

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

Isoselect 8% Soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN PRINCIPI ATTIVI ED ECCIPIENTI

Composizione:

1000 ml di soluzione contengono:

Principi attivi:

L-Alanina	5,50 g
L-Arginina	7,80 g
L-Cisteina cloridrato monoidrato 0,43 g pari a L-Cisteina	0,30 g
L-Fenilalanina	0,27 g
Glicina	9,50 g
L-Isoleucina	7,09 g
L-Istidina	2,98 g
L-Leucina	11,84 g
L-Lisina acetato 10,72 g pari a L-Lisina	7,60 g
L-Metionina	0,50 g
L-Prolina	5,80 g
L- Serina	4,30 g
L-Treonina	5,80 g
L-Triptofano	0,15 g
L-Valina	10,65 g

Eccipienti

Sodio metabisolfito	0,50 g
Acqua per preparazioni iniettabili q.b. a	1000 ml
Totale Aminoacidi	80,08 g/l
Azoto totale	12,80 g/l
Osmolarità totale teorica	800 mOsm/l
Na ⁺	5 mEq/l
Acetati (come HCO ₃ ⁻)	105 mEq/l
pH (corretto con acido acetico glaciale)	5,5 - 7,0

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione in flaconi da 250 e 500 ml.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Encefalopatia epatica.
- Supporto nutrizionale e metabolico a breve e medio termine del paziente cirrotico.
- Supporto nutrizionale e metabolico in tutti gli stati caratterizzati da un catabolismo muscolare (Traumi - Interventi chirurgici - Decorso post-operatorio - Stati settici di varia natura - Condizioni di stress di qualsiasi entità nel paziente epatopatico), da sola o in associazione ad altre soluzioni aminoacidiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattandosi di un prodotto da impiegarsi nel contesto di un programma di rianimazione metabolica o di nutrizione, assai raramente andrebbe usato senza un supporto calorico ed i dosaggi indicati vanno considerati indicativi, potendo variare, anche di molto, a seconda di quante calorie vengono somministrate e della fonte calorica. In genere i dosaggi indicati presuppongono un concomitante apporto calorico di almeno 20-25 Cal/Kg/die.

ENCEFALOPATIA EPATICA

Gli studi clinici controllati che hanno riportato un beneficio di soluzioni aminoacidiche arricchite in ramificati e povere in aromatici e solforati in termini di miglioramento del coma epatico, hanno impiegato in media dosaggi di 60-75 g/die, pari a uno o (se tollerati) due flaconi/die. Poichè un flacone da 500 ml contiene 40 g di aminoacidi, se il paziente non

J. Calzavara
13/11/09

dovesse tollerare più di 60 g di aminoacidi, ad un flacone di Isoselect si può associare un flacone di una soluzione di aminoacidi ramificati, con il risultato di incrementare ulteriormente l'apporto dei ramificati.

ALTRE INDICAZIONI

La soluzione può essere impiegata da sola, oppure associata ad altre soluzioni bilanciate per aumentare l'apporto di ramificati; l'obiettivo è quello di raggiungere un apporto totale di 1,5 - 2 g di aminoacidi pro Kg. Per pazienti di peso medio il dosaggio consigliato è di 2 - 3 flaconi da 500 ml, corrispondenti a 1000 - 1500 ml di soluzione (80 - 120 g di aminoacidi). Se impiegati in associazione ad una soluzione bilanciata ad alta concentrazione, a seconda del fabbisogno del singolo paziente, ad un flacone da 500 ml della soluzione bilanciata si possono associare uno o due flaconi di Isoselect, per un totale di 1000 - 1500 ml di soluzione (90 - 130 g di aminoacidi).

L'infusione dovrebbe essere preferibilmente eseguita in vena centrale, ma è possibile comunque anche la somministrazione periferica. E' consigliabile somministrare la soluzione in infusione continua 24 ore su 24, o comunque in modo che un singolo flacone venga infuso in un tempo non inferiore alle 4 ore (velocità di infusione pari a circa 30 gocce/minuto).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso il prodotto od i suoi componenti.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego

Il prodotto deve essere somministrato con cautela in soggetti affetti da insufficienza renale o comunque in soggetti che presentino una documentata riduzione della clearance renale.

In generale è opportuno un accurato monitoraggio del paziente; sono necessarie inoltre frequenti valutazioni ematochimiche, in particolare riguardo a: esame emocromocitometrico completo, emogasanalisi, osmolarità del siero, quadro elettrolitico e sieroproteico, test di funzionalità renale, glicemia, ammoniemia.

Nel caso insorgessero manifestazioni a carico della sede di iniezione periferica (trombosi - flebite), la stessa andrà immediatamente sospesa; si procederà ad idonea terapia della complicità locale e si cambierà il sito di iniezione.

Se durante la somministrazione il paziente dovesse manifestare febbre o brividi, è necessario sospendere l'infusione.

Il prodotto contiene Sodio Metabisolfito. Tale sostanza può provocare, in soggetti sensibili ed in particolare negli asmatici, reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme d'interazione

Non sono note interazioni di alcun genere.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Il rischio di effetti dannosi a carico del feto e/o lattante a seguito di somministrazione di Isoselect non è escluso, pertanto l'uso del prodotto in gravidanza e nell'allattamento è da riservare, a giudizio del medico, a casi di assoluta necessità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

L'infusione endovenosa troppo rapida può provocare febbre, brividi, nausea e vomito. Nella sede di iniezione periferica possono presentarsi reazioni tromboflebitiche; occorre in tal caso cambiare la sede di iniezione.

Altri effetti indesiderati comprendono: orticaria, vasodilatazione, dolori addominali, convulsioni; in tali evenienze occorre interrompere il trattamento e adottare opportune contromisure.

Il prodotto contiene Sodio Metabisolfito. Tale sostanza può provocare, in soggetti sensibili ed in particolare negli asmatici, reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

Il paziente è espressamente invitato a segnalare al medico e/o farmacista qualsiasi effetto indesiderato non previsto insorto durante il trattamento.

4.9 Sovradosaggio

La comparsa di iperammoniemia può avvenire se la quota di aminoacidi infusi supera la quota calorica non proteica somministrata od in caso di infusione troppo rapida.

In presenza di patologia renale è consigliabile effettuare un accurato controllo dell'ammoniemia.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE, TOSSICOLOGICHE E FARMACOCINETICHE

ATC: B05BA01

Soluzione di L-Aminoacidi ad alto contenuto in aminoacidi a catena ramificata e basso contenuto in aminoacidi aromatici e solforati.

Gli aminoacidi ramificati sono preferenzialmente degradati in periferia (muscolo scheletrico) ed in misura molto ridotta dal fegato e possono esercitare effetti regolatori specifici sulla velocità di sintesi e degradazione proteica in vari tessuti, fra cui quello epatico e muscolare, tanto che, oltre a partecipare ai normali processi metabolici e di sintesi proteica, gli aminoacidi ramificati svolgono un importante ruolo pro-anabolico ed anti-catabolico.

L'azoto ottenuto dal metabolismo muscolare degli aminoacidi ramificati viene trasportato al fegato sotto forma di aminoacidi gluconeogenetici (alanina e glutamina) e partecipa quindi non solo al metabolismo energetico dell'organismo in toto, ma, attraverso la produzione di glutamina, contribuisce a migliorare la funzionalità di organi e tessuti critici per la omeostasi e la sopravvivenza nelle condizioni di stress. Infatti la glutamina è un aminoacido essenziale per la corretta funzionalità delle cellule del sistema immunitario (linfociti e macrofagi), dei fibroblasti (cellule chiave per tutti i processi di cicatrizzazione) e delle cellule del tratto enterico, la cui integrità viene ritenuta un requisito essenziale per la prevenzione della Sindrome da Insufficienza d'organo Multipla (MOF). Infine la glutamina a livello renale contribuisce in modo notevole all'eliminazione dell'ammoniaca e quindi contribuisce al mantenimento di un corretto equilibrio acido-base.

Nell'insufficienza epatica cronica è stata ampiamente documentata una riduzione della concentrazione di aminoacidi a catena ramificata ed un aumento della concentrazione degli aromatici e solforati, non solo plasmatica, dove si osserva un rapporto (valina) + (leucina) + (isoleucina) / (fenilalanina) + (tirosina) inferiore ad 1 (il valore normale è di 3 - 3,5), ma anche liquorale, visto che tali aminoacidi utilizzano lo stesso sistema di trasporto per superare la barriera emato-encefalica. Si ritiene che tale rapporto sia un fattore importante per la patogenesi dell'encefalopatia epatica. La causa di questa alterazione dell'aminoacidogramma plasmatico risiede nell'aumentata utilizzazione degli aminoacidi a catena ramificata da parte del muscolo, per scopi essenzialmente energetici, mentre l'aumento degli aromatici e solforati sarebbe dovuto all'effetto combinato di un aumento del catabolismo proteico muscolare, con aumentata produzione, combinato ad una ridotta metabolizzazione epatica.

Gli aminoacidi aromatici, che sono i precursori di alcuni fisiologici neurotrasmettitori (adrenalina, noradrenalina, serotonina), se presenti in elevate concentrazioni possono attivare vie metaboliche, normalmente non significative, con la sintesi di prodotti dotati di debole attività neurotrasmettitrice (i c. d. falsi neurotrasmettitori, tra i quali la octopamina e la feniletanolamina sono i più noti) in grado di interferire con il normale processo di trasmissione dell'impulso nervoso. A questi composti, più che all'iperammoniemia, viene riconosciuto un ruolo importante nella genesi dell'encefalopatia epatica.

I dati che avevano documentato un ruolo importante dell'iperammoniemia nella genesi dell'encefalopatia epatica sarebbero anch'essi inseribili in un quadro di alterazione del metabolismo aminoacidico. E' noto che la barriera ematoencefalica è permeabile all'ammoniaca, ma tale prodotto, assai tossico, viene utilizzato dagli astrociti per sintetizzare glutamina, che per attraversare la barriera emato-encefalica utilizzerebbe, in uscita ed in entrata, lo stesso carrier degli altri aminoacidi neutri.

Il quadro complessivo è quello di un aumento plasmatico di aromatici che vengono trasportati all'interno del liquor in grandi quantità non solo per la loro alta concentrazione, ma anche per la ridotta concentrazione di ramificati, che utilizzano lo stesso sistema di trasporto, ma anche per un'aumentata produzione cerebrale di glutamina che favorirebbe l'ingresso degli aromatici. Tali aminoacidi sarebbero i responsabili della sintesi dei falsi neurotrasmettitori implicati nella genesi delle turbe dello stato di coscienza.

Il razionale per la somministrazione di aminoacidi ramificati nel paziente con cirrosi epatica ed encefalopatia si basa sui seguenti punti:

- I.** Come fonte preferenziale di energia, considerate le alterazioni metaboliche dei pazienti cirrotici (relativa intolleranza al glucosio, alterazione del metabolismo lipidico e della chetogenesi, ipermetabolismo), gli aminoacidi ramificati possono soddisfare una quota rilevante del fabbisogno energetico.
- II.** La somministrazione di aminoacidi ramificati comporta una inibizione della proteolisi muscolare ed uno stimolo della sintesi proteica a livello muscolare ed epatico: tale effetto, nell'uomo, è probabilmente più caratteristico dell'acido o-cheto-isocaproico, il cheto-derivato della leucina (nei ratti, l'effetto specifico di ogni singolo aminoacido ramificato ha un'entità variabile in relazione alla specie).
- III.** Gli aminoacidi neutri ("large neutral amino acids" in particolare gli aminoacidi ramificati e gli aromatici fenilalanina, tirosina, triptofano, oltre a metionina ed istidina) competono fra di loro nel passaggio attraverso la barriera

emato-encefalica e nel trasporto dentro le cellule neuronali mediante il sistema L. Nella cirrosi la riduzione dei livelli plasmatici dei ramificati, causata da una maggior utilizzazione metabolica di essi, facilita il passaggio degli aromatici (che sono precursori di falsi neurotrasmettitori, coinvolti nello sviluppo dell'encefalopatia). La somministrazione di aminoacidi ramificati ne riporta verso la norma i livelli plasmatici, correggendo così lo squilibrio fra ramificati ed aromatici responsabile dell'encefalopatia. Alla normalizzazione del profilo aminoacidemico plasmatico concorre anche l'effetto anticatabolico dei ramificati, che riduce la liberazione di aminoacidi aromatici della proteolisi.

IV. Riequilibrando il profilo aminoacidemico plasmatico può essere normalizzata anche la sintesi periferica di falsi neurotrasmettitori (responsabile almeno in parte delle alterazioni del tono vascolare della cirrosi).

V. L'impiego degli aminoacidi ramificati nella sintesi di acido glutammico e di glutammina è anche stato considerato, in studi sperimentali, quale fattore protettivo contro la neurotossicità dell'ammoniaca.

Nei pazienti cirrotici in condizioni di stress, come pure in stati post-traumatici di varia eziologia e nella sepsi, gli elementi appena menzionati (rilevanti per la somministrazione di aminoacidi ramificati nella semplice condizione di cirrosi con encefalopatia) vanno considerati insieme ad altri elementi importantissimi: il marcato ipercatabolismo proteico ed il contemporaneo aumento dei processi selettivi di sintesi proteica (quelli finalizzati alla difesa contro i microrganismi aggressori e alla riparazione dei danni tissutali) che caratterizzano gli stati di stress post-traumatico e la sepsi. In tali condizioni è necessario somministrare dosi di aminoacidi più alte del normale per limitare le conseguenze dell'ipercatabolismo proteico e per sostenere i processi di sintesi.

Quindi non è sufficiente la somministrazione di soli aminoacidi ramificati, ma deve essere ricercato un effetto vantaggioso cumulativo della somministrazione di alte dosi di aminoacidi ramificati insieme a dosi adeguate di tutti gli altri aminoacidi.

Negli stati post-traumatici e nella sepsi, dove si osserva un elevato catabolismo proteico, la necessità di supportare metabolicamente cellule essenziali per la risposta immunitaria e cicatriziale e la frequente associazione di uno stato encefalopatico analogo a quello della cirrosi, consigliamo la somministrazione di alte dosi di aminoacidi ramificati in associazione a dosi adeguate di tutti gli altri aminoacidi.

Lo scopo dell'arricchimento in aminoacidi ramificati è quello di fornire in determinate situazioni (soprattutto stati post-traumatici di varia eziologia, sepsi, ustioni) un sostegno nutrizionale più appropriato ai fini del controllo del catabolismo proteico causato dalla malattia, ed ai fini dello stimolo della sintesi proteica e del miglioramento del metabolismo energetico.

La somministrazione di alte dosi di aminoacidi ramificati induce nella cirrosi (ed in parte nella sepsi) una normalizzazione del profilo aminoacidemico, un miglior metabolismo dell'ammoniaca ed un miglioramento conseguente dello stato di encefalopatia, aumentando il numero dei pazienti che si risvegliava dal coma epatico rispetto ai trattamenti convenzionali e promuovendo un più rapido risveglio, anche se l'effetto sulla sopravvivenza è incerto e l'effetto positivo appare legato anche al raggiungimento di uno stato di anabolismo, e dipende quindi da un adeguato apporto di calorie.

Negli stati di stress (trauma, intervento chirurgico, sepsi) si osserva un bilancio azotato fortemente negativo a causa dell'ipercatabolismo muscolare e viscerale che si realizza nell'ambito di una mobilitazione acuta dei depositi di carboidrati, lipidi e proteine al fine di mantenere condizioni metaboliche ottimali per la reazione di difesa e per la guarigione delle ferite. In particolare aumenta la velocità di degradazione proteica nel muscolo scheletrico con lo scopo di mettere a disposizione dell'organismo grandi quantità di aminoacidi liberi per i seguenti processi:

- a) sintesi proteiche selettive (riparazione dei tessuti lesi e sintesi di anticorpi, cellule ed altri elementi che partecipano alla risposta immunitaria);
- b) uso di aminoacidi gluconeogenetici per il mantenimento della gluconeogenesi epatica;
- c) ossidazione degli aminoacidi ramificati, che divengono substrati preferenziali per la produzione di energia.

Aumentando la gravità e la durata della sepsi, si riduce la concentrazione plasmatica di aminoacidi ramificati utilizzati in grande quantità dal muscolo, ed aumenta quella di aminoacidi aromatici (ottenuti dall'ipercatabolismo proteico e non facilmente metabolizzati da parte del fegato). In questo ambito la somministrazione di una miscela di aminoacidi arricchita con ramificati (e povera in aromatici e solforati) contribuisce, analogamente a quanto sopra menzionato per la cirrosi, a riequilibrare l'aminoacidigramma plasmatico. La rilevanza di un simile effetto è legata anche al fatto che per lo sviluppo dell'encefalopatia settica viene considerato responsabile un meccanismo simile a quello indicato per l'encefalopatia cirrotica.

Analogamente a quanto menzionato in precedenza, con alte dosi di aminoacidi ramificati si fornisce anche un substrato energetico preferenziale per il muscolo e si tenta di ottimizzare l'impiego degli altri aminoacidi contemporaneamente somministrati (grazie alle proprietà anti-cataboliche e pro-anaboliche dei ramificati). L'effetto sulla sintesi proteica epatica ed il miglioramento delle difese del paziente hanno implicazioni importanti ai fini della sopravvivenza.

Un altro elemento importante, infine, è il ruolo dei ramificati come donatori di azoto per la sintesi di glutamina (il cui fabbisogno come substrato energetico per le cellule del sistema immune, intestinali e renali, aumenta notevolmente in tali condizioni).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Sodio metabisolfito

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non sono note eventuali incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Validità del prodotto

La validità del prodotto in tutte le sue presentazioni, a confezionamento integro, è di due anni.

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione

6.5 Natura e capacità del contenitore

Flaconi di vetro tipo II da 250, 500 ml con tappo in materiale elastomero e ghiera a chiusura totale.

6.6 Avvertenze speciali

La soluzione va somministrata solo se perfettamente limpida, accertandosi che il flacone non presenti imperfezioni di chiusura od incrinature in quanto ciò potrebbe pregiudicare la sterilità del prodotto.

Ogni flacone deve essere usato per una unica somministrazione anche se la soluzione è utilizzata solo parzialmente. Il residuo non deve essere più utilizzato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BAXTER S.p.A. – Piazzale dell'industria 20 – 00144 Roma)

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 250 ml: A.I.C. cod. N° 029362011

20 Flaconi da 500 ml A.I.C. n° 029362035

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Luglio 2004

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2009