denně. Roztok má být použit během jedné hodiny po naředění. Protože roztok přípravku Normosang je tmavě zbarvený dokonce i po naředění, je obtížné vizuálně ověřit nepřítomnost částic v suspenzi. Doporučuje se proto používat infuzní soupravu s filtrem. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** Orphan Europe Immeuble „Le Wilson“ 70 avenue du Général de Gaulle, F-92800 Puteaux, Francie **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)** 80/271/06-C **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE** Datum první registrace: 26.07.2006 Datum posledního prodloužení registrace: 4.11.2015 **10. DATUM REVIZE TEXTU** 9.12.2015

Výdej léčivého přípravku je vázaný na lékařský předpis. Každá oprávněná žádost lékaře o tento léčivý přípravek je hrazena ze zdravotního pojištění. Aktuální informace o výši úhrady ze zdravotního pojištění naleznete na www.mzcr.cz nebo u konkrétní zdravotní pojišťovny. Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce pro Českou republiku na telefonním čísle: +420 702 211 762, nebo prostřednictvím mailboxu: **InfoCzechia@orphan-europe.com**.

Jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob nahlaste na farmakovigilanční oddělení OrphanEurope do mailboxu: **PVCzechia@orphan-europe.com**, tel.: +420 469 689 041, nebo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Tel.: +420 272 185 885, Fax: +420 272 185 222, Email: **farmakovigilance@sukl.cz**. Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné najdete na: **www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek**.

Literatura: 1. Hift R The acute porphyrias. European Gastroenterology & Hepatology. Volume 8 Issue 1 Spring 2012.

www.orphan-europe.com

ORPHAN EUROPE

RECORDATI GROUP