

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. Denominazione della specialità medicinale

FREAMINE III

### 2. Composizione qualitativa e quantitativa

Soluzione - 100 ml contengono:

PRINCIPI ATTIVI			
<i>Aminoacidi essenziali</i>		<i>Aminoacidi non essenziali</i>	
L-Isoleucina	mg 590	L-Alanina	mg 600
L-Leucina	mg 770	L-Arginina	mg 810
L-Lisina Acetato	mg 870	L-Istidina	mg 240
L-Metionina	mg 450	L-Prolina	mg 950
L-Fenilalanina	mg 480	L-Serina	mg 500
L-Treonina	mg 340	L-Cisteina HCl	mg 18
L-Triptofano	mg 130	Acido Aminoacetico	g 1,19
L-Valina	mg 560		

### ECCIPIENTI

Magnesio Cloruro esaidrato	g 0,081
Potassio Acetato	g 0,294
Sodio bisolfito	meno di g 0,10
Acqua per preparazioni iniettabili	q.b.a 100 ml
A pH con Acido Acetico glaciale (circa 20 mEq/l di Acetato)	
Osmolarità calcolata:	circa 860 mOsm/l

### Concentrazione di elettroliti (mEq/l):

Sodio	10
Cloruri	12
Potassio	30
Magnesio	8
Acetati (*)	90

\*Provenienti dall'acido acetico, dalla lisina acetato e dal potassio acetato: non si dispone di evidenze certe che, nelle condizioni di nutrizione parenterale, l'acetato proveniente dalla lisina acetato e dall'acido acetico sia precursore del bicarbonato

*S. Capogrossi*  
11/06/09

### **3. Forma farmaceutica**

Soluzione per infusione limpida, di colore giallo chiaro.

### **4. Informazioni cliniche**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Per la prevenzione delle perdite di azoto ed il trattamento del bilancio azotato negativo nei pazienti in cui

- 1) non è possibile l'alimentazione per via gastroenterica;
- 2) si ha malassorbimento delle proteine per via orale o
- 3) le richieste metaboliche sono notevolmente aumentate, ad esempio per la presenza di ustioni estese.

#### **Alimentazione per via venosa centrale**

L'infusione per via venosa centrale va presa in considerazione quando le soluzioni di aminoacidi vanno miscelate a soluzioni ipertoniche di glucosio per promuovere la sintesi proteica nei pazienti ipercatabolici o con grave deplezione, oppure in quelli che necessitano di nutrizione parenterale per periodi prolungati.

#### **Alimentazione parenterale per vena periferica**

Nei pazienti moderatamente catabolici o con moderata deplezione, nei quali non è indicata la somministrazione per via venosa centrale, soluzioni diluite di aminoacidi miscelate a soluzioni di glucosio al 5% vanno infuse nelle vene periferiche, unitamente ad eventuali somministrazioni supplementari di emulsioni di grassi, se disponibili.

#### **Risparmio proteico**

Nei pazienti ben nutriti, leggermente catabolici, quali ad esempio normali pazienti post-chirurgici che necessitano di una nutrizione parenterale solo per brevi periodi, il risparmio di proteine può essere ottenuto somministrando per via periferica soluzioni di aminoacidi, con o senza glucosio.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La dose totale di Freamine III all'8,5% dipende dal fabbisogno giornaliero di proteine e dalla risposta metabolica e clinica del paziente. La determinazione del bilancio azotato ed il controllo accurato giornaliero del peso corporeo e del bilancio dei liquidi sono i metodi di elezione per soddisfare le richieste individuali di proteine. L'apporto giornaliero con la dieta di proteine è di circa 0,9 g per Kg di peso corporeo nell'adulto sano e di 1,4-2,2 g per Kg nel bambino in via di sviluppo e nei neonati. Bisogna tener presente, comunque, che la richiesta di proteine e di calorie può essere notevolmente più elevata nei pazienti traumatizzati o malnutriti.

Dosi giornaliere di aminoacidi di circa 1,0-1,5 g per Kg di peso corporeo per gli adulti e di 2-3 g/Kg per i bambini, con adeguate calorie, sono in genere sufficienti per soddisfare il fabbisogno proteico e promuovere un bilancio azotato positivo in questi pazienti, benché dosi più elevate possono essere richieste negli stati catabolici gravi.

Somministrando queste dosi più elevate della norma, specie nei bambini, è necessario ricorrere ad esami di laboratorio più frequenti. Per il risparmio proteico nei pazienti ben nutriti che non ricevono calorie addizionali in quantità significative, dosi di aminoacidi di 1-1,7 g/Kg/giorno riducono significativamente le perdite azotate e risparmiano le proteine corporee. Se l'aumento del BUN eccede i 20 mg% in 48 ore, l'infusione di aminoacidi va sospesa oppure si deve ridurre la velocità di somministrazione.

Per un'utilizzazione ottimale degli aminoacidi si debbono fornire inoltre quantità opportune di elettroliti intracellulari, soprattutto potassio, magnesio e fosfato.

Circa 60-180 mEq di potassio, 10-30 mEq di magnesio e 20-80 mEq di fosfato al giorno vengono somministrati per ottenere una risposta metabolica ottimale.

Si debbono somministrare anche quantità sufficienti dei maggiori elettroliti extracellulari: sodio, calcio e cloruro. Nei pazienti ipercloremici o colpiti da altri tipi di acidosi metabolica, il sodio ed il potassio vanno aggiunti come acetati o lattati, per fornire precursori del bicarbonato. Il contenuto degli elettroliti del Freamine III va tenuto presente quando si calcola l'apporto elettrolitico giornaliero. Gli elettroliti del siero, compreso il magnesio ed il fosforo, vanno controllati spesso. Si deve evitare di miscelare elettroliti incompatibili. Livelli di 10-15 mEq/l di fosfato, 5 mEq/l di calcio e 5-10 mEq/l di magnesio sono raramente incompatibili se miscelati adeguatamente.

Concentrazioni maggiori vanno aggiunte con cautela e adeguata miscelazione (evitando stratificazioni). Quote addizionali di calcio e di fosfato possono essere aggiunte a flaconi alterni.

Qualunque sia la forma elettrolitica, il liquido va esaminato per accertare la limpidezza della soluzione al momento della miscela, prima della distribuzione da parte della Farmacia, immediatamente prima della somministrazione e periodicamente durante la infusione. Se il paziente viene nutrito prevalentemente per via parenterale, dovrà ricevere anche vitamine, specie vitamine solubili in acqua.

#### **4.2.1 Alimentazione per via venosa centrale**

L'alimentazione per via venosa centrale va presa in considerazione nel caso di pazienti gravemente catabolici e con deplezione grave, oppure nel caso in cui sia indicata un'alimentazione parenterale totale per periodi prolungati. Per ottenere un bilancio azotato positivo in questi pazienti, si consiglia un rapporto calorie-azoto di almeno 100-150 calorie non-proteiche per grammo azoto. Questi rapporti sono facilmente e convenientemente raggiunti con l'impiego di soluzioni concentrate di glucosio e, se richiesto, anche con somministrazioni supplementari di emulsioni di grassi per via parenterale.

L'alimentazione parenterale totale va iniziata con miscele contenenti glucosio a concentrazioni più basse; il contenuto di glucosio va quindi gradualmente aumentato fino

a raggiungere le previste necessità caloriche man mano che aumenta la tolleranza da parte del paziente.

Negli adulti miscele fortemente ipertoniche di aminoacidi e glucosio possono essere somministrate con sicurezza solo mediante infusione continua tramite catetere venoso centrale inserito nella vena cava.

Per un'utilizzazione ottimale dell'azoto infondere in 8 ore 500 ml di Freamine III all'8,5%, miscelato con glucosio concentrato, elettroliti e vitamine.

Se la somministrazione è inferiore alle dosi programmate, non tentare di riguadagnare il tempo perduto. Oltre a soddisfare il fabbisogno proteico, specie durante i primi giorni di terapia, la somministrazione va regolata anche in base alla tolleranza al glucosio del paziente.

L'apporto giornaliero di aminoacidi e glucosio va aumentato gradualmente fino a raggiungere la dose massima; frequenti determinazioni dei livelli di zucchero nell'urina e nel sangue indicheranno la gradualità necessaria.

**In molti pazienti la somministrazione di calorie adeguate sotto forma di glucosio ipertonico può richiedere l'aggiunta di insulina esogena per prevenire l'iperglicemia e la glicosuria.**

**Quando la somministrazione di glucosio ipertonico viene sospesa bruscamente, infondere una soluzione contenente glucosio al 5%, per prevenire un'ipoglicemia da rimbalzo.**

#### **4.2.2 Alimentazione parenterale periferica**

Nei pazienti moderatamente catabolici e con moderata deplezione che necessitano di nutrizione parenterale e nei quali non sia indicata la somministrazione per via venosa centrale, il Freamine III può essere miscelato a soluzioni di glucosio al 5% e somministrato in una vena periferica.

Ad esempio, per preparare una soluzione di Freamine III al 4, 25 in glucosio al 2,25%, trasferire asetticamente 500 ml di Freamine III all'8,5%, in un flacone da un litro contenente 500 ml di glucosio al 5%. Ogni litro della soluzione risultante fornisce 41 grammi di proteine equivalenti a 85 calorie di carboidrati, con osmolarità pari a circa 555 mOsm/litro.

Le emulsioni di grassi per via parenterale forniscono circa 9 calorie per grammo e possono essere somministrate, per un apporto calorico supplementare, unitamente alla miscela di aminoacidi + glucosio tramite un raccordo ad "Y".

Le emulsioni di grassi non devono costituire l'unico apporto calorico poichè vari studi hanno evidenziato che il glucosio risparmia meglio l'azoto nel paziente stressato.

#### **4.2.3 Risparmio di proteine**

Nei pazienti ben nutriti, leggermente catabolici, che necessitano di sostentamento parenterale per breve periodo, il Freamine III può essere somministrato per via periferica, con o senza carboidrati.

Queste miscele, possono essere preparate diluendo il Freamine III all'8,5% con "Acqua per preparazioni iniettabili" o con Soluzioni di glucosio al 5% in modo da ottenere una soluzione isotonica o leggermente ipertonica da somministrare in una vena periferica. Per esempio si può preparare una soluzione di Freamine III al 4,5% trasferendo asetticamente 500 ml di Freamine III all'8,5% in un flacone da un litro contenente 500 ml di "Acqua per preparazioni iniettabili". La soluzione risultante conterrà 41 g di aminoacidi con osmolarità pari a circa 430 mOsm/litro.

Una soluzione quasi isotonica di Freamine III al 3% può essere preparata trasferendo asetticamente 350 ml di Freamine II all'8,5% in un flacone da 1 litro parzialmente riempito con 650 ml di "Acqua per preparazioni iniettabili". La soluzione risultante fornirà 29 grammi di aminoacidi totali per litro con osmolarità pari a circa 305 mOsm/l.

#### **4.2.4 Nei bambini**

I bambini piccoli (fino a 10 Kg di peso corporeo), trattati con l'alimentazione parenterale, ricevono generalmente da 2 a 3 g di proteine, da 120 a 150 calorie e 120-150 ml di liquido per kg di peso corporeo al giorno. Questo fabbisogno viene soddisfatto mediante somministrazione di una soluzione contenente circa il 2,12% di Freamine III e Glucosio al 20%. Miscele meno ipertoniche possono essere somministrate nelle vene periferiche.

Concomitanti somministrazioni di emulsioni di grassi possono essere effettuate in una vena centrale o in una vena periferica con un raccordo di somministrazione ad "Y", per fornire acidi grassi essenziali ed aumentare l'apporto calorico.

A causa dei cambiamenti fisiologici che si verificano rapidamente nei bambini piccoli, la dose giornaliera di miscela nutriente va aumentata lentamente all'inizio, con controlli frequenti dei parametri clinici e metabolici (vedi "Avvertenze").

Bambini con peso superiore ai 10 Kg richiedono meno calorie e leggermente meno proteine: in genere da 50 a 80 calorie e 2 grammi di proteine per Kg di peso corporeo al giorno sono sufficienti.

#### **4.3 Controindicazioni**

1. Anuria
2. Encefalopatia o coma epatico
3. Anomalie congenite del metabolismo degli aminoacidi
4. Ipersensibilità ad uno o più degli aminoacidi presenti nella soluzione.

#### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

- L'alimentazione parenterale va praticata solo da personale pratico di questa metodica terapeutica ed a conoscenza delle possibili complicazioni.
- L'uso sicuro ed efficace dell'alimentazione parenterale richiede una conoscenza approfondita dei problemi nutritivi, come pure un'esperienza clinica adeguata delle complicazioni che possono verificarsi.

**Per un giusto controllo dell'alimentazione parenterale è necessario eseguire frequenti valutazioni cliniche e determinazioni di laboratorio.**

Queste ricerche di laboratorio dovrebbero comprendere la glicemia, la proteinemia, i test sulla funzionalità epatica e renale, gli elettroliti, l'emogramma, il potere di combinazione della CO<sub>2</sub>, l'osmolarità serica, l'ammoniemia, eventuali culture ematiche.

- Usare il Freamine III soltanto se la soluzione è limpida, se la chiusura è intatta e se è presente il vuoto.
- Le soluzioni nutritive fortemente ipertoniche vanno somministrate tramite un catetere a dimora inserito nella vena cava superiore.
- Se, dopo diluizione con “Acqua per preparazioni iniettabili” o con soluzioni di Glucosio, il Freamine III viene somministrato nelle vene periferiche, assicurarsi attentamente che l'ago sia posto correttamente nel lume della vena. La zona della venipuntura va controllata frequentemente per segni di infiltrazioni. Se si manifestano trombosi o flebite sospendere l'infusione o cambiare la zona di infusione ed iniziare il trattamento appropriato.
- Si deve evitare un sovraccarico circolatorio, soprattutto nei pazienti con insufficienza cardiaca.
- Nei pazienti con infarto del miocardio, l'infusione di aminoacidi va associata al glucosio poichè nell'anossia gli acidi grassi liberi non possono essere utilizzati dal miocardio e l'energia deve essere prodotta anaerobicamente dal glicogeno o dal glucosio.

#### **4.4.1 Precauzioni particolari da adottare nell'alimentazione venosa centrale**

L'alimentazione venosa centrale può comportare complicazioni che possono essere ridotte o prevenute tenendo conto di tutti gli aspetti del procedimento, compresi la preparazione della soluzione, la somministrazione e il monitoraggio del paziente.

**E' indispensabile seguire un programma preparato con la massima precisione e basato sulla pratica medica più aggiornata; è opportuno che se ne occupino medici esperti in alimentazione parenterale.**

Benché una discussione dettagliata sulle complicazioni dell'alimentazione parenterale esuli dagli scopi di questa pubblicazione, il seguente sommario riporta le più recenti acquisizioni in questo campo.

#### **4.4.2 Informazioni di carattere tecnico**

L'inserimento del catetere venoso centrale va considerato un vero e proprio intervento chirurgico. Si dovrebbero conoscere in modo approfondito le varie tecniche per l'inserimento del catetere, come pure le misure da adottare per l'identificazione ed il trattamento di eventuali complicazioni. Per informazioni di carattere tecnico e per ragguagli circa le zone più adatte per l'introduzione del catetere, leggere la letteratura medica che tratta questi argomenti. L'esame radiologico consente di verificare se il catetere è stato inserito correttamente.

In seguito ad un inserimento errato si possono avere: pneumotorace, emotorace, idrotorace, puntura dell'arteria e sua sezione trasversale, lesione del plesso brachiale,

malposizione del catetere, formazione di una fistola arteriovenosa, flebite, trombosi, tamponamento pericardico, penetrazione di aria o di un embolo nel catetere.

#### **4.4.3 Sepsi**

Durante la nutrizione parenterale totale il rischio di sepsi è sempre presente. Poichè le soluzioni contaminate ed i cateteri sono fonti potenziali di infezione, è essenziale che la preparazione delle soluzioni, nonchè l'inserimento e la cura del catetere avvengano nella asepsi più rigorosa. E' preferibile che le miscele delle soluzioni vengano effettuate nella Farmacia dell'Ospedale sotto cappa a flusso laminare (vedi letteratura specifica per la preparazione della miscela).

Il fattore "chiave" nella preparazione delle miscele è costituito dalla tecnica rigorosamente asettica, che impedisce la contaminazione inavvertita da contatto, sia durante la preparazione che dopo. Vari studi hanno dimostrato che gli idrolisati di caseina e di fibrina favoriscono lo sviluppo di germi molto più del Freamine III.

Dopo la preparazione, le soluzioni per iperalimentazione parenterale vanno usate al più presto. La conservazione in frigorifero dovrebbe durare il meno possibile. La somministrazione di un singolo flacone non dovrebbe mai superare le 12 ore.

Consultare la letteratura per conoscere a fondo e poter discutere con cognizione di causa le misure da adottare in presenza di sepsi insorta durante l'iperalimentazione.

In breve, la terapia "classica" della sepsi è costituita dalla sostituzione del flacone somministrato con un altro appena preparato e con l'adozione di un nuovo raccordo, e dalla cultura della soluzione eliminata per la ricerca di eventuali contaminazioni batteriche o da funghi. Se la sepsi persiste e non si riesce ad identificare un'altra fonte di infezione, rimuovere il catetere e coltivarne l'estremità prossimale. Quando la febbre diminuisce, inserire un nuovo catetere. La somministrazione di antibiotici per un trattamento profilattico, non specifico, è controindicata.

L'esperienza clinica ha dimostrato che il catetere è la fonte principale di infezioni, mentre le soluzioni preparate con tecnica rigorosamente asettica raramente sono causa di sepsi.

#### **4.4.4 Complicazioni metaboliche**

Si sono avute le seguenti complicazioni metaboliche: acidosi metabolica, ipofosfatemia, alcalosi, iperglicemia e glicosuria, diuresi osmotica e deidratazione, ipoglicemia da rimbalzo, aumento degli enzimi epatici, ipo e ipervitaminosi, squilibri elettrolitici, iperammoniemia nei bambini, allergia quando si usano idrolisati proteici.

Allo scopo di prevenire o di ridurre al minimo il rischio di queste complicazioni è opportuno sottoporre il paziente a frequenti valutazioni cliniche e ad esami di laboratorio, specie durante i primi giorni di trattamento.

La somministrazione di glucosio in quantità superiore a quelle utilizzate dal paziente può provocare l'insorgere di iperglicemia e portare il malato al coma o alla morte.

E' possibile prevenire l'acidosi metabolica e controllarla rapidamente mantenendo a livelli minimi la concentrazione totale del cloruro somministrato con il liquido di perfusione e

aggiungendo alla miscela una parte dei cationi come acetati o lattati (vedi letteratura specifica per la preparazione della miscela).

L'ipofosfatemia è la conseguenza tipica dell'inavvertita omissione del fosfato dalla miscela: questa complicazione viene combattuta rapidamente e con successo mediante aggiunta di fosfato inorganico.

Per prevenire l'ipocalcemia, la somministrazione di fosfato va sempre integrata da un supplemento di calcio.

#### **4.5 Interazione con altri-medicinali e altre forme di interazione**

In caso di aggiunta di altri medicinali è necessario verificare la loro compatibilità e controllare la stabilità delle miscele finali

#### **4.6 Gravidanza e Allattamento**

Il Freamine III non è stato usato durante la gravidanza e pertanto l'assoluta sicurezza del suo impiego in questa condizione non è stata dimostrata.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchine**

Nessuno.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Leggere attentamente le "Avvertenze" e le "Precauzioni speciali" da adottare nel corso dell'alimentazione venosa centrale. Quando il Freamine III ed il glucosio venivano infusi in vena periferica sono state riportate reazioni locali, costituite da una sensazione di calore e da eritemi.

La somministrazione di aminoacidi o di idrolisati proteici ad un paziente con insufficienza epatica può provocare squilibri degli aminoacidi nel siero, azotemia pre-renale ed iperammoniemia.

L'ammoniemia è **particolarmente grave nei bambini piccoli**, in quanto la sua comparsa nella sindrome causata da difetti metabolici genetici si associa spesso, anche se non necessariamente in rapporto causale, con il ritardo mentale.

Questa reazione appare correlata con il dosaggio, ed è più probabile che si sviluppi durante trattamenti a lungo termine. E' essenziale controllare frequentemente i livelli di ammoniaca nel sangue del bambino.

Casi di iperammoniemia tipicamente asintomatica sono stati riportati in pazienti affetti da disfunzioni epatiche latenti. I meccanismi di questa reazione non sono chiaramente definiti, ma possono coinvolgere difetti genetici ed una funzionalità epatica "immatura" o ridotta a valori subclinici.

Le dosi degli aminoacidi da infondere vanno stabilite in base allo stato di nutrizione del paziente.

La somministrazione di amminoacidi, in presenza di un'insufficiente funzione renale può aggravare l'iperazotemia.



Avvertenza: il prodotto contiene sodio bisolfito: tale sostanza può provocare in soggetti sensibili e particolarmente asmatici reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Qualora si somministrino dosi elevate di Freamine III è necessario ricorrere a frequenti esami di laboratorio. La somministrazione troppo rapida o di dosi in eccesso può comportare ad es. iperazotemia prerenale.

Per quanto il Freamine III non contenga quantità apprezzabili di ammoniaca libera (da 0,1 a 1 mg/100ml) e la formula aminoacidica sia stata regolata in modo da ridurre la possibilità di iperaminoacidemie, in presenza di epatopatia grave si possono verificare sia iperammoniemia che livelli elevati di aminoacidi ramificati nel plasma; nelle somministrazioni massive si può instaurare anche coma epatico.

In questi casi sospendere la somministrazione di Freamine III e sostituirlo con la soluzione F080.

In molti pazienti la miscela di Freamine III più glucosio ipertonico, somministrata troppo rapidamente può comportare ipoglicemia e glicosuria: è necessario in questi casi ridurre la velocità di somministrazione per vena centrale di miscele di Freamine III e quando la somministrazione di glucosio ipertonico (al 30%, al 50% o al 70%) con aggiunta di insulina viene sospesa bruscamente, infondere per vena periferica una soluzione contenente glucosio al 5% per prevenire un'ipoglicemia di rimbalzo.

Nei casi di acidosi metabolica controllare la concentrazione dei cloruri ed aggiungere alla miscela i cationi solo come acetati o lattati. L'ipofosfatemia è frequentemente la conseguenza dell'inavvertita omissione del fosfato dalla miscela; questa complicanza viene corretta mediante aggiunta di fosfato inorganico. Per prevenire l'ipocalcemia, la somministrazione di fosfato va sempre integrata da un supplemento di calcio.

Nelle nutrizioni parenterali totali prolungate, considerare anche l'apporto di ferro, iodio ed oligoelementi (zinco, rame, manganese, cromo, ecc.), sulla base dei dati clinici e di laboratorio.

Nei pazienti con infarto miocardico l'infusione di aminoacidi va associata al glucosio poiché nell'anossia gli acidi grassi liberi non possono essere utilizzati dal miocardio e l'energia deve essere prodotta anaerobicamente dal glicogeno e dal glucosio.

## **5. Proprietà farmacologiche, tossicologiche ed elementi di farmacocinetica**

ATC: B05BA01

Il Freamine III è una soluzione all'8,5% di L-aminoacidi liberi essenziali e non essenziali in rapporto fisiologico equilibrato completamente utilizzabili per la sintesi proteica.

Il quadro aminoacidico del Freamine III soddisfa due importanti standard internazionali: l'apporto consigliato giornaliero di aminoacidi essenziali stabilito da Rose e lo standard proteico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, corrispondente alla formula delle proteine dell'uovo intero.

500 ml di soluzione forniscono 6,25 g di azoto completamente utilizzabile, pari a 39 g di equivalente proteico. Somministrata assieme a soluzioni concentrate di carboidrati quali fonti di calorie, elettroliti e vitamine, consente una nutrizione parenterale completa nei casi in cui l'alimentazione orale non è possibile per periodi di tempo prolungati o in presenza di un ridotto assorbimento gastrointestinale.

Fornisce pure un supporto nutritivo e risparmia le proteine corporee se somministrata per via periferica da sola sotto forma di soluzione isotonica (3%) o con un'aggiunta minima di calorie, ad esempio glucosio al 5%.

Utilizzando le esperienze acquisite in questi ultimi dieci anni con la nutrizione parenterale totale, il contenuto aminoacidico del Freamine III è stato regolato in modo da risultare ottimale per uso generale negli adulti e nei bambini.

Le possibilità di acidosi ipercloremica sono state ridotte mediante la sostituzione della L-lisina cloridato con la L-lisina acetato; la L-metionina è stata preferita alla dl-metionina per una più sicura utilizzazione anabolica; per ridurre la possibilità di iperammoniemia e di iperaminoacidemie nelle insufficienze epatiche subcliniche si è aumentata l'arginina, si è ridotta la glicina e si sono mantenuti livelli maggiori di aminoacidi ramificati che non di aminoacidi aromatici; per una ulteriore maggior sicurezza nell'uso pediatrico si sono esclusi gli acidi dicarbossilici (acido glutammico ed acido aspartico).

La dose letale 50 (DL<sub>50</sub>) nel topo del Freamine III è risultata di 79,4 ml/kg; gli animali muoiono più per sovraccarico di circolo che per gli effetti tossici specifici.

Nel topo, le somministrazioni ripetute di 5 ml/kg (iniettati in 60 + 5 sec.) e nel coniglio di 10 ml/kg (in 90 - 120 secondi) non diedero segni di tossicità cronica; all'autopsia, milza, rene, fegato e tutti gli altri organi risultarono normali.

Gli aminoacidi somministrati per vena vengono distribuiti dal plasma a tutti gli organi e captati in quantità diverse secondo necessità; ad esempio, gli aminoacidi aromatici (fenilalanina, triptofano), la metionina, la lisina e la treonina vengono in gran parte captati dal fegato, mentre gli aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina, valina) vengono in gran parte captati dai muscoli; muscoli e fegato sono i grandi filtri regolatori degli aminoacidi nel sangue, aminoacidi che poi servono alle necessità metaboliche degli altri organi.

Il Freamine III garantisce l'apporto essenziale di aminoacidi che sommandosi agli aminoacidi provenienti dal turnover proteico (circa 300 g nell'adulto) servono per supplire alle necessità anaboliche del paziente; una parte di aminoacidi viene deanimata, con

formazione di urea, mentre lo scheletro carbonioso viene catabolizzato a scopo energetico, oppure riutilizzato nelle reazioni di transaminazione.

Mentre nel soggetto sano si ha un bilancio tra apporto e perdite, nel paziente chirurgico l'apporto di aminoacidi deve superare le perdite di azoto per via urinaria, fecale, ecc., perché un bilancio positivo è una premessa fondamentale per una facilitata ricostruzione dei tessuti lesi, prima o durante l'intervallo. Anche nel paziente medico o denutrito, l'apporto aminoacidico parenterale facilita la normalizzazione del patrimonio proteico, con conseguente miglioramento delle difese organiche, della ricostruzione tissutale, ecc.

## **6. Informazioni farmaceutiche**

### **6.1 Lista degli eccipienti**

- Magnesio Cloruro esaidrato
- Potassio
- Sodio bisolfito
- Acqua per preparazioni iniettabili
- Acido Acetico glaciale

### **6.2 Incompatibilità**

Non conosciute

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi a confezionamento integro

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

La conservazione prolungata in condizioni critiche (temperature superiori a 40°C; inferiori a 0°C) può alterare sia l'aspetto della soluzione - colorazione fino a marrone scuro, torbido - che causare formazione di precipitato cristallino.

Usare la soluzione solo se limpida e se non eccessivamente colorata.

### **6.5 Natura e capacità del contenitore**

Flacone di vetro con tappo in elastomero a tenuta di vuoto da 250, 500 e 1000 ml

#### **Confezioni**

FREAMINE III - flaconi da 250, 500 e 1000 ml confezione singola

10 flaconi da 500 ml

**6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Soluzione da utilizzare per fleboclisi in vena periferica o centrale.

Ispezionare ogni flacone prima dell'uso. Capovolgere il flacone e controllare attentamente la soluzione in condizioni ottimali di visibilità per rilevare eventuali particelle o torbidità; controllare che il flacone non presenti incrinature o altri danni. La presenza del vuoto assicura l'integrità del flacone: per verificarlo innestare il raccordo a flacone capovolto o orizzontale.

Se non si osserva un vivace gorgogliamento, scartare il flacone.

Durante la somministrazione ricontrollare il flacone almeno una volta ogni ora. Se si notano segni di contaminazione della soluzione oppure se il paziente manifesta febbre o brividi sospendere immediatamente la somministrazione ed informare il medico.

Attenzione l'alimentazione parenterale va praticata solo da personale pratico di questa metodica terapeutica ed a conoscenza delle possibili complicazioni.

**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 AIC 022748089 del Min. San.

Flacone da 500 ml AIC 022748038 del Min. San.

Flacone da 1000 ml AIC 022748091 del Min. San.

10 Flaconi da 500 ml AIC 022748103 del Min. San.

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

FREAMINE III flacone da 250 ml: Febbraio 2000

FREAMINE III - flacone da 500 ml: Febbraio 2000

FREAMINE III - flacone da 1000 ml: Febbraio 2000

FREAMINE III - 10 Flaconi da 500 ml : Aprile 2005

**10. DATA DI ULTIMA REVISIONE DEI TESTI**

Marzo 2009