

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nutramin VLI infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

infuzní roztok obsahuje:

	<i>v 1 ml</i>	<i>v 500 ml</i>	<i>v 1000 ml</i>
Valin	0,01 g	5,00 g	10,00 g
Leucin	0,01277 g	6,385 g	12,77 g
Isoleucin	0,00722 g	3,61 g	7,22 g
Celkový obsah aminokyselin		30,0 g/l	
Celkový obsah dusíku		3,3 g/l	
Teoretická osmolarita		cca 242 mosmol/l	
Energetická hodnota		523 kJ/l	
pH		5,0–7,0	

Pomocná látka se známým účinkem: obsahuje disiričitan sodný 0,10 g/1000 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Popis přípravku: čirý nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Jedná se o specializovaný roztok, jehož složení se omezuje pouze na 3 esenciální rozvětvené aminokyseliny, tj. L-valin, L-leucin a L-isoleucin. Nutramin VLI je indikován při stavech, kde není možno docílit pozitivní dusíkovou bilanci, především při malnutričních stavech, kdy zvyšujeme podíl rozvětvených aminokyselin v základním roztoku na 40–50 %. S tímto podílem rozvětvených aminokyselin se indikuje kombinace základního roztoku s přípravkem Nutramin VLI v bezprostředním pooperačním období po rozsáhlých operačních výkonech, při závažných polytraumatech, popáleninách, septických stavech a ostatních zátěžových stavech provázených metabolickou acidózou a při stavech multiorgánových selhání především v průběhu resuscitační péče. To platí také při malnutričních stavech v průběhu nádorového onemocnění, zejména při léčbě cytostatiky.

Nutramin VLI v kombinaci s orgánově specifickými aminoroztoky je rovněž indikován u malnutričních stavů v průběhu chronické renální insuficience či při akutním selhání ledvin. Optimální podíl je 50–60 % rozvětvených aminokyselin. Zvýšený přívod rozvětvených aminokyselin (nejméně na 60 % podíl při použití základního roztoku) vyžadují i nemocní s postižením CNS a pacienti indikovaní k umělé plicní ventilaci.

Použití samotného roztoku je určeno výhradně k léčbě encefalopatie při jaterním selhání. U hepatocerebrálního syndromu je indikován vitálně jako součást komplexního protokolu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Při izolovaném podávání přípravku Nutramin VLI činí maximální denní dávka přípravku 33,3 ml/kg těl. hm./den, což odpovídá 1 g aminokyselin/kg těl. hm./den. Při kombinaci s jinými aminoroztoky je maximální dávka rozvětvených aminokyselin 20–33,3 ml/kg těl. hm./den (což odpovídá 0,6–1,0 g aminokyselin/kg těl. hm./den), při použití se specializovanými aminoroztoky, určenými pacientům s renálním selháním, by dávka rozvětvených aminokyselin neměla přesáhnout 21,7 ml přípravku/kg těl. hm./den (což odpovídá 0,65 g/kg těl. hm./den).

Rychlost aplikace jak při izolovaném podávání přípravku Nutramin VLI, tak při uvedených kombinacích, je v rozmezí 4–6,67 ml/kg těl. hm./hod (což odpovídá 0,12–0,20 g aminokyselin/kg těl. hm./hod).

Při podávání v kombinaci s jinými aminoroztoky je třeba vždy přihlížet k tomu, že všeobecně doporučená celková dávka je 40–66,7 ml/kg těl. hm./den (což odpovídá 1,2–2 g aminokyselin/kg těl. hm./den), přičemž dávka 83,3 ml/kg těl. hm./den (což odpovídá 2,5 g aminokyselin/kg těl. hm./den) by měla být překročena jen výjimečně.

Potřebu dusíku pro použití s jinými aminoroztoky stanovíme také orientačně dle ztrát během 24 hodin, nejlépe zjištěním množství urey v moči za 24 hodin a přepočítáním na celkový dusík. Ztráty stolicí a kůží jsou asi 1,5 g dusíku za 24 h. U popálenin připočítáváme také ztráty z popálené plochy, tyto ztráty hodnotíme jako 20 % celkového dusíku všech ztrát za 24 hodin.

Pediatrická populace

Přípravek lze podávat již zralým novorozencům s porodní hmotností vyšší než 2 500 g. Obvyklá celková denní dávka přípravku u dětí je 50–83,3 ml/kg těl. hm./den, což odpovídá 1,5–2,5 g aminokyselin/kg těl. hm./den (popř. až do maximální dávky 100 ml/kg těl. hm./den, což odpovídá 3,0 g aminokyselin/kg těl. hm./den) v závislosti na věku, hmotnosti a klinickém stavu dítěte. Rychlost podávání nemá překročit 3,33–5 ml/kg těl. hm./hod, což odpovídá 0,1–0,15 g aminokyselin/kg těl. hm./hod.

Způsob podání

Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let je roztok (ve vacích a aplikačních setech) třeba chránit před světlem, dokud není podání dokončeno (viz body 4.4, 6.3 a 6.6).

Roztok lze podávat samostatně či v kombinaci s jinými aminoroztoky do periferní či centrální žíly, lze jej použít i do systémů all-in-one (AIO). Při podávání do periferní žíly nemá osmolarita podávaného roztoku překročit u dospělých 850 mosmol/l, u dětí 650 mosmol/l. Do směsí AIO lze těsně před použitím přidat infuzní přípravky obsahující vitaminy či stopové prvky; nesmí být přidávána žádná jiná farmaka (s výjimkou inzulinu u diabetika ve stabilizovaném stavu).

Při aplikaci přípravku Nutramin VLI samostatně i v kombinacích s jinými aminoroztoky je třeba zajistit adekvátní přísun kalia (cca 2-3 mmol/g dusíku) a energie (cca 126 kJ/g aminokyselin).

Při podání roztoku o vyšší koncentraci je možno přidat 1 000 m.j. heparinu na 1 500 ml roztoku, pokud jeho podání není kontraindikováno.

Před použitím se doporučuje protřepat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Absolutní kontraindikací jsou poruchy metabolismu aminokyselin, výrazná hyperkalemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vystavení roztoků pro intravenózní parenterální výživu světlu, zejména po přidání příměsí se stopovými prvky a/nebo vitaminy, může mít v důsledku tvorby peroxidů a dalších produktů rozkladu nežádoucí účinky na klinické výsledky u novorozenců. Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let je přípravek Nutramin VLI třeba chránit před okolním světlem, dokud není podání dokončeno (viz body 4.2, 6.3 a 6.6).

Opatrnosti je třeba při podávání roztoku nemocným s dekompenzovanou kardiální insuficiencí a se stavy, kdy je i.v. příjem většího množství tekutiny nežádoucí. Dále pak u nemocných v oligoanurické fázi renálního selhání (pokud není pacient dialyzován), v terminálním stadiu chronické jaterní insuficience, u pacientů se šokovým stavem, s metabolickou acidózou (možná porucha utilizace aminokyselin) či s hypokalemií.

Roztok neobsahuje ionty, potřebné ionty je nutné dodávat individuálně podle bilančního sledování a koncentrací iontů v plazmě.

Vzhledem k tomu, že přípravek obsahuje disiričitan sodný, může způsobit alergickou reakci včetně anafylaktické reakce (nevolnost, zčervenání kůže, svědění, kýchání, kopřivka, kašel, obtížné dýchání) a bronchospasmus (záchvatovitě zúžení průdušek), především u pacientů s průduškovým astmatem nebo s alergií.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce (500 ml), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s dalšími léky nejsou známy. Aplikace přípravku Nutramin VLI samotného či v kombinaci s jinými aminoroztoky samostatným žilním vstupem žádný další léčebný farmakologický postup nevyklučuje ani neovlivňuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Podávání přípravku Nutramin VLI v doporučených dávkách není kontraindikováno v období těhotenství a kojení. Parenterální výživa u této skupiny nemocných by však měla být vedena na specializovaných pracovištích.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k indikacím a způsobu podávání bezpředmětné.

4.8 Nežádoucí účinky

Při dodržování postupů *lege artis*, tj. při respektování indikací, kontraindikací, dávkování a způsobů podávání nelze předpokládat žádná rizika a závažnější nežádoucí účinky. Projevy nesnášenlivosti, jako nauzea, zvracení, zimnice, pyretická reakce, alergická reakce jsou velmi vzácné. V těchto případech se doporučuje snížit rychlost podávání, a jestliže výše uvedené projevy nevymizí, podávání přerušit.

Přípravek může vzácně způsobit těžké alergické reakce a bronchospasmus.

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

Při dodržení doporučené dávky a maximální rychlosti aplikace roztoku, respektování sérových hodnot urey a kreatininu a při sledování diurézy by nemělo v klinické praxi k předávkování dojít.

Specifická léčba event. předávkování není známa. Při předávkování tekutinami event. diuretika.

Poznámka: Nadměrné dávky rozvětvených aminokyselin mohou navodit deficienci niacinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Infundibilium

ATC kód: B05BA01

Nutramin VLI je specializovaný aminoroztok složený z L-forem rozvětvených aminokyselin (valinu, leucinu a isoleucinu).

Účinky rozvětvených aminokyselin mohou být podle velikosti dávek substituční nebo farmakodynamické. Specifický farmakodynamický účinek vyšších dávek rozvětvených aminokyselin (tj. normalizaci spektra ostatních aminokyselin a jejich metabolických cest) lze dobře pozorovat na sérovém aminogramu a dusíkové bilanci u zátěžových a katabolických stavů. Bez aplikace rozvětvených aminokyselin dochází u těchto stavů k mírnému vzestupu rozvětvených aminokyselin, způsobenému proteolýzou svalové hmoty, a dusíková bilance je negativní. Při podání roztoků se 40–50% obsahem rozvětvených aminokyselin dochází k vzestupu plazmatické koncentrace rozvětvených aminokyselin, k poklesu aromatických a síru obsahujících aminokyselin a dusíková bilance se vyrovnává. Při dalším zvyšování podílu rozvětvených aminokyselin jsou uvedené změny výraznější, dusíková bilance se však zhoršuje, neboť se již projevuje deficit ostatních esenciálních aminokyselin nezbytných pro zahájení proteosyntézy.

Obdobný příznivý farmakodynamický efekt rozvětvených aminokyselin lze pozorovat u akutního jaterního selhání. To je v oblasti plazmatického aminogramu charakterizováno zvýšenými hladinami aromatických aminokyselin (fenylalaninu a tyrosinu) a poklesem rozvětvených aminokyselin. Protože tyto dvě skupiny aminokyselin spolu kompetují o přestup na hematoencefalické bariéře, dochází k většímu průniku aromatických aminokyselin do mozku, kde se stávají prekurzory falešných neurotransmiterů, které jsou zodpovědné za řadu příznaků jaterní encefalopatie a kómatu. Po podání rozvětvených aminokyselin ve farmakodynamických dávkách se jejich hladiny zvýší, uzavírají se cesty aberantního metabolismu a aromatické aminokyselin se odbourávají běžným způsobem. U řady nemocných byla tak nalezena rychlá normalizace symptomů jaterní encefalopatie.

U chronického poškození jater (např. u jaterní cirhózy) je metabolismus rozvětvených aminokyselin změněn: dochází ke zvýšení poměru mezi oxidací leucinu a jeho inkorporací do bílkovin, tj. zvyšuje se oxidovaná frakce a klesá frakce inkorporovaná do bílkovin. Tento jev je jedním z mechanismů poklesu plazmatických rozvětvených aminokyselin a proteinokatabolizmu u chronického jaterního poškození a jedním z racionálních důvodů pro zvýšení přísunu rozvětvených aminokyselin u pacientů s chronickým onemocněním jater. Parenterální podání rozvětvených aminokyselin má tedy příznivý účinek na rozvoj jaterní regenerace.

U sepsí, popálenin, polytraumat, nádorové kachexie dochází k rozvoji proteokatabolizmu převážně vlivem prozánětlivých cytokinů (zvláště TNF α). TNF α navodí zvýšení celotělového obratu leucinu. Leucin se zvýšeně uvolňuje ze tkání v důsledku rozpadu proteinů, zvyšuje se jeho oxidace a využití v proteosyntéze. Protože rychleji narůstá oxidace leucinu než jeho inkorporace do proteinů, dochází k vzestupu oxidované frakce leucinu. Tento jev představuje racionální odůvodnění zvýšeného přísunu rozvětvených aminokyselin ve farmakodynamických dávkách u polytraumat, pooperačních stavů, sepsí, popálenin a dalších stavů se zvýšenou hladinou prozánětlivých cytokinů. Aminokyselinové spektrum se postupně normalizuje a dusíková bilance zlepšuje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Při i.v. podání mizí rozvětvené aminokyseliny rychle z krevní plazmy, protože jsou rychle vychytávány z oběhu. Ve tkáních pak (společně s aminokyselinami, které se uvolnily při endogenní degradaci bílkovin) tvoří tzv. labilní pool aminokyselin, z něhož aminokyseliny vstupují do metabolických cest (anabolické: syntéza specifických bílkovin, katabolické: transaminace, dekarboxylace, deaminace). Distribuční prostor rozvětvených aminokyselin tvoří extra- a intracelulární tekutina organismu.

Biotransformace

Metabolismus rozvětvených aminokyselin u člověka je dobře prostudován. Liší se od metabolismu ostatních esenciálních aminokyselin; rozvětvené aminokyseliny procházejí játry téměř nezměněné a jsou přednostně vychytávány svalstvem, CNS, ledvinami a tukovou tkání. Především v těchto orgánech dochází k zabudovávání rozvětvených aminokyselin do proteinů nebo k jejich katabolizmu.

První reakcí katabolizmu rozvětvených aminokyselin je reverzibilní transaminace (v mikrosomech) s 2-oxoglutarátem jako kosubstrátem. (Vzniklé ketokyseliny mohou opět zpětně tvořit příslušné esenciální aminokyseliny.) Další reakcí je oxidační dekarboxylace multienzymovým komplexem (v mitochondriích) na thioestery acyl-CoA, což je první nevratná reakce v katabolizmu rozvětvených aminokyselin. Deriváty CoA, které vznikají oxidační dekarboxylací, se pak odbourávají jako při β -oxidaci mastných kyselin, při níž jsou však pro rozvětvenost řetězce nutné zvláštní reakce. Leucin má šestistupňovou degradaci a je aminokyselinou ketogenní, valin desetistupňovou a je aminokyselinou glukogenní. Isoleucin má část glykogenní i ketogenní. Do citrátového cyklu, který je hlavní metabolickou cestou intermediárního metabolismu, vstupuje pak leucin přes acetyl-CoA, valin a isoleucin přes sukcinát. Zde slouží rozvětvené aminokyseliny jako zdroj energie především v zátěžových situacích vstupem do glukózového cyklu; za těchto stavů může až 70 % rozvětvených aminokyselin vstupovat do glukózového cyklu. Rozvětvené aminokyseliny mohou ale sloužit jako energetický substrát i u stavů, kde již vážně využije glukózy a mastných kyselin. Rozvětvené aminokyseliny jsou jediné, které mohou být ve svalu (kosterním i srdečním) přímo oxidovány a slouží tedy jako zdroj energie pro sval. Rozvětvené aminokyseliny tedy brání proteinovému katabolizmu a stimulují proteosyntézu (částečně snad i přímou vazbou na ribosomální RNA); účastní se rovněž při syntéze lipidů a při stimulaci sekrece inzulínu. Leucin v játrech stimuluje tvorbu bílkovin akutní fáze a prokoagulačních proteinů (fibrinogenu); v srdečním svalu pětinašobné zvýšení koncentrace leucinu zvyšuje proteosyntézu o 50–80 % a tlumí proteodegradaci.

Eliminace

Exkrece aminokyselin: Všechny aminokyseliny cirkulující v krvi jsou filtrovány do glomerulů; jejich resorpce z tubulární tekutiny ve stočené části proximálních tubulů je prakticky úplná, takže za normálních okolností (normální koncentrace aminokyselin v plazmě) se všechny přirozeně se vyskytující aminokyseliny vrátí do krve a neobjeví se v definitivní moči. Resorpce se uskutečňuje aktivním přenašečovým systémem. Renální vylučování aminokyselin při jejich i.v. přívodu: rozvětvené aminokyseliny jsou kompletně reabsorbovány, i když se jejich plazmatická koncentrace zvýší 5x až 10x. Množství event. do moči vyloučených aminokyselin ovšem závisí na jejich obsahu v infundovaném roztoku. V každém případě však celkové množství do moče vyloučených aminokyselin představuje pouze malou část i.v. podaného množství – méně než 4 %. Malnutrice neovlivňuje výrazně renální

clearanci aminokyselin; vylučování rozvětvených aminokyselin do moče se ovšem může zvýšit, což je způsobeno změnami jejich obsahu v plazmě, a nikoliv změnami renální clearance.

Nutramin VLI tedy přispívá k normalizaci patologického aminogramu a k úpravě metabolických cest aminokyselin při zátěžových a katabolických stavech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

K hodnocení biologického účinku přípravku Nutramin VLI byl zvolen test snášenlivosti při jednorázovém podávání myším a morčatům a sledování tříměsíční chronické toxicity na potkanech. Histologickým vyšetřením odebraných parenchymových orgánů nebyly zjištěny žádné patologické změny, které by svědčily pro poškození způsobené aplikovaným přípravkem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Disiřičitan sodný (E 223), hydroxid sodný (na úpravu pH), voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Při použití ve směsích AIO (tj. aminokyseliny, tukové emulze, glukóza a elektrolyty v poměrech dle testovaných kompatibilit) nelze do směsi přidávat žádná další léčiva kromě přípravků obsahujících vitaminy či stopové prvky a inzulin (tyto až bezprostředně před aplikací pacientovi); mohlo by dojít k fyzikálně-chemickým inkompatibilitám.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti před prvním otevřením: 2 roky

Přípravek musí být použit okamžitě po prvním otevření/rekonstituci/naředění.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let je roztok (ve vacích a aplikačních setech) třeba chránit před světlem, dokud není podání dokončeno (viz body 4.2, 4.4 a 6.6).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci/naředění/prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: skleněná bezbarvá lahev, pryžová zátka, hliníkový uzávěr, plastový kryt, kartonová krabice

Velikost balení:

1 x 100 ml, 1 x 250 ml, 1 x 500 ml

10 x 100 ml, 10 x 250 ml, 10 x 500 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podává se infuzní soupravou do periferní žíly nebo centrálním žilním katetrem.

Přípravek určen k parenterální výživě. Používat jen čiré roztoky! Obsah láhve musí být spotřebován během jedné aplikace! Hnědé roztoky se nesmějí aplikovat!

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let chraňte před světlem, dokud není podání dokončeno. Vystavení přípravku Nutramin VLI okolnímu světlu, zejména po přidání příměsí se stopovými prvky a/nebo vitaminy, vede k tvorbě peroxidů a dalších produktů rozkladu, čemuž lze zamezit ochranou před světlem (viz body 4.2, 4.4 a 6.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

76/018/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.1.2000

Datum posledního prodloužení registrace: 17.12.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 6. 2024