

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEPASELAMİN Aminoasit IV İnfüzyon Çözeltisi

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

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

#### Etkin maddeler:

Her 100 mL'lik çözeltide;

Esansiyel amino asitler:

-	L-İzolösin	900 mg
-	L-Lösin	1100 mg
-	Lizin	610 mg (L-Lizin asetat 860 mg olarak)
-	L-Metiyonin	100 mg
-	L-Fenilalanin	100 mg
-	L-Treonin	450 mg
-	L-Triptofan	66 mg
-	L-Valin	840 mg

Esansiyel olmayan amino asitler:

-	L-Alanin	770 mg
-	L-Arjinin	600 mg
-	L-Histidin	240 mg
-	L-Prolin	800 mg
-	L-Serin	500 mg
-	Glisin (Amino asetik asit)	900 mg
-	L-Sistein, HCl.H <sub>2</sub> O	<20 mg

Diğer:

-	Fosforik asit	115 mg
---	---------------	--------

pH: 6,0 – 6,8. Glasiyel asetik asit ile ayarlanmıştır.

Ozmolarite: 785 mOsm/L

Elektrolit Yoğunlukları (mEq/L): Sodyum 10; Klorür < 3; Fosfat (HPO<sub>4</sub>=) 20 (10 mmol P/litre); Asetat: yaklaşık 62 (asetik asit ve lizin asetatı)

**Yardımcı maddeler:**

Sodyum bisüfit.....<100 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

**3.FARMASÖTİK FORM**

İntravenöz infüzyon için çözelti.

**4. KLİNİK ÖZELLİKLER****4.1 Terapötik endikasyonlar**

HEPASELAMİN, siroz ya da hepatite bağlı hepatik ensefalopati tedavisinde endikedir.

HEPASELAMİN, parenteral beslenmeye gereksinimi olan ve karaciğer komasında kontrendike olan genel amaçlı amino asit infüzyonlarını tolere edemeyen bu karaciğer hastalıklarında gerekli besinsel desteği sağlamak amacıyla kullanılır.

**4.2 Pozoloji ve uygulama şekli****Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:**

Karaciğer hastalarında nütrisyonel tedavinin amacı, hepatik ensefalopatiyi ağırlaştırmadan, protein sentezini sağlamak için yeterli miktarda amino asit ve kalori vermek esasına dayanır.

HEPASELAMİN'in günlük toplam dozu, hastanın günlük protein gereksinimine ve tedaviye verdiği metabolik ve klinik cevaba göre düzenlenir. Azot dengesinin ve günlük vücut tartısının tayini, bireysel protein gereksiniminin saptanmasında en iyi yöntemdir. Doz ayrıca, hastanın alabileceği sıvı miktarına, glukoz ve azot toleransına ve tedaviye verdiği metabolik ve klinik cevaba göre de ayarlanır.

Önerilen doz günde 80-120 gram amino asidin (12-18 gram azotun) HEPASELAMİN şeklinde verilmesidir. Genel olarak 500 ml HEPASELAMİN çözeltisi, 500 mL % 50 oranında dekstroz çözeltisi, elektrolitler ve vitaminlerle kombine edilerek 8-12 saatlik bir süre içinde uygulanır. Bu şekilde bir uygulama sonucu günde yaklaşık 2-3 litre sıvı verilmiş olur. Sıvı kısıtlanmasına tabi hastalar günde sadece 1-2 litre sıvıyı tolere edebilir. İleri derecede katabolik hastalar nitrojen gereksiniminin daha fazla olmasına rağmen, sıvı alım limitleri, nitrojen ya da glukoz intoleransı nedeniyle daha fazla nitrojen sağlanması mümkün olmayabilir.

Birçok hastada, gerekli kalori ihtiyacının hipertonic dekstroz şeklinde karşılanması sırasında meydana gelebilecek hiperglisemi ve glukozüriyi karşılamak için, dışarıdan ayrıca insülin verilmesi gerekebilir. Rebound hipoglisemiyi önlemek için, hipertonic dekstrozun

kesilmesinden sonra% 5 dekstroz çözeltisi ile devam edilmelidir.

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.

Amino asitlerin optimal düzeyde ütilize edilebilmesi için, özellikle potasyum, magnezyum ve fosfat gibi intraselüler elektrolitlerin yeterli miktarlarda sağlanması gerekir. Optimal metabolik yanıtın alınabilmesi için, günde yaklaşık 60-180 mEq potasyum, 10-30 mEq magnezyum ve 10-40 mmol fosfat uygulanır. Bunun yanı sıra, belli başlı ekstraselüler elektrolitlerden sodyum, kalsiyum ve klorür verilmelidir. Hiperkloremik asidozla diğer metabolik asidozlarda, bikarbonat prekürsörü olarak, sodyum ve potasyumun asetat tuzları kullanılmalıdır. Hastanın günlük elektrolit alımı hesaplanırken, HEPASELAMİN'in elektrolit içeriği dikkate alınmalıdır. Magnezyum ve fosfat dahil, serum elektrolitleri sık sık kontrol edilmelidir.

Amino asitlerle dekstrozun hipertonic karışımları santral venöz yoldan devamlı infüzyon şeklinde verilebilir. Başlangıçta infüzyon hızı yavaş olmalı ve giderek artırılarak saatte 60-125mL'lik doza çıkılmalıdır. Uygulanan doz, günlük planlanan miktarın gerisinde kaldığında, buna yetişmeye çalışılmamalıdır. Hastanın günlük protein gereksinimini karşılamaya yönelik olan uygulama hızı, özellikle ilk günlerde, hastanın glukoz toleransına göre düzenlenmek durumundadır. Kan ve idrarda sık yapılan glukoz tayinlerinin sonuçlarına göre, günlük amino asit ve dekstroz alımı yavaş bir şekilde, gerekli olan maksimum düzeye yükseltilir.

HEPASELAMİN, periferik ven yoluyla tek başına ya da parenteral karbonhidrat kalorileriyle birlikte uygulanırsa periferik ven kullanımına uygun izotonik ya da hafifçe hipertonic çözeltiler elde etmek için, steril enjeksiyonluk su ya da % 5-10'luk dekstroz çözeltileriyle sulandırılabilir. Periferik ven kullanımını sırasında hastanın yeterli kalori almasına dikkat edilmelidir. Pediyatrik hastalarda periferik venlerden uygulanacak çözeltilerin ozmolaritesi, normal serum ozmolaritesinin iki katı olan 718 mOsmol/L'den fazla olmamalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

Amino asitlerle dekstrozun hipertonic karışımları, ucu vena cava superior'de bulunan bir santral ven kateteri aracılığıyla güvenilir bir biçimde, devamlı infüzyon şeklinde verilebilir. HEPASELAMİN, santral ven yolunun endike olmadığı ve yeterli miktarda kaloriyi sindirim sisteminden alabilen hastalarda, periferik ven yoluyla tek başına ya da parenteral

karbonhidrat kalorileriyle birlikte uygulanabilir.

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

### **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, total azot alımı göz önünde bulundurulmadan amino asit infüzyonu yapılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4: Özel kullanım uyanları ve önlemleri).

#### **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. Ancak HEPASELAMİN genel amaçlı diğer enjektabl amino asit çözeltileriyle karşılaştırıldığında dallanmış zincirli amino asitleri (izolösin, lösin, valin) yüksek konsantrasyonda, metiyonin ve aromatik amino asitleri (fenilalanin, triptofan) ise düşük konsantrasyonda içerdiğinden parenteral beslenmeye gereksinimi olan ve karaciğer komasında kontrendike olan genel amaçlı amino asit infüzyonlarını tolere edemeyen karaciğer hastalıklarında gerekli besinsel desteği sağlamak amacıyla özellikle formüle edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.1 Terapötik endikasyonlar ve Bölüm 5.1: Farmakodinamik özellikler)

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda HEPASELAMİN kullanımı, herhangi bir amino asit çözeltisinin pediyatrik yaş grubunda kullanımında dikkat edilmesi gereken konulara dikkat edilerek yapılmalıdır. Uygulanacak miktar vücut ağırlığına göre belirlenmelidir. Uygun miktarlarda kaloriyle birlikte günde kilo başına 2 ila 3 gram amino asit verilmesiyle genellikle protein gereksinimi karşılanır ve pozitif azot bilançosu teşvik edilir. Periferik venlerden uygulanacak çözeltilerin ozmolaritesi, normal serum ozmolaritesinin iki katı olan 718 mOsmol/L'den fazla olmamalıdır.

Bu tıbbi ürün fenilalanin ihtiva etmektedir. Fenilketonürisi olan kişilere zararlı olabilir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

HEPASELAMİN'in etken maddeleri kullanılarak gerçekleştirilen klinik çalışmalarda yaşlı hastalarda yanıtın gençlerden farklı olup olmadığı belirlemeye yetecek sayıda 65'inden yaşlı hasta yer almamıştır. Bildirilen diğer klinik deneyimlere göre yaşlı hastalarda yanıt gençlerden farklılık göstermemiştir. Yaşlı hastalarda daha genç olanlara göre karaciğer,

böbrek ya da kardiyak işlevler daha düşük ve birlikte başka hastalık ve ilaç kullanımı daha sık olduğundan genel olarak doz seçimi dikkatle yapılarak, dozun en düşük düzeyden başlatılması önerilir.

Bu ilaç büyük oranda böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek işlevlerinin bozulması durumunda ilaca bağlı toksik etki riski artar. Yaşlı hastalarda daha genç olanlara göre böbrek işlevleri daha düşük olduğundan dozun belirlenmesinde dikkatli olunmalıdır; tedavi sırasında böbrek işlevlerinin izlenmesi yararlı olabilir.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

- Anüri
- Doğuştan amino asit metabolizması bozukluklarında [Özellikle Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı (Maple Syrup Urine Disease) ve isovalerik asidemi gibi dallanmış zincirli amino asit metabolik bozuklukların]
- Çözeltilerdeki amino asitlerden bir ya da daha fazlasına aşın duyarlılığı olanlar

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

**DİKKAT:** Bu ürün 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 alüminyumu 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.

Parenteral 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. Tedavinin izlenmesi sırasında sık laboratuvar tetkikleri ve klinik değerlendirilmeler yapılmalıdır. Laboratuvar tetkiklerinde, kan şekeri düzeyi, serum proteinleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolit

düzeyleyici, hemogram, karbondioksit düzeyi, serum ozonlariyesi, kan költürleri ve kandaki amonyak düzeyi yer almalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ya da mide bağırsak kanaması durumlarında amino asit uygulanması, yükselmiş olan kan üre azotunu daha da yükseltebilir. Herhangi bir nedene bağlı azotemisi olan hastalara, total azot alımı göz önünde bulundurulmadan amino asit infüzyonu yapılmamalıdır.

Damar yolu ile uygulanan çözeltilerle tedaviler sırasında, hastada sıvı ya da 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.

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.

İleri derecede hipertonic çözeltiler, santral bir vena ve tercihen üst vena cava'ya yerleştirilmiş intravenöz bir kateterle verilmelidir.

Diyabetik ya da pre-diyabetik hastalara hipertonic dekstrozu verilirken özel dikkat gerekir. Bu hastalarda ağır hiperglisemiyi önlemek için insülin uygulanmalıdır.

Periferik venden uygulamada, HEPASELAMİN uygun oranda sulandırılmalı ve yeterli miktarda kalori ile birlikte verilmelidir. Damar iğnesinin ucu, ven lümenine uygun bir şekilde yerleştirilmiş olmalıdır. İğnenin girildiği damar, infiltrasyon yönünden sık kontrol edilmeli, venöz tromboz ya da flebit gelişimi görülürse uygun lokal tedavi yapılmalı ve damar değiştirilmelidir.

Özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda, dolaşımın aşırı yüklenmemesine dikkat edilmelidir.

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

HEPASELAMİN infüzyonu, prognozu iyi olmayan ve genellikle tedaviye cevap vermeyen fulminan hepatitli hastaların klinik seyrine etki göstermeyebilir. Fulminan hepatitteki

patolojik plazma amino asit profilinin, kronik hepatitinkinden farklı olduğu gösterilmiştir.

Uzun süreli nazogastrik aspirasyon, kusma diyare ve gastro-intestinal fistül drenajı sonucu gelişebilecek aşın elektrolit kayıpları ek elektrolitlerle karşılanmalıdır.

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

Metabolik asidozun önlenmesi ve tedavisinde, elektrolit katkı çözeltilerindeki bir bölüm katyonların asetat tuzu şeklinde bulunmasına dikkat edilmeli, hiperkloremik asidozun önlenmesi için de, infüzyon çözeltisindeki toplam klor miktarını en alt düzeyde tutmalıdır. HEPASELAMİN, litrede 3 miliekivalandan az klorür içerir.

HEPASELAMİN litresinde 10 milimol fosfat içerir. Özellikle hipofosfatemili hastalar, ek fosfata gereksinim gösterirler. Hipokalserniyi önlemek için, fosfatla birlikte kalsiyum da verilmelidir. Uygulanan miktarların yeterliliğini saptamak için belirli aralıklarla serum elektrolitlerine bakılmalıdır.

Enjektabl 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.

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 olan, çatlakları bulunmayan 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 vene 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. 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 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.

Bu tıbbi ürün sodyum bisülfid içerir; bu sebeple kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

- Nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları (Vücudun bazı bölgelerinde veya tümünde kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık, yanma hissi; Solunum sıkıntısı, hırıltılı solunum, göğüste ağrı; Vücutta aşırı sıcaklık ya da soğukluk hissi; Ellerde, ayaklarda, dudaklarda, yüzde veya tüm vücutta şişme; Baş dönmesi, bayılma hissi).

#### **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.

#### **Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar 1 doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

HEPASELAMİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

HEPASELAMİN 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 HEPASELAMİN 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).

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: BUN yükselmesi, dilüsyonel hiponatremi, asteriks (istemsiz kas seyirmesi)'de kötüleşme.

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Ödem, ateş yükselmesi\*, enjeksiyon yerinde enfeksiyon\*, enjeksiyon bölgesinden genişleyen venöz tromboz ve flebit\*, çözeltinin damar dışına sızması\*, hipervolemi\*.

#### **Araştırmalar**

Bilinmiyor: Kilo artışı.

\*Çözeltinin uygulama tekniğine bağlı yan etkiler

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

Fosfor eksikliği doku oksijenasyonunun bozulmasına ve hemolitik anemiye yol açabilir. Kalsiyuma göre fazla fosfor verilmesi, hipokalsemiye bağlı olarak tetani, kramp ve kas eksitabilitesinin artışına yol açar.

Yan etkiler geliştiğinde infüzyon hemen kesilmeli, hasta yeniden değerlendirilmeli, uygun tedavi önlemleri alınmalı ve gerekli görüldüğünde incelenmesi 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 bildirmeleri 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**

Parenteral sıvı tedavisi sırasında hastada aşın sıvı ya da solüt yüklenmesi olursa, hastanın durumu yeniden değerlendirerek uygun tedavi yapılmalıdır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

**Farmakoterapötik Grubu:** Parenteral Beslenme Çözeltileri

**ATC kodu:** 805BA01

HEPASELAMİN, esansiyel ve esansiyel olmayan kristalize amino asitleri içeren bir çözüldür. Genel amaçlı diğer enjektabl amino asit çözeltileriyle karşılaştırıldığında, dallanmış zincirli amino asitleri (izolösin, lösin, valin) yüksek konsantrasyonda ve metiyonin ve aromatik amino asitleri (fenilalanin, triptofan) düşük konsantrasyonda içerir. Bu amino asit bileşimi, karaciğer hastalığı ve hepatik ensefalopati gösteren hastaların beslenme ve tedavisinde iyi tolere edilebilecek bir azot kaynağı sağlamak amacıyla özel olarak düzenlenmiştir.

Karaciğer ensefalopatisinin kesin etiopatolojisi bilinmemekte, çok etkenli nedenlere dayandığı kabul edilmektedir. HEPASELAMİN formülasyonunun temeli, karaciğer hastalarının plazma amino asit değerlerinde gözlenen dengesizliklere ve bu patolojik amino asit profillerinin nedensel olarak, karaciğer ensefalopatisinin oluşmasıyla ilişkili olduğu varsayımına dayanmaktadır.

Hepatik ensefalopatili hastalar üzerinde yapılan klinik araştırmalar, bu hastalarda, dallanmış zincirli amino asit miktarlarının azalması ve aromatik amino asit ve metiyonin değerlerinin yükselmesiyle karakterize olan patolojik plazma amino asit profillerinin, HEPASELAMİN infüzyonlarından sonra normalleştiğini göstermiştir. Bu amino asit değerleri normalleşmeye başladıktan sonra, genellikle, hastaların mental durumu ve elektroensefalografik bulgular da düzeltilmektedir. İncelenen hastaların büyük bir çoğunluğunda bu iyileşmenin sağlandığı gözlenmiştir. Karakteristik olarak proteine tahammül edemeyen bu hastalara HEPASELAMİN ile önemli miktarlarda protein eşdeğerleri verildiğinde, azot dengesi düzelmekte, mortalite azalmaktadır.

Enerji kaynağı olarak kullanılacak hipertonic dekstroz çözeltilerinin yanı sıra, elektrolitler, vitamin ve minerallerle desteklenerek uygulanan HEPASELAMİN, karaciğer hastalarında, esansiyel yağ asitleri dışında, total parenteral beslenmenin tüm gereksinmelerini karşılar.

Fosfat, belli başlı intraselüler anyonlardan biridir. Bütün organ ve dokulardaki önemli metabolik ve enzimatik olaylarda yer alır, madde metabolizmasında gerekli enerjiyi sağlar, kalsiyum konsantrasyonunu düzenler, asit-baz dengesinde tampon etkisi sağlar ve hidrojen iyonlarının böbreklerden atılmasında görev alır.

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

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

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Amino asitlerin metabolizması fizyolojik olaylar dahilinde gerçekleşir.

#### 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).

Sodyumun dağılımı dokuları göre değişir: kas, karaciğer, böbrek, kıkırdak ve deride hızlı, eritrosit ve nöronlarda yavaş, kemikte ise çok yavaştır.

Klorürün vücuttaki düzeyleri, sodyumun konsantrasyon değişiklikleri ile yakından ilişkilidir. Klorür, normalde kemik dokuda düşük miktarlarda ve bağ dokusunun bazı bileşenlerinde, örneğin kolajen dokuda yüksek miktarlarda bulunur. Bunun yanında eritrosit ve gastrik mukozada da yüksek konsantrasyonda bulunur.

Fosfat, hemen hemen tüm organ ve dokularda gerçekleşen önemli metabolik ve enzimatik reaksiyonlarda yer aldığından parenteral beslenme amacıyla intravenöz olarak uygulandığında kandan süratle hücrelere geçer.

Organizmaya sodyum tuzu şeklinde infüzyon yoluyla verilen asetat, bir hidrojen iyonu olarak, tüketilen her asetat iyonu yerine bir bikarbonat iyonu sağlar ve hızla karbondioksit ve suya metabolize olur.

### Biyotransformasyon:

İntravenöz olarak uygulanan amino asitler, barsaktan 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.

Elektrolitlerden sodyum, ve klorür herhangi bir biyotransformasyona uğramazlar. Gereksinime göre ya vücut sıvı ve dokularına dağılır ya da elimine edilirler. Fosfat, hemen hemen tüm organ ve dokularda gerçekleşen önemli metabolik ve enzimatik reaksiyonlarda yer alır. Asetat ise bir hidrojen iyonu alarak, tüketilen her asetat iyonu yerine bir bikarbonat iyonu sağlar ve hızla karbondioksit ve suya metabolize olur.

### Eliminasyon:

Amino asitler protein sentezinde kullanıldıklarından alındıkları şekliyle eliminasyona uğramazlar. Amino asit artıkları ise deamine edilerek  $\text{NH}_4^+$  (amonyum) - üre döngüsüne girmekte ve esas olarak idrarla atılmaktadır.

Sodyum esas olarak renal yolla atılır fakat aynı zamanda büyük çoğunluğu renal yolla geri emilir. Az miktarda sodyum ise feçes ve ter ile atılır. Aşırı terleme olmadıkça deri ile itirah önemsizdir.

Sodyum metabolizmasını yakından izleyen klorür iyonu da esas olarak idrarla atılır. Böbreklerden klorür geri emilimi, genellikle sodyumun geri emilimini takip eder. Bunun yanında ter yoluyla da bir miktar atılmaktadır.

Fosfatlar renal yolla atılırlar. Plazma fosfatı glomerüllerden filtre edilir ve %80'den fazlası tübüllerden geri emilir. Fosfatın en önemli komponentlerinden olan ve normal serum düzeyi 0,3-0,45 mg/L kadar olan fosforun ise böbreklerden atılma mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, plazmadaki fosfatın böbreklerden süzöldükten sonra %85-90 oranında tübüllerden geri emildiği ve D vitamininin bu oranı arttırdığı kabul edilir.

Karbondioksit ve suya metabolize olan asetat respiratuvar ve renal olarak atılır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

HEPASELAMİN'in etken maddeleri ile gerçekleştirilen herhangi bir in vitro ya da in vivo karsinogenez, mutajenez ya da fertilité çalışması bulunmamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK BİLGİLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Glasiyal asetik asit (pH ayarı için)

Sodyum bisülfid (antioksidan olarak)

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**

25°C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Aşırı sıcaktan ve donmaktan korunmalıdır.

Kullanım öncesine kadar ve kullanım sırasında da ışıktan korunmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

500 mL'lik vakumlu cam şişelerde, setli veya setsiz.

### **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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSATSAHİBİ**

**Adı** : Osel İlaç San. ve Tic. A.Ş.

**Adres** : Akbaba Mah. Maraş Cad. No:52 Beykoz/İSTANBUL

**Tel** : 0216 320 45 50

**Faks** : 0216 320 45 56

## **8. RUHSAT NUMARASI**

203/51

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

31.12.2003

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**