

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEFRASİN %5,4 amino asit IV infüzyon çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

NEFRASİN kristalize amino asitler içeren, steril, hipertonic bir çözeltidir.

Etkin madde(ler):

Her 100 mL'lik çözeltide;

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| - L-Histidin | 0,25 g |
| - L-İzolösin | 0,56 g |
| - L-Lösin | 0,88 g |
| - L-Lizin | 0,64 g (L-Lizin Asetat 0,9 g olarak) |
| - L-Metiyonin | 0,88 g |
| - L-Fenilalanin | 0,88 g |
| - L-Treonin | 0,4 g |
| - L-Triptofan | 0,2 g |
| - L-Valin | 0,64 g |
| - L-Sistein HCl.H ₂ O | <0,02 g |

pH: 6.5 (Sodyum hidroksitle ayarlanmıştır). Ozmolarite: 435 mOsm/litre

Elektrolit yoğunlukları (mEq/litre): Sodyum 5; Klorür <3; Asetat: yaklaşık 44 (asetik asit ve lizin asetattan)

Yardımcı maddeler:

Sodyum Hidroksit km (pH ayarlayıcı)

Sodyum Bisülfid (antioksidan olarak) < 0,05 g

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için çözelti

Berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NEFRASİN protein sentezi için biyolojik bir azot kaynağı olarak L-amino asitleri sağlar. Hipertonik dekstroz, elektrolitler, mineraller ve vitaminler ile uygulandığında, böbrek hastalığı olan hastalarda



özellikle ağızdan beslenmenin mümkün olmadığı veya pratik olmadığı durumlarda beslenme desteği sağlamak için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Çözeltilerin günlük toplam dozu, hastanın günlük protein gereksinimine ve tedaviye verdiği metabolik ve klinik yanıtla göre düzenlenir. Azot dengesinin ve günlük vücut tartısının belirlenmesi, bireysel protein gereksiniminin saptanmasında en iyi yöntemdir.

Böbrek yetmezliğinde nutrisyonel tedavinin amacı, böbreklerin metabolik ürünleri dışarı atma kapasitesini fazla aşmadan, vücuttaki protein sentezini sağlamak için, yeterli miktarda amino asit ve kalori vermek esasına dayanır.

Esansiyel amino asitlerle günde 3 gram azot ve yeterli miktarda kalori verilmesiyle stabil durumdaki kronik üremili hastaların çoğunda azot dengesi sağlanabilir. Ağır ya da akut üremili hastalarda diyaliz uygulananlarda, azot gereksinimi daha yüksek olmakla birlikte, bu tür hastalarda sıvı alımının sınırlı olması gereği ve glukoz intoleransı nedeniyle ek azot sağlanamaz.

Azot dengesi ve günlük vücut tartısı gibi hastanın bireysel amino asit gereksinimini tayin etmeye yarayan alışılmış yöntemlerin üremik hastada uygulanması ve yorumlanması güçtür. Bu nedenle, dozajın saptanmasında, hastanın tolere edebileceği sıvı, dekstroze ve azot miktarlarıyla tedaviye verdiği metabolik ve klinik yanıt yol gösterici nitelik kazanır. Genelde esansiyel amino asit infüzyonlarıyla, kanda üre azotunun artış hızı azalır. Ancak diyetle fazla protein alımı ya da protein katabolizmasının artışı bu yanıtı değiştirebilir.

Erişkinlerde doz:

Genel olarak günde 250-500 mL NEFRASİN verilir. Bu miktar NEFRASİN, hastaya 13,4-26,8 gram esansiyel amino asit içinde 1,6- 3,2 gram azot sağlar.

Hastaya ayrıca yeterli miktarda kalori verilmelidir. Örneğin, 250 mL NEFRASİN çözeltisi, 500 mL %70 'lik dekstroze çözeltisi ile karıştırıldığında, %1,8 NEFRASİN ve %47 dekstroze içeren bir çözelti elde edilir. Bu çözeltinin kalori: azot oranı 744:1'dir.

Periferik venlerden uygulanacak çözeltilerin ozmolaritesi, normal serum ozmolaritesinin iki katı olan 718 mOsm/L'den fazla olmamalıdır.

Çocuklarda doz:

Başlangıçta, günlük toplam doz düşük olmalı ve yavaşça artırılmalıdır. Serum amonyak ve plazma amino asit düzeylerinde klinik olarak anlamlı artışların görülmemesi için, özellikle çok küçük çocuklarda doz arttırılırken sık aralıklarla laboratuvar ölçümleri ve klinik izlem yapılması önerilir. NEFRASİN'in maksimum dozu günde kilo başına 1 gram esansiyel amino asitten fazla olmamalıdır.



Pediyatrik hastalarda periferik venlerden uygulanacak çözeltilerin ozmolaritesi, normal serum ozmolaritesinin iki katı olan 718 mOsmol/L'den fazla olmamalıdır.

Çocuklarda NEFRASİN kullanımı, herhangi bir amino asit çözeltisinin pediyatrik yaş grubunda kullanımında dikkat edilmesi gereken konulara dikkat edilerek yapılmalıdır. Uygulanacak miktar vücut ağırlığına göre belirlenmelidir. Parenteral beslenmenin uzadığı durumlarda (5 günden uzun) esansiyel yağ asidi eksikliği oluşmaması için amino asit çözeltileri ile yağ emülsiyonlarının beraberce kullanımı da düşünülmelidir. Yağ içermeyen total parenteral beslenmenin uzaması durumunda, olası bir esansiyel yağ asidi eksikliğini erkenden fark edebilmek için serum lipid düzeyleri yakından izlenmelidir.

Bazı hastalara ek elektrolit verilmesi gerekebilir. Seyreltilmemiş NEFRASİN çözeltisinin litresinde 5 mEq sodyum vardır. NEFRASİN tedavisi sırasında, hastaların serumunda yükselmiş olan potasyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri düşer. Yükselmiş elektrolit düzeylerinin düşmesi birçok hastada ve özellikle akut böbrek yetmezliğinde yararlı olmasına rağmen bazı durumlarda tedaviyle elektrolitlerin aşırı azalması görülebilir.

Özellikle kalp aritmisi ve dijital toksisitesi gösteren hastalarda bu azalmış kan elektrolitlerinin yerine konması gerekebilir. Anüri ve oligüri dönemlerinde, elektrolitlerinin serum değerleri normalin alt sınırında olsa bile, hastalara elektrolit verilirken dikkatli olmalıdır.

Elektrolit eklemesi sırasında elektrolitlerin NEFRASİN/hipertonik dekstroz karışımıyla geçimliliği dikkate alınmalıdır; presipitasyon olmaması için kalsiyum ve fosfat gibi geçimsizlik olasılığı bulunan elektrolitler başka şişelerle verilebilir. Hiperkloremik asidozla diğer metabolik asidozlarda, bikarbonat prekürsörü olarak, sodyum ve potasyumun asetat tuzları kullanılmalıdır. Hastanın günlük elektrolit alımı hesaplanırken, NEFRASİN'in elektrolit içeriği dikkate alınmalıdır. Magnezyum ve fosfat dahil, serum elektrolitleri sık sık kontrol edilmelidir. Hastanın beslenmesi esas olarak parenteral beslenmeyle oluyorsa, özellikle suda eriyenler olmak üzere ek vitamin verilmelidir.

Başlangıçta infüzyon hızı genelde saatte 20-30 mL gidecek şekilde yavaş olmalıdır. Daha sonra doz her 24 saatte bir 10 mL/saat artırılarak saatte 60-100 mL'lik maksimum doza çıkılabilir. Uygulanan doz, günlük planlanan miktarın gerisinde kaldığında, buna yetişmeye çalışılmamalıdır.

Uygulama hızı hastanın azot, sıvı ve glukoz toleransına göre ayarlanır. Üremik hastalarda, özellikle periton diyalizi tedavisi altındaysa glukoz toleransı sık görülen bir durumdur ve dışarıdan ayrıca insülin verilmesi gerekebilir. Kan glukoz düzeyi sık sık ölçülmelidir. Rebound hipoglisemiye önlemek için, hipertonik dekstrozun kesilmesinden sonra %5 dekstroz çözeltisi ile devam edilmelidir.



Uygulama şekli:

Esansiyel amino asitlerle dekstrozun hipertonic karışımları, ucu vena cava superior'da bulunan bir santral ven kateteri aracılığıyla güvenilir bir biçimde, devamlı infüzyon şeklinde verilebilir. Periferik uygulama düşünüldüğünde spesifik bir infüzyon çözeltisinin ozmolaritesi dikkate alınmalıdır.

Parenteral yoldan kullanılacak ilaçlar, uygulanmadan önce içlerinde yabancı cisim bulunması ya da renk değişimi açılarından incelenmelidir.

Akış hızı ilk bir saat boyunca kademeli olarak arttırılmalıdır.

Akış hızı, uygulanan doz, alınacak günlük hacim ve infüzyon süresi dikkate alınarak ayarlanmalıdır.

Tüm parenteral nütrisyon çözeltilerinin uygulanması sırasında son bir filtrenin kullanılması önerilir.

Geçimsiz eklemelerden kaçınılmalıdır. Eczacınıza danışınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu durumlarında amino asit uygulanması, yükselmiş olan kan üre azotunu daha da yükseltebilir. Bu tür hastalarda, birikmiş ürenin vücutta yeniden ütilize edilmesini sağlayabilmek için, bu hastalara, yeterli kaloriyle birlikte, minimal miktarlarda esansiyel amino asitler verilmeli, esansiyel olmayan azot alımı ise ileri derecede kısıtlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). NEFRASİN, kristalize esansiyel amino asitler ve histidin içerir ve üremik hastalarda esansiyel amino asit olarak kabul edilen histidin dahil bu hastalar için önerilen esansiyel amino asitleri sağlar (Bkz. Bölüm 5: Farmakolojik özellikleri).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda genel kullanım amaçlı amino asit çözeltilerinin verilmesi, plazma amino asit dengesizliğine, hiperamonyemiye, pre-renal azotemiye, stupor ve komaya yol açabilir.

Bu nedenle parenteral beslenmeye gereksinimi olan ve genel amaçlı amino asit infüzyonlarını tolere edemeyen karaciğer hastalıklarında gerekli besinsel desteği sağlamak amacıyla özellikle formüle edilmiş çözeltiler kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda parenteral beslenme dozu, hastanın sıvı alımına, amino asit, elektrolit ve enerji gereksinimlerine göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Başlangıçta toplam günlük doz düşük olmalı ve giderek arttırılmalıdır. Serum amonyak ve plazma amino asit düzeylerindeki klinik olarak önemli yükselmelerden kaçınmak için doz



arttırıldıkça özellikle çok küçük çocuklarda laboratuvar ve klinik izlemenin daha sık yapılması önerilir. Günde kilo başına 1 gramdan yüksek esansiyel amino asit uygulanması önerilmez. Çocuklarda periferik venlerden uygulanacak çözeltilerin ozmolaritesi, normal serum ozmolaritesinin iki katı olan 718 mOsmol/L'den fazla olmamalıdır.

Çocuklarda, özellikle yüksek dozda NEFRASİN uygulanması hiperamonyemiye yol açabilir. Özellikle yenidoğan ya da düşük doğum ağırlıklı süt çocuklarında, NEFRASİN uygulanması plazma amino asit düzeylerinde yükselmeye (örn hipermethiyonemi) ve hiperamonyemiye yol açabilir. Bu çok küçük yaş grubunda bebek ve çocuklar için özel olarak formüle edilmiş (TROFSELAMİN vb. gibi) amino asit çözeltilerinin kullanımı düşünülmelidir.

Çocuklarda NEFRASİN kullanımı, herhangi bir amino asit çözeltisinin pediatrik yaş grubunda kullanımında dikkat edilmesi gereken konulara dikkat edilerek yapılmalıdır. Uygulanacak miktar vücut ağırlığına göre belirlenmelidir.

Yenidoğan bebekler ve süt çocukları

Yenidoğanlarda ve 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanıldığında, çözelti uygulama için karıştırılmasından sonra, kaplarda ve uygulama setlerinde ışığa maruz kalmaktan korunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 6.6).

Yenidoğanda hiperglisemi riski nedeniyle kan şekeri takibiyle uygulanmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

NEFRASİN etken maddesi için yaşlılarda kullanımıyla ilişkili çalışma yapılmamıştır. Yaşlı hastaların, daha genç olanlara göre sıvı yüklenmesi ve elektrolit dengesizliklerine daha yatkın olduğu bilinmektedir. Bu durum yaşlı popülasyonda daha sık görülen böbrek fonksiyonlarında bozulmayla ilişkili olabilir. Sonuç olarak yaşlılarda sıvı-elektrolit tedavileri sırasında dikkatle izlem yapılması gerekliliği daha fazladır. Tüm parenteral beslenme uygulamaları sırasında, yaşlılar dahil tüm hastalarda doz hekim tarafından vücut ağırlığı, klinik durum ve izleme sırasında yapılan laboratuvar testlerinin sonuçlarına göre vakadan vakaya bireysel olarak belirlenmelidir. Belirlenmiş özel bir geriatrik dozu bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Ağır, düzeltilmemiş elektrolit ve asit- baz dengesizliği olan hastalar.
- Hiperamonyemi durumları.
- Dolaşan kan hacminin kritik düzeyin altına düştüğü haller.
- Doğuştan amino asit metabolizması bozuklukları.
- Etkin maddelerden veya yardımcı maddelerden herhangi birine veya karıştırıldığı diğer çözeltilerin bileşenlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık durumunda



4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Parenteral n trisyondun bir bileşeni olarak uygulanan NEFRASİN ile anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar ve diğ r aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bir reaksiyonun herhangi bir belirtisi veya semptomu gelişirse infüzyon derhal durdurulmalıdır.

DİKKAT: Bu  r n toksik olabilen alüminyum içermektedir. Böbrek fonksiyonunun bozuk olduğu durumlarda parenteral uygulamanın uzun süreli olması ile alüminyum toksik düzeye ulaşabilir. Prematüre yenidoğanlar böbrekleri tam gelişmediğinden özellikle risk altındadır ve alüminyum tutan kalsiyum ve fosfata büyük miktarda gereksinim duyar.

Araştırmalar, prematüre yenidoğanlar da dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda günde kilogram başına 4-5 mikrogram üzerindeki dozlarda verilen parenteral alüminyumun santral sinir sistemi ve kemik toksisitesine yol açan düzeyde alüminyum birikimine sebep olduğunu göstermiştir. Daha düşük uygulama hızlarında bile doku birikimi görülebilir.

Bu  r n antioksidan olarak sodyum bisülfit içermektedir. Sülfit bazı duyarlı kişilerde alerjik tipte reaksiyonlara, anafilaksiye ya da ağır ve yaşamı tehdit eden astım atağına yol açabilir. Toplumda s lfitte karşı duyarlılığın genel yaygınlığı bilinmemekle birlikte çok düşük olduğu tahmin edilmektedir. Sülfit duyarlılığı astımı olan kişilerde olmayanlara göre daha sık görülmektedir.

Parenteral n trisyondun alan hastalarda pulmoner vasküler emboli ve pulmoner distrese neden olan pulmoner vasküler   keltiller bildirilmiştir. Bazı durumlarda, ölümcül sonuçlar meydana gelmiştir. Karışıma aşırı kalsiyum ve fosfat ilavesi, kalsiyum fosfat   keltillerinin oluşma riskini artırır. Çözeltide fosfat tuzu bulunmadığında bile   keltiller bildirilmiştir. Hat içi filtrenin distalinde ve *in vivo*   kelti oluşumundan şüphelenilen çökelme de bildirilmiştir. NEFRASİN pulmoner sıkıntı belirtileri ortaya çıkarsa, infüzyon durdurulmalı ve tıbbi değerlendirme başlatılmalıdır. Çözeltinin incelenmesine ek olarak, infüzyon seti ve kateter de   keltiller için periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Ciddi şekilde yetersiz beslenen hastaların yeniden beslenmesi, hasta anabolik hale geldikçe potasyum, fosfor ve magnezyumun hücre içine kayması ile karakterize edilen yeniden beslenme sendromuna (refeeding syndrome) neden olabilir. Tiamin eksikliği ve sıvı tutulumu da gelişebilir. Dikkatli bir monitorizasyon ve besin alımlarının yavaş yavaş arttırılması, aşırı beslenmeden kaçınarak bu komplikasyonları önleyebilir.

Santral venöz beslenmeyi etkili ve güvenilir bir biçimde uygulayabilmek için, beslenme konusunda olduğu kadar, tedavi sırasında gelişebilecek komplikasyonları tanıma ve tedavi etme konularında da yeterli bilgi ve deneyim gerekmektedir.

Santral venöz beslenme tedavisinin izlenmesi sırasında sık sık laboratuvar tetkiki ve klinik değerlendirmeler yapılmalıdır.



Laboratuvar tetkiklerinde kan şeker düzeyi, serum proteinleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile asit-baz ve sıvı dengesiyle ilgili değerlendirmeler yer almalıdır. Hastanın durumuna göre diğer testler de yapılabilir.

NEFRASİN, böbrek hastalarında, diyalizin ve genel olarak kabul görmüş tedavilerin yerini alamaz.

Enjeksiyonluk amino asit çözeltilerinin pediatrik hastalarda etkinlik ve güvenliği kontrol grubu olan usulüne uygun çalışmalarla gösterilmemiştir. Ancak tıbbi literatürde enjektabl amino asit çözeltilerinin azot kaybı ya da negatif azot dengesi olan pediatrik hastaların tedavisinde yardımcı olarak başarıyla kullanıldığı gösterilmiştir. Çocuklarda uygulanacak çözeltilerin ozmolaritesi, normal serum ozmolaritesinin iki katı olan 718 mOsmol/L'den fazla olmamalıdır. Çocuklarda, özellikle yüksek dozda NEFRASİN uygulanması hiperamonyemiye yol açabilir. Özellikle yenidoğan ya da düşük doğum ağırlıklı süt çocuklarında, NEFRASİN uygulanması plazma amino asit düzeylerinde yükselmeye (örn hipermetionemi) ve hiperamonyemiye yol açabilir. Bu çok küçük yaş grubunda bebek ve çocuklar için özel olarak formüle edilmiş amino asit çözeltilerinin kullanımı düşünülmelidir.

NEFRASİN ve hipertonic dekstrozla tedavi sırasında kanda klinik açıdan anlamlı hipokalemi, hipofosfatemi ya da hipomagnezemi ortaya çıkabilir ve replasman tedavisi gerekebilir.

Belirgin karaciğer yetmezliği ve karaciğer koması hastalarına herhangi bir formda azot verilmesi, plazma amino asit değerlerinde dengesizliğe, hiperamonyemiye ya da santral sinir sistemi bozukluklarına yol açabilir. Bu nedenle NEFRASİN bu tür hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Bu çözeltilerin damar yoluyla uygulanması sırasında, hastada sıvı ve/veya solüt yüklenmesi, buna bağlı olarak da, serum elektrolit yoğunluklarında dilüsyon, vücutta aşırı sıvı toplanması, akciğerde konjesyon ya da ödem gelişebilir. Dilüsyon riski, çözeltilerin elektrolit içeriği ile ters orantılıdır. Periferik ve pulmoner ödemle birlikte konjesyon durumlarına yol açan solüt yüklenmesi ise, çözeltilerin elektrolit içeriği ile doğru orantılıdır.

Uygulanacak amino asitler, hastanın beslenme durumuna uygun konservatif dozlarda olmalıdır. Uzun süreli parenteral beslenmelerde ya da hastanın genel durumunun gerektirdiği durumlarda, sıvı dengesi, elektrolit yoğunluğu ve asit-baz dengesindeki değişiklikleri saptamak için belirli aralıklarla klinik değerlendirmeler ve laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Normal değerlerden aşırı sapmalar ek elektrolit suplemanlarının kullanılmasını gerektirir.

Böbrek yetmezliği hastalarında, birikmiş ürenin vücutta yeniden ütilize edilmesini sağlayabilmek için, bu hastalara, yeterli kaloriyle birlikte, minimal miktarlarda esansiyel amino asitler verilmeli, esansiyel olmayan azot alımı ise ileri derecede kısıtlanmalıdır. Metabolik yönden etkili, konsantre kalori kaynağı olarak hipertonic dekstroz çözeltilerinin kullanılması uygundur.



Böbrek yetmezliği hastalarında sıvı dengesi yakından izlenerek özellikle kalp yetmezliği de olan hastalarda, dolaşımın aşırı yüklenmemesine dikkat edilmelidir.

Anoksik durumlarda, miyokart dokusu serbest yağ asitlerini ütilize edemediğinden, enerji gereksinimini anaerobik olarak, glukojen ya da glukozdan sağlar. Bu nedenle miyokart enfarktüsli hastalarda, amino asit çözeltileri daima dekstrozla birlikte verilmelidir.

İleri derecede hipertonik çözeltiler, santral bir vane ve tercihan ucu superior vena cava'ya yerleştirilmiş intravenöz bir kateterle verilmelidir.

Glukoz intoleransı olan diyabetik ya da pre-diyabetik hastalarla üremik hastalara özellikle de bu hastalar periton diyalizi tedavisi görüyorsa hipertonik dekstroz verilirken özel dikkat gerekir. Bu tür hastalarda ağır hiperglisemiye önlemek için insülin uygulanması gerekebilir.

Hastanın kullanabileceğinden daha hızlı glukoz verilmesi, hiperglisemi, koma ve ölüme yol açabilir.

Karbonhidratsız amino asit uygulanması kanda keton cisimlerinin artışına yol açabilir.

Karbonhidrat verilerek ketoneminin düzeltilmesi mümkündür.

Hipertonik dekstroz infüzyonunun ani kesilmesi rebound hipoglisemiye yol açabilir.

NEFRASİN ani ısı değişikliklerine maruz kalırsa amino asitlerin geçici kristalizasyonu görülebilir. Şişenin bir dakika kadar çalkalanmasıyla bu kristaller yeniden çözünür. Kristallerin çözünmediği çözeltiler kullanılmamalıdır.

Çözeltiye karıştırılan ilave maddelerin bulunmasına bağlı bir geçimsizliğin anlaşılabilmesi için son karışım, karıştırma işleminden hemen sonra, uygulama öncesinde ve uygulama sırasında bulanıklık ve çökeltiler açısından kontrol edilmelidir.

Yalnızca berrak ve vakumu bozulmamış şişelerde bulunan çözeltiler kullanılmalıdır. İlaç litresinde 25 µg/L'den az alüminyum içerir.

Santral venöz beslenmede dikkat edilecek konular:

Santral venöz kateter uygulaması, tekniğini ve komplikasyonlarını bilen kişiler tarafından yapılmalıdır.

Santral venöz beslenme, çözelti hazırlanması, uygulama ve hasta takibi işlemleri dikkatle uygulandığında önlenebilen ya da azaltılabilen komplikasyonlara sahiptir. **Tüm işlemler deneyimli kişiler tarafından güncel tıbbi bilgilere uygun olarak yapılmalıdır.**

Bu tedavi yönteminin komplikasyonları, ürünün kısa ürün bilgileri kapsamının dışında olmakla birlikte, aşağıda güncel tıp literatürlerinden derlenmiş bir özet sunulmaktadır.

Teknik: Santral venöz bir kateterin yerleştirilmesi cerrahi bir işlemdir. Santral vane çeşitli kateter



yerleştirme teknikleri ve komplikasyonları bilinmelidir. Kateter yerleştirme tekniklerinin ayrıntıları tıbbi literatürde bulunmaktadır. Kateterin yeri, en iyi şekilde radyolojik kontrol ile saptanır. Santral ven kateterlerinin yerleştirilmesi tekniği ile ilgili komplikasyonlar arasında pnömotoraks, hemotoraks, hidrotoraks, arter ponksiyonu ve yırtılması, brakiyal pleksus zedelenmesi, kateterin yanlış yerleştirilmesi, arteriyo-venöz fistül, flebit, tromboz, hava ve kateter embolisi bildirilmiştir.

Septik: Santral venöz beslenme tedavisi sırasında sepsis riski vardır. Enfeksiyon ve sepsis, parenteral formülasyonları uygulamak için intravenöz kateterlerin kullanılması, kateterlerin veya kontamine çözeltilerin yetersiz bakımının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir.

İmmün supresyon ve hiperglisemi, malnütrisyon ve/veya altta yatan hastalık durumu gibi diğer faktörler hastaları enfeksiyöz komplikasyonlara yatkın hale getirebilir.

Kontamine çözeltiler ve infüzyon kateterleri enfeksiyon kaynağı olabildiklerinden, çözeltilerin hazırlanması, kateterlerin yerleştirilmesi ve bakımı aseptik koşullar altında yapılmalıdır.

Çözeltiler hastane eczanesinde laminar akım kabininde hazırlanmalıdır. Hazırlanmadaki en önemli faktör kontaminasyonun önlenmesi amacıyla aseptik bir tekniğin uygulanmasıdır.

Parenteral beslenme çözeltileri hazırlandıktan sonra en kısa sürede uygulanmalıdır. Bekletme, gerekli durumlarda, sadece çok kısa süre için ve buzdolabı koşullarında olmalıdır. Tek bir şişe ve set 24 saatten daha uzun bir süre takılı kalmamalıdır.

Santral venöz beslenme sırasında gelişebilen sepsis tedavisi için tıbbi literatür gözden geçirilmelidir. Tedavide özet olarak, uygulanan çözelti ve setin yenileriyle değiştirilmesi, eski çözelti ve setten bakteriyolojik kültür yapılması önerilir. Sepsis devam eder ve başka bir enfeksiyon kaynağı saptanamazsa, venöz kateter çıkarılmalı, ucundan kültür yapılmalı, ateş düştükten sonra yenisi yerleştirilmelidir. Spesifik olmayan, profilaktik antibiyotik tedavisi öğütlenmemektedir. Klinik deneyimlere göre, genellikle enfeksiyonun primer kaynağı olarak kateterler bulunmaktadır.

Metabolik: Literatürde bildirilen metabolik komplikasyonlar şunlardır: Metabolik asidoz, hipofosfatemi, alkaloz, hiperglisemi ve glukozüri, osmotik diürez ve dehidratasyon, yükselmiş karaciğer enzimleri, hipo ve hipervitaminoz, elektrolit dengesizlikleri ve çocuklarda hiperamonyemi. Bu komplikasyonları önlemek ya da en aza indirebilmek için venöz beslenmenin özellikle ilk günlerinde sık klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda alınması gereken özel önlemler:

Böbrek yetmezliği hastalarında bulunan metabolik bozukluklar nedeniyle bu hastalarda laboratuvar kontrollerinin sık yapılması gerekir. Sık rastlanan komplikasyonlardan olan hiperglisemi böbrek yetmezliğinde glukozüri olarak görülmez. Hastaya gerekli dekstroze ve insülini tayin edebilmek için, kan glukozuna sık, bazen her 6 saatte bir bakılmalıdır.

Başarılı bir tedavi sırasında, serumdaki potasyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri hızla düşer.



Gerektiğinde, bu iyonlardan eksilmiş olanlarını yerine koymalıdır. Dijitalize hastalarda ya da kardiyak aritmi gösterenlerde, hipopotasemiden kaçınmak için özel dikkat gösterilmelidir.

Pediyatrik hastalarda alınması gereken özel önlemler:

Klinik deneylerin sınırlı olması nedeniyle, NEFRASİN, pediatrik hastalarda ve özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde büyük bir dikkatle uygulanmalıdır.

Pediyatrik hastalar ve bunlardan özellikle ağır beslenme bozukluğu gösterenler, sık olarak, klinik ve laboratuvar kontrolleriyle izlenmeli, çözeltinin başlangıçtaki günlük dozu düşük tutulmalı ve doz artırımı yavaş yapılmalıdır. Günde kilo başına 1 gram esansiyel amino asitten yüksek NEFRASİN dozları kullanılmamalıdır.

Özellikle yenidoğan ya da düşük doğum ağırlıklı süt çocuklarında olmak üzere çocuklar için özel olarak formüle edilmiş amino asit çözeltilerinin kullanımı düşünülmelidir. Bu çok küçük yaş grubunda NEFRASİN kullanılacaksa plazma amino asit düzeyleri ile serum amonyak düzeyleri sık sık ölçülerek hasta yakından izlenmelidir.

Yenidoğan bebekler ile düşük doğum ağırlıklı ya da sepsisli bebeklerde hipertonic dekstroza daha yüksek bir hiperglisemi riski taşıdığından, bu çocuklarda kanda glukoz ölçümleri daha sık yapılmalıdır.

NEFRASİN’de arginin bulunmaması, bebeklerde hiperamonyemi riskini artırabilir. Çocuklarda son karışımın ozmolaritesi, normal serum ozmolaritesinin iki katı olan 718 mOsmol/L’den fazla olmamalıdır.

Özellikle eser elementler ve/veya vitaminlerle karıştırıldıktan sonra intravenöz parenteral beslenme çözeltilerinin ışığa maruz kalması, peroksitlerin ve diğer bozunma ürünlerinin oluşumu nedeniyle yenidoğanlarda klinik sonuçlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Yenidoğanlarda ve 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanıldığında, uygulama tamamlanana kadar ortam ışığından korunmalıdır (bkz. bölüm 4.2, 6.3 ve 6.6).

Geriatrik kullanımda alınması gereken özel önlemler

Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçimi, azalmış hepatik, renal veya kardiyak fonksiyonun ve eşlik eden hastalık veya ilaç tedavisinin daha yüksek sıklığını yansıtacak şekilde dikkatli olmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

Bu ürün yardımcı madde olarak sodyum bisülfid içermektedir. Nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilir.



4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bildirilen bir etkileşimi yoktur. Ancak, birlikte kullanılacak ilacın bir geçimsizliği olup olmadığı gözden geçirilmelidir.

Ek ilaç eklenirken aseptik teknik kullanılmalıdır. Ekleme sonrası oluşan çözeltinin iyice karışması sağlanmalıdır. Ekleme yapılan çözeltiler saklanmamalı ve mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

NEFRASİN'in etken maddesi için gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/embriyonal/fetal gelişimi/ve-veya /doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (Bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

NEFRASİN doktor tarafından gerekli görülmediği sürece gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Çözelti ancak kesin gerekli olduğunda ve başka bir seçenek yoksa gebelere uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

İlacın anne sütüyle salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütüyle salgılandığından, emziren bir anneye NEFRASİN uygulanırken dikkat edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Görülen advers ilaç reaksiyonlarının sıklık sınıflandırması şu şekildedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek, izole raporlar dahil ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).



Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmeyen: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar*; aşırı duyarlılık**

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Akut hemolitik anemi

Fosfor eksikliği doku oksijenasyonunun bozulmasına ve hemolitik anemiye yol açabilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Azotemi, hiperamonyemi, plazma amino asit düzeylerinde yükselme (hipermethionemi)

Ağır mide-bağırsak kanaması olan hastalarda, üremik olmayan süt çocukları ve küçük çocuklara esansiyel amino asit çözeltilerinin uygulanması ya da önerilenden daha yüksek dozların kullanılması sonucu hiperamonyemi olabileceği bildirilmiştir.

Bebeklerde özellikle yüksek doz uygulamada plazma amino asit düzeylerinde de yükselme (hipermethionemi) olabileceği bildirilmiştir. Böyle durumlarda, infüzyon kesildikten sonra, serumda yükselmiş amonyak ve amino asit düzeyleri ve bu yükselmelere bağlı klinik bulgular ortadan kalkar.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Tetani, kramp

Kalsiyuma göre fazla fosfor verilmesi, hipokalsemiye bağlı olarak tetani, kramp ve adale eksitabilitesinin artışına yol açabilir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Ateş yükselmesi, enjeksiyon yerinde enfeksiyon, venöz tromboz ve hipervolemi***.

* Cilt, gastrointestinal ve şiddetli dolaşım (şok) ve solunum belirtileri dahil

**Aşağıdaki belirtileri içerir: Pireksi, Titreme, Hipotansiyon, Hipertansiyon, Artralji, Miyalji, Ürtiker, Döküntü, Kaşıntı, Eritem, Baş ağrısı.

***Periferik venlerden amino asit uygulanması sırasında görülen lokal reaksiyonlardır.

Amino asit bileşeninin nedensel veya katkıda bulunan bir rol oynayabileceği parenteral beslenme ile bildirilen advers reaksiyonlar şunları içerir:

- Karaciğer yetmezliği, Karaciğer sirozu, Hepatik fibrozis, Kolestaz, Hepatik steatoz, Kanda bilirubin düzeylerinde artış, Karaciğer enzimlerinde artış; Kolesistit, Kolelithiasis
- İnfüzyon bölgesi tromboflebiti; venöz tahriş (infüzyon bölgesinde flebit, ağrı, eritem, sıcaklık, şişme, sertleşme).

Çözeltiye eklenen iyonlardan birinin fazlalığı ya da eksikliğinde çeşitli belirtiler olabilir. Bu nedenle kan elektrolitleri sık kontrol edilmelidir.

Yan etkiler geliştiğinde infüzyon hemen kesilmeli, hasta yeniden değerlendirilmeli, uygun tedavi



önlemleri alınmalı ve gerekli görüldüğünde incelenebilmesi için artan çözelti saklanmalıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Uygun olmayan uygulama durumunda (aşırı doz ve/veya önerilenden daha yüksek infüzyon hızı), hipervolemi, elektrolit bozuklukları, asidoz ve/veya azotemi oluşabilir. Bu gibi durumlarda, infüzyon derhal durdurulmalıdır. Tıbbi olarak uygunsa, klinik komplikasyonları önlemek için daha fazla müdahale gerekebilir.

Doz aşımı için spesifik bir antidotu yoktur. Acil tedavi prosedürleri uygun düzeltici önlemleri içermelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Parenteral Beslenme Çözeltileri, amino asitler

ATC kodu: B05BA01

NEFRASİN, kristalize esansiyel amino asitler ve histidin içeren, steril, apirojen bir çözeltilidir. Çözeltinin 250 mL'si organizmaya verildiğinde, Rose tarafından önerilen günlük esansiyel amino asitleri ve üremik hastalarda, esansiyel amino asit olarak kabul edilen histidinden 625 mg sağlar. Çözeltinin 250 mL'si 14 gram amino asit ve 10 gram proteine eşdeğer miktarda 1,6 gram azot içerir.

Enerji kaynağı olarak kullanılacak hipertonic dekstroz çözeltilerinin yanı sıra, elektrolitler, vitamin ve minerallerle desteklenerek uygulanan NEFRASİN, böbrek hastalarında, ufak bir sıvı hacmi içinde, esansiyel yağ asitleri dışında, total parenteral beslenmenin tüm gereksinimlerini karşılar.

NEFRASİN ve hipertonic dekstroz infüzyonu, hücrelerin metabolik dengesini düzeltmeye yönelik, protein sentezi için gerekli esansiyel amino asitleri ve kaloriyi sağlar. Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda, bu besin maddelerinin verilmesiyle kanda üre azotunun artış hızı azalır ve bu hastalarda, potasyum, magnezyum ve fosfor dengesinin bozulması en alt düzeye indirilir.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel araştırmalarda elde edilen sonuçlara göre, kalorik maddelerle birlikte organizmaya verilen esansiyel amino asitler, yıkıntı ürünlerinden oluşan üre azotunun, yeni



sentez edilen amino asitlerin bünyesine girmesini kolaylaştırmaktadır.

Geri dönüşlü akut böbrek yetmezliğinde bulunan ve böbrek dışı komplikasyonları sınırlı düzeyde kalmış hastalarda, NEFRASİN ve hipertonic dekstroz uygulanmasından sonra, serumdaki kreatinin düzeylerinin hızla azalması, tedaviye bağlı olarak, bu hastalarda böbrek fonksiyonlarının daha erken bir dönemde başlayabileceğini göstermektedir. NEFRASİN ve hipertonic dekstroz çözeltisi, hastalara gerekli besinsel desteği sağlamanın yanı sıra, biyokimyasal iyileşmeyi ve böbrek fonksiyonlarının daha erken başlamasını kolaylaştırarak, akut böbrek yetmezliğindeki morbiditeyi azaltır.

Parenteral beslenme sırasında, lizin asetattan kaynaklanan asetat iyonlarının, böbrek ve solunum fonksiyonları normal olduğu sürece, net asit-baz dengesini bozmayacağı düşünülmektedir. Klinik gözlemler bu görüşü desteklemektedir.

NEFRASİN içinde bulunan sodyum ve klorür iyonları, klinik anlam taşıyacak miktarda değildir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

İntravenöz olarak verilen amino asitlerin farmakokinetiği, ağız yoluyla alınan amino asitlerinkiyle temel olarak aynıdır. Ancak gıdalardaki proteinlerden gelen amino asitler, sistemik dolaşıma ulaşmadan önce portal venden geçerler.

Emilim:

İntravenöz yoldan uygulanan ilaçların içindeki etkin maddeler uygulamadan hemen sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Dağılım:

İntravenöz olarak uygulanan amino asitler doku absorpsiyonu ile hızla kandan uzaklaştırılır ve yine burada hızla metabolize edilirler (protein sentezi, oksidasyon).

Biyotransformasyon:

İntravenöz olarak uygulanan amino asitler, bağırsaktan emilen amino asitlere benzer bir şekilde ve oranda metabolize olurlar. Protein sentezindeki kullanımlarına ek olarak, artık amino asitler metabolik yakıt olarak da kullanılmaktadır. Amino asitler deamine edilmekte ve amonyum üre döngüsüne girmektedir. Amino asitin karbon atomları derhal piruvat, asetil CoA, asetoasetat veya sitrik asit siklusuna çevrilmektedir.

Eliminasyon:

Amino asitler protein sentezinde kullanıldıklarından alındıkları şekliyle eliminasyona uğramazlar.



Amino asit artıkları ise deamine edilerek NH_4^+ (amonyum)-üre döngüsüne girmekte ve esas olarak idrarla atılmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

NEFRASİN etken maddesi ile gerçekleştirilen herhangi bir *in vitro* ya da *in vivo* karsinogenez, mutajenez ya da fertilité çalışması bulunmamaktadır.

Amino asitler memeli metabolizmasında temel ve yaygın elementler olduğu için herhangi bir veri sunulmamıştır. Bu nedenle, geleneksel hayvan güvenliği testleri uygun değildir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum bisülfid (antioksidan olarak)

Sodyum Hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur. Ancak, birlikte kullanılacak sıvı ve ilaçlar geçimsizlik yönünden değerlendirilmelidir. Çözeltiye karıştırılacak maddelere bağlı geçimsizliğin anlaşılabilmesi için karışımın berrak olmasına dikkat edilmelidir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Aşırı sıcaktan ve donmaktan korunmalıdır. Kullanım öncesine kadar ışıktan koruyunuz. 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda ağzı şeffaf plastik kapaklı metal kapaşonlu lastik tıpalı renksiz cam şişede 500 mL çözelti içeren setli ve setsiz ambalajlardır.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Uygulamayla ilgili ayrıntılar için bölüm 4.2'ye bakınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

OSEL İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Beykoz/İSTANBUL



8. RUHSAT NUMARASI

203/49

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

03.12.2003

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

