

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

NUTRAMIN VLI
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1000 ml infúzneho roztoku obsahuje:

Valín (valinum)	10,00 g
Leucín (leucinum)	12,77 g
Izoleucín (isoleucinum)	7,22 g

Celkový obsah aminokyselín:	30,0 g/l
Celkový obsah dusíka:	3,3 g/l
Teoretická osmolarita:	242 mosmol/l
Energetická hodnota:	523 kJ/l
pH:	5,0 - 7,0

Pomocná látka so známym účinkom: Obsahuje disiričitan sodný 0,10 g/1000 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry až slabožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

NUTRAMIN VLI sa indikuje pri stavoch, kde nemožno docieľiť pozitívnu dusíkovú bilanciu, najmä pri malnutričných stavoch, keď zvyšujeme podiel rozvetvených aminokyselín v základnom roztoku na 40 - 50 %. S týmto podielom rozvetvených aminokyselín sa indikuje kombinácia základného roztoku s NUTRAMINOM VLI v bezprostrednom pooperačnom období po rozsiahlych výkonoch, pri polytraumách, popáleninách, sepe a ostatných záťažových stavoch sprevádzaných metabolickou acidózou a pri prejavoch orgánového postihnutia najmä v priebehu resuscitačnej starostlivosti. To platí tiež pri malnutričných stavoch v priebehu nádorového ochorenia, najmä počas liečby cytostatikami. Kombinácia s NUTRAMINOM U sa indikuje pri malnutričných stavoch v priebehu chronického zlyhávania obličiek, najmä pri poklese valínu pod 150 mol/l ale tiež pri akútnom zlyhaní obličiek. Optimálny podiel je 50 - 60 % rozvetvených aminokyselín. Postihnutie centrálnej nervovej sústavy a riadené dýchanie si vyžaduje tiež výrazne zvýšené dodávanie rozvetvených aminokyselín (najmenej na 60 % podiel pri použití základného roztoku). NUTRAMIN VLI sa vitálne indikuje pri

hepatocerebrálnom syndróme, hyperosmolárnych stavoch a pečeňovom zlyhaní rôznej etiológie. Pri pečeňovom zlyhaní sa odporúča podať NUTRAMIN VLI v dávke 1 g/kg telesnej hmotnosti za 24 h v kombinácii s NEONUTRINOM C v dávke 0,25 g/kg telesnej hmotnosti za 24 h.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pri izolovanom podávaní NUTRAMINU VLI je maximálna denná dávka 1 g/kg telesnej hmotnosti za 24 hodín. Pri kombinácii s AMINOROZTOKOM NEO alebo NEO SX sa maximálna dávka rozvetvených aminokyselín pohybuje od 0,6 až 1,0 g/kg telesnej hmotnosti za 24 hodín. Pri použití s NEONUTRINOM U sa pohybuje maximálna dávka rozvetvených aminokyselín do 0,65 g/kg telesnej hmotnosti za 24 hodín.

Pri infúznom roztoku NEONUTRIN C je kombinačná dávka rozvetvených aminokyselín do 1 g/kg telesnej hmotnosti za 24 hodín. Rýchlosť podania ako pri izolovanom podávaní NUTRAMINU VLI, tak aj pri uvedených kombináciách je v rozmedzí 0,12 - 0,20 g/kg telesnej hmotnosti za hodinu.

Prehľadná tabuľka rýchlosti podávania NUTRAMINU VLI a kombinácií so špecializovanými roztokmi z metabolického hľadiska:

KOMBINÁCIA AMINOROZTOKOV	POČET KVAPIEK/min
NUTRAMIN VLI izolovane	70 kvapiek/min
NUTRAMIN VLI a AMINOROZTOK NEO 8 % alebo AMINOROZTOK NEO SX 8 %	55 kvapiek/min
NUTRAMIN VLI a NEONUTRIN U	55 kvapiek/min
NUTRAMIN VLI a NEONUTRIN C	70 kvapiek/min

Potrebu dusíka na použitie týchto roztokov stanovíme tiež orientačne podľa strát počas 24 hodín, najlepšie zistením množstva urey v moči za 24 hodín a prepočítaním na celkový dusík. Straty stolicou a kožou sú asi 1,5 g dusíka za 24 h. Pri popáleninách pripočítavame tiež straty z popálenej plochy, tieto straty hodnotíme ako 20 % celkového dusíka všetkých strát za 24 hodín. Pri aplikácii roztoku NUTRAMIN VLI samostatne i v kombináciách s inými aminoroztokmi treba pamätať na zaistenie prísunu 2 - 3 mmol kálie na 1 g dusíka a 126 kJ na 1 g aminokyselín. Pri podaní roztoku o vyššej koncentrácii možno pridať 1 000 m.j. heparínu na 1 500 ml roztoku, pokiaľ sa jeho podanie nekontraindikuje.

Spôsob podávania

Ak sa roztok (vo vakoch a súpravách na podávanie) používa u novorodencov a detí mladších ako 2 roky, má byť chránený pred svetlom až do ukončenia podávania (pozri časti 4.4, 6.3 a 6.6).

Roztok možno podávať samostatne alebo v kombinácii s inými aminoroztokmi do periférnej i centrálnej žily. Možno ho použiť i do systému all-in-one. Pred použitím je potrebné roztok pretrepať.

Poznámka

Pri použití NUTRAMIN VLI samostatne alebo v kombinácii s inými aminoroztokmi sa odporúča monitorovať tieto laboratórne parametre:

1. Vyšetrenie krvi

	nestabilný pacient	stabilný pacient
glykémia	i viackrát denne	1-krát denne
acidobázická rovnováha	i viackrát denne	1-krát denne

Na, K, Cl	i viackrát denne	1-krát denne
Ca, P, Mg	1-krát denne	2-krát týždenne
urea, kreatinín	1-krát denne	1-krát denne
CB + albumín	1-krát denne	2-krát týždenne
ALT, ASP, -ALP	1-krát denne	2-krát týždenne
GMT, bilirubín	3-krát týždenne	2-krát týždenne
cholesterol	2-krát týždenne	1-krát týždenne
triacylglyceroly	1-krát denne	3-krát týždenne
kyselina močová	2-krát týždenne	1-krát týždenne
Hb, HL leukocyty	1-krát denne	2-krát týždenne
trombocyty	1-krát denne	2-krát týždenne
Quick, PTT	3-krát týždenne	
osmolalita	1-krát denne	3-krát týždenne

2. Vyšetrenie moču

Glykozúria	1-krát denne	1-krát denne
Na, K	1-krát denne	1-krát denne
urea, kreatinín	1-krát denne	1-krát denne
osmolalita	1-krát denne	3-krát týždenne
proteinúria	podľa potreby	

3. Mikrobiologické a kultivačné vyšetrenie

Moč

na plesne, ak je pacient bez príznakov	2-krát týždenne
pri akomkoľvek zvýšení teploty (až do objasnenia príčiny teploty)	1-krát denne

Krv

z periférnej žily aj cievneho katétra	1-krát denne
pri akomkoľvek zvýšení teploty	i viackrát denne

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Absolútne: poruchy metabolizmu aminokyselín, hyperkaliémia a dokázaná alergia na AK.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vystavenie roztokov na intravenóznou parenterálnu výživu svetlu, najmä po pridaní stopových prvkov a /alebo vitamínov môže mať nežiaduci vplyv na klinický výsledok u novorodencov v dôsledku tvorby peroxidov a ďalších produktov rozkladu. Ak sa NUTRAMIN VLI používa u novorodencov a detí mladších ako 2 roky, liek má byť chránený pred okolitým svetlom až do ukončenia podávania (pozri časti 4.2, 6.3 a 6.6).

Pozornosť treba venovať pri podávaní roztoku pacientom s dekompenzovanou kardiálnou insuficienciou a so stavmi, kedy je i.v. príjem väčšieho množstva tekutiny nežiaduci. Ďalej u chorých v oligoanurickej fáze renálneho zlyhania (pokiaľ nie je pacient dialyzovaný), v terminálnom štádiu chronickej insuficiencie pečene, u pacientov so šokovým stavom, s metabolickou acidózou (napr. porucha využitia AK) alebo s hypokaliémiou.

Roztok neobsahuje ióny, preto je nutné potrebné ióny dodávať individuálne podľa bilančného sledovania a koncentrácie iónov v plazme.

Tento liek obsahuje disiričitan sodný (E 223), ktorý zriedkavo môže vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus (krč svalstva priedušiek).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke (500 ml), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Podávanie NUTRAMINU VLI v odporúčaných dávkach nie je kontraindikované v období tehotenstva a dojčenia. Parenterálna výživa týchto pacientok sa má vykonávať na špecializovaných pracoviskách.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

NUTRAMIN VLI nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri dodržiavaní postupov *lege artis*, t.j. pri rešpektovaní indikácií, kontraindikácií, dávkovania a spôsobu podávania, sa nepredpokladá žiadne riziko ani závažnejšie nežiaduce účinky. Prejavy neznášanlivosti, ako je nauzea, vracanie, zimnica, pyretická reakcia, alergická reakcia, sú veľmi zriedkavé (< 1/10 000). V týchto prípadoch sa odporúča znížiť rýchlosť podávania a ak vyššie uvedené prejavy nevymiznú, podávanie treba prerušiť.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Pri dodržaní doporučenej dávky a maximálnej rýchlosti aplikácie roztoku, rešpektovaní sérových hodnôt urey a kreatinínu, a pri sledovaní diurézy by nemalo v klinickej praxi dôjsť k predávkovaniu.

Nadmerné dávky rozvetvených AK môžu navodiť deficienciu niacínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Náhrady krvi a perfúzne roztoky, roztoky na parenterálnu výživu, ATC kód: B05BA01

NUTRAMIN VLI je špecializovaný aminoroztok zložený z L-foriem rozvetvených aminokyselín (valínu, leucínu a izoleucínu).

Účinky rozvetvených AK môžu byť podľa veľkosti dávok substitučné alebo farmakodynamické. Špecifický farmakodynamický účinok vyšších dávok rozvetvených AK (t.j. normalizáciou spektra

ostatných AK a ich metabolických ciest) sa dá dobre pozorovať na sérovom aminograme a dusíkovej bilancii záťažových a katabolických stavoch. Bez aplikácie rozvetvených AK dochádza pri týchto stavoch k miernemu vzostupu rozvetvených AK, spôsobenému proteolýzou svalovej hmoty, a dusíková bilancia je negatívna. Pri podaní roztokov so 40 – 50 % obsahom rozvetvených AK dochádza k vzostupu plazmatickej koncentrácie rozvetvených AK, k poklesu aromatických a síru obsahujúcich AK, a dusíková bilancia sa vyrovnáva. Pri ďalšom zvyšovaní podielu rozvetvených AK sú uvedené zmeny výraznejšie, dusíková bilancia sa však zhoršuje, pretože sa prejavuje deficit ostatných esenciálnych AK, potrebných pre spustenie proteosyntézy.

Obdobný priaznivý farmakodynamický efekt rozvetvených AK sa dá pozorovať u akútneho zlyhania pečene. V oblasti plazmatického aminogramu je to charakterizované zvýšenými hladinami aromatických AK (fenylalanínu a tyrosínu) a poklesom rozvetvených AK. Pretože tieto dve skupiny AK spolu kompetujú o prestup na hematoencefalickej bariére, dochádza k väčšiemu prieniku aromatických AK do mozgu, kde sa stávajú prekursori falošných neurotransmiterov, ktoré sú zodpovedné za príznaky pečenej encefalopatie a kómy. Po podaní rozvetvených AK vo farmakodynamických dávkach sa ich hladiny zvyšujú, cesty aberantného metabolizmu sa uzavierajú a aromatické AK sa odbúravajú bežným spôsobom. Rýchla normalizácia symptómov pečenej encefalopatie sa objavila u mnohých pacientov.

Pri chronickom poškodení pečene (napr. pri cirhóze pečene) je metabolizmus rozvetvených AK zmenený: dochádza k zvýšeniu pomeru medzi oxidáciou leucínu a jeho inkorporáciou do bielkovín, t.j. zvyšuje sa oxidovaná frakcia a klesá frakcia inkorporovaná do bielkovín. Tento jav je jedným z mechanizmov poklesu plazmatických rozvetvených AK a proteínov katabolizmu u chronického poškodenia pečene a jedným z racionálnych dôvodov pre zvýšenie prísunu rozvetvených AK u pacientov s chronickým poškodením pečene. Parenterálne podanie rozvetvených AK má priaznivý účinok na rozvoj regenerácie pečene.

Pri septických stavoch, popáleninách, polytraume, nádorovej kachexii dochádza k rozvoju proteokatabolizmu prevažne vplyvom protizápalových cytokínov (zvlášť TNF α). TNF α navodí zvýšenie celotelového obratu leucínu. Leucín sa uvoľňuje z tkanív v dôsledku rozpadu proteínov, zvyšuje sa jeho oxidácia a využitie v proteosyntéze. Pretože rýchlejšie narastá oxidácia leucínu ako jeho inkorporácia do proteínov, dochádza k vzostupu oxidovanej frakcie leucínu. Tento jav predstavuje racionálne odôvodnenie zvýšeného prísunu rozvetvených AK vo farmakodynamických dávkach pri polytraume, pooperačných stavoch, septických stavoch, popáleninách a ďalších stavoch so zvýšenou hladinou protizápalových cytokínov. Aminokyselinové spektrum sa postupne normalizuje a dusíková bilancia sa zlepšuje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Pri i.v. podaní sa rozvetvené AK rýchlo strácajú z krvnej plazmy, pretože sú rýchlo vychytávané z obehu. V tkanivách (spoločne s AK, ktoré sa uvoľnili pri endogénnej degradácii bielkovín) sa tvorí tzv. labilný pool AK, z ktorého AK vstupujú do metabolických ciest (anabolické: syntéza špecifických bielkovín, katabolické: transaminácie, dekarboxylácie, deaminácie). Distribučný priestor rozvetvených AK tvorí extra - a intracelulárna tekutina organizmu.

Biotransformácia

Metabolizmus rozvetvených AK u človeka je dobre preštudovaný. Líši sa od metabolizmu ostatných esenciálnych AK; rozvetvené AK prechádzajú pečeňou takmer nezmenené a sú prednostne vychytávané svalstvom, CNS, obličkami a tukovým tkanivom. Predovšetkým v týchto orgánoch dochádza k zabudovávaniu rozvetvených AK do proteínov alebo do ich katabolizmu. Prvá reakcia katabolizmu rozvetvených AK je reverzibilná transaminácia (v mikrozómoch)

s 2-oxoglutarátom ako ko-substrátom. (Vzniknuté ketokyseliny môžu opäť späťne tvoriť príslušné esenciálne AK.) Ďalšia reakcia je oxidačná dekarboxylácia multienzymovým komplexom (v mitochondriách) na thio-estery acyl-CoA, čo je prvá nezvratná reakcia v katabolizme rozvetvených AK. Deriváty CoA, ktoré vznikajú oxidačnou dekarboxyláciou, sa potom odbúravajú ako pri β -oxidácii mastných kyselín, pri ktorej sú však pre rozvetvenosť reťazca nutné zvláštne reakcie. Leucín má šesťstupňovú degradáciu a je ketogénnou aminokyselinou, valín desaťstupňovú a je glukogénnou aminokyselinou. Izoleucín má časť glykogénnu a ketogénnu. Do citrátového cyklu, ktorý je hlavnou metabolickou cestou intermediárneho metabolizmu, vstupuje potom leucín cez acetyl-CoA, valín a izoleucín cez sukcinát. Rozvetvené AK slúžia ako zdroj energie predovšetkým v záťažových situáciách vstupom do glukózového cyklu; za týchto podmienok môže až 70 % rozvetvených AK vstupovať do glukózového cyklu. Rozvetvené AK môžu slúžiť ako energetický substrát aj pri stavoch, kde utilizácia glukózy a mastných kyselín zaostáva. Rozvetvené AK sú jediné, ktoré môžu byť vo svaloch (kostrovom i srdčnom) priamo oxidované a slúžia ako zdroj energie pre sval. Rozvetvené AK bránia proteínovému katabolizmu a stimulujú proteosyntézu (čiastočne aj priamou väzbou na ribozomálnu RNA); zúčastňujú sa tiež pri syntéze lipidov a pri stimulácii sekrécie inzulínu. Leucín v pečeni stimuluje tvorbu bielkovín akútnej fázy a prokoagulačných proteínov (fibrinogénu); v svaloch srdca päťnásobné zvýšenie koncentrácie leucínu zvyšuje proteosyntézu o 50 – 80 % a tlmí proteodegradáciu.

Eliminácia

Exkrécia AK: Všetky AK cirkulujúce v krvi sú filtrované do glomerulov; ich resorpcia z tubulárnej tekutiny v stočenej časti proximálnych tubulov je prakticky úplná, takže za normálnych okolností (normálna koncentrácia AK v plazme) sa všetky prirodzene sa vyskytujúce AK vrátia do krvi a neobjavia sa v definitívnom moči. Resorpcia sa uskutočňuje aktívnym systémom prenášačom. Renálne vylučovanie AK pri ich i.v. prívide: rozvetvené AK sú kompletne reabsorbované, i keď sa ich plazmatická koncentrácia zvýši 5-krát až 10-krát. Množstvo event. do moču vylúčených AK však závisí na ich obsahu v infundovanom roztoku. V každom prípade však celkové množstvo do moču vylúčených AK predstavuje len malú časť i.v. podaného množstva – menej než 4 %. Malnutriícia neovplyvňuje výrazne renálny klírens AK; vylučovanie rozvetvených AK do moču sa však môže zvýšiť, čo je spôsobené zmenami ich obsahu v plazme a nie zmenami renálneho klírns.

NUTRAMIN VLI prispieva k normalizácii patologického aminogramu a k úprave metabolických ciest AK pri záťažových a katabolických stavoch.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na hodnotenie biologického účinku lieku NUTRAMIN VLI bol zvolený test znášanlivosti pri jednorazovom podávaní myšiam a morčatám, a trojmesačné sledovanie chronickej toxicity na potkanoch. Histologickým vyšetrením odobraných parenchymových orgánov neboli zistené žiadne patologické zmeny, ktoré by potvrdili poškodenie spôsobené aplikovaným liekom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Disiričitan sodný (E 223), 11 % roztok hydroxidu sodného (na úpravu pH), voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Pri použití v systémoch AIO (t.j. aminokyseliny, tukové emulzie, glukóza a elektrolyty v pomeroch podľa testovaných kompatibilit) sa nemajú do systémov pridávať žiadne ďalšie liečivá okrem

prípravkov, ktoré obsahujú vitamíny alebo stopové prvky ako aj inzulín (až bezprostredne pred aplikáciou pacientovi); mohlo by dôjsť k fyzikálno-chemickým inkompatibilitám.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Aplikovať sa môže len číry až slabožltý roztok v neporušenom obale.

Tento liek sa musí použiť okamžite po otvorení/rekonštitúcii/nariedení. Z mikrobiologického hľadiska sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania tohto lieku po jeho otvorení je zodpovedný používateľ.

Ak sa roztok (vo vakoch a súpravách na podávanie) používa u novorodencov a detí mladších ako 2 roky, má byť chránený pred svetlom až do ukončenia podávania (pozri časti 4.2, 4.4 a 6.6).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke. Uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii, riedení, prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh obalu:

sklenená bezfarebná fľaša, gumená zátka, hliníkový pertlový uzáver, papierová škatuľa

Veľkosť balenia:

1 x 100 ml, 1 x 250 ml, 1 x 400 ml, 1 x 500 ml

10 x 100 ml, 10 x 250 ml, 10 x 400 ml, 10 x 500 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podáva sa infúznou súpravou do periférnej žily alebo centrálnym žilovým katétrom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Ak sa liek používa u novorodencov a detí mladších ako 2 roky, chráňte ho pred svetlom až do ukončenia podávania. Vystavenie NUTRAMINU VLI okolitému svetlu, najmä po pridaní stopových prvkov a/alebo vitamínov, vedie k tvorbe peroxidov a ďalších produktov rozkladu, čo je možné znížiť ochranou lieku pred svetlom (pozri časti 4.2, 4.4 a 6.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2016/00391-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/05514-Z1A
Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2017/06126-Z1A

76/0198/87-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. november 1987
Dátum posledného predĺženia: 20. november 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022