

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. Denominazione del medicinale

Freamine III

### 2. Composizione qualitativa e quantitativa

100 ml di soluzione contengono:

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

### ECCIPIENTI con effetti noti

Potassio Acetato:	0.294 g	
Sodio bisolfito:		meno di 0.10 g

	mmol/l	mEq/l
Na <sup>+</sup>	10	10
Cl <sup>-</sup>	12	12
K <sup>+</sup>	30	30
Mg <sup>2+</sup>	4	8
Acetati (*)	90	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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. Forma farmaceutica

Soluzione per infusione.

La soluzione è limpida, di colore giallo chiaro.

### 4. Informazioni cliniche

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Freamine III è usato per prevenire le perdite di azoto e per il trattamento del bilancio azotato negativo nei pazienti in cui

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

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

##### Posologia

Freamine III è destinato all'uso endovenoso.

L'inizio e la durata della nutrizione parenterale, nonché il dosaggio (dose e frequenza di somministrazione) dipendono dalle seguenti caratteristiche dei pazienti:

- età, peso, condizione clinica,
- fabbisogno di azoto,
- capacità di metabolizzare i costituenti di Freamine III,
- fabbisogno proteico giornaliero.

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.

### **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.

### **Alimentazione parenterale per vena 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.

L'osmolarità di una specifica soluzione per infusione deve essere tenuta in considerazione quando si considera la somministrazione periferica. Soluzioni per nutrizione parenterale fortemente ipertoniche devono essere somministrate attraverso un catetere venoso centrale con la punta posta in una grande vena centrale.

Ad esempio, per preparare una soluzione di Freamine III al 4,25% in glucosio al 2,25%, trasferire asepticamente 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 42.5 grammi di proteine equivalenti a 100 calorie di carboidrati, con osmolarità pari a circa 569 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 poiché vari studi hanno evidenziato che il glucosio risparmia meglio l'azoto nel paziente stressato.

### **Risparmio di proteine**

Nei pazienti ben nutriti, leggermente catabolici, quali, per esempio, pazienti post-chirurgici che richiedono l'alimentazione parenterale solo per brevi periodi, il risparmio di proteine può essere ottenuto somministrando per via periferica soluzioni di aminoacidi, 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 4,25% trasferendo asepticamente 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 42,5 g di aminoacidi con osmolarità pari a circa 430 mOsm/litro.

Una soluzione quasi isotonica di Freamine III al 3% può essere preparata trasferendo asepticamente 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.

### Popolazioni speciali

#### **Bambini**

Quando impiegata in neonati e bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (in flaconi e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

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 (vedere paragrafo 4.4).

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.

#### Anziani

Il dosaggio deve essere stabilito con cautela, in quanto deve tenere conto di una possibile riduzione della funzionalità cardiaca, renale o epatica, di concomitanti patologie o terapie farmacologiche.

#### Pazienti affetti da insufficienza renale

Somministrare con cautela in quanto la tolleranza all'azoto può essere alterata e può rendersi necessario adeguare il dosaggio. In questi pazienti lo stato idroelettrolitico deve essere attentamente monitorato.

#### Pazienti con alterata funzione epatica

Le soluzioni di aminoacidi devono essere usate con cautela nei pazienti con epatopatia pre-esistente o insufficienza epatica. È necessario un attento monitoraggio al fine di individuare possibili sintomi di iperammoniemia (vedere paragrafo 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anuria
- Encefalopatia o coma epatico
- Anomalie congenite del metabolismo degli aminoacidi
- Aumentate concentrazioni plasmatiche di sodio, potassio, magnesio e fosforo.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### **Avvertenze speciali**

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

#### **Reazioni allergiche/reazioni di ipersensibilità**

Se si manifesta qualunque segno o sintomo di una reazione di ipersensibilità, l'infusione deve essere interrotta immediatamente.

#### **Precipitati nei pazienti trattati con la nutrizione parenterale**

Sono stati osservati precipitati vascolari polmonari in pazienti che ricevono nutrizione parenterale. In alcuni casi si sono verificati esiti fatali.

L'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio. Sono stati osservati precipitati anche in assenza di sale di fosfato nella soluzione. Sono stati inoltre riportati anche precipitazione distale al filtro in linea e formazione di precipitato sospeso. In caso di segni di sofferenza polmonare, l'infusione deve essere interrotta e deve essere avviata una valutazione medica.

Oltre al controllo della soluzione, anche il set di infusione e il catetere devono essere controllati periodicamente per escludere precipitati.

### Rischio di infezione e sepsi

Si possono verificare infezioni e sepsi con l'utilizzo di cateteri endovenosi per somministrare formulazioni parenterali.

Immunosoppressione e altri fattori, come l'iperglicemia, la malnutrizione e/o lo stato di malattia dei pazienti possono predisporre a complicanze infettive.

Può aiutare a riconoscere precocemente le infezioni un attento monitoraggio dei segni e sintomi quali ad esempio febbre, brividi, leucocitosi, iperglicemia e reazioni sulla via di accesso.

### Sindrome da rialimentazione

La rialimentazione di pazienti gravemente malnutriti può causare la sindrome da rialimentazione, caratterizzata dallo spostamento intracellulare di potassio, fosforo e magnesio, con il paziente che diventa anabolico. È possibile inoltre che si sviluppino deficit di tiamina e ritenzione idrica. Tali complicazioni possono essere evitate tramite l'attento monitoraggio dei nutrienti e il lento aumento dell'apporto di nutrienti, ed evitando la sovralimentazione.

### Soluzioni ipertoniche

Le soluzioni nutritive fortemente ipertoniche vanno somministrate tramite un catetere a dimora inserito nella vena cava superiore.

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.

### **Precauzioni d'impiego**

#### Monitoraggio generale

Il monitoraggio deve essere appropriato alla situazione clinica e alla condizione del paziente, e deve comprendere la determinazione di acqua e dell'equilibrio elettrolitico, la glicemia, la protidemia, l'emocromo, il potere di combinazione della CO<sub>2</sub>, l'ammoniemia, l'emocultura, l'osmolarità sierica, l'equilibrio acido / base, la valutazione della funzionalità epatica e renale

#### Effetti metabolici

Si possono verificare delle complicazioni metaboliche, se l'apporto di nutrienti non è adatto alle esigenze del paziente, o se la capacità metabolica di ogni determinato componente alimentare non viene valutata con precisione. 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.

È 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.

#### Effetti epatici

I pazienti sottoposti a nutrizione parenterale possono avere complicazioni epatiche (tra cui colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi, che possono portare ad insufficienza epatica, così come colecistite e colelitiasi) e devono essere monitorati di conseguenza. Si ritiene che l'eziologia di questi disturbi sia multifattoriale e possa variare da paziente a paziente. I pazienti che presentano parametri di laboratorio anomali o altri segni di disturbi epatobiliari devono essere valutati, al fine di individuare possibili cause e fattori contribuenti, e di adottare possibili interventi terapeutici e profilattici.

Nei pazienti trattati con soluzioni di aminoacidi, si possono verificare un aumento dei livelli di ammoniaca nel sangue e iperammoniemia. In alcuni pazienti ciò può indicare la presenza di una malattia congenita del metabolismo degli aminoacidi (vedere paragrafo 4.3) o insufficienza epatica.

L'ammoniaca nel sangue deve essere misurata frequentemente nei neonati e nei bambini fino ad almeno 2 anni di età per rilevare iperammoniemia. Potenziali sintomi (per esempio letargia, irritabilità, scarsa alimentazione, iperventilazione, e convulsioni), che possono portare a complicazioni, tra cui ritardo dello sviluppo e ritardo mentale possono essere difficili da identificare in questa fascia di età.

Questa reazione appare correlata con 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 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.

#### Rischio di embolia gassosa

Non collegare in serie i contenitori per evitare embolia gassosa, a causa di possibile aria residua contenuta nel contenitore primario.

#### Ulteriori precauzioni

L'esposizione alla luce delle soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può avere effetti avversi sull'esito clinico nei neonati, a causa della generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegato in neonati e bambini di età inferiore a 2 anni, Freamine III deve essere protetto dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

Prima di iniziare l'infusione, si deve correggere ogni alterazione grave degli elettroliti e della volemia, così come ogni situazione di sovraccarico grave di liquidi, e gravi disturbi metabolici.

Usare con cautela nei pazienti con edema polmonare o insufficienza cardiaca. La volemia deve essere attentamente monitorata.

#### Inserimento del catetere venoso centrale

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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Freamine III contiene bisolfito di sodio.

Raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

Freamine III contiene 115 mg di sodio per flacone da 500 ml che corrisponde al 6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione. A causa del suo contenuto di potassio, Freamine III deve essere somministrato con cautela nei pazienti trattati con agenti o prodotti che possono causare ipercaliemia o aumentare il rischio di ipercaliemia, quali i diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene), ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o gli immunosoppressori tacrolimus e ciclosporina.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono disponibili dati clinici per il rischio in gravidanza e durante l'allattamento con latte materno.

La somministrazione di Freamine III durante la gravidanza e l'allattamento con latte materno deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera il rischio per il feto o il bambino.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non è noto se Freamine III altera la capacità di guidare o di usare altri macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate nell'esperienza post-marketing, e sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi, e successivamente secondo i termini preferiti in ordine di gravità, ove possibile.

Classificazione MedDRA per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Vampate di calore	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritemi	Non nota

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di somministrazione inappropriata (overdose, e / o velocità di infusione superiore a quella consigliata), possono verificarsi ipervolemia, disturbi elettrolitici, acidosi e aumento dell'azotemia. In tali situazioni, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e se necessario va instaurata un trattamento di supporto.

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 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, considerate 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.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono includere adeguate misure correttive.

## 5. Proprietà farmacologiche

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: soluzione di aminoacidi per la nutrizione parenterale  
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 cloridrato 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).

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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 e fecale 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.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La dose letale 50 (DL50) 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.

## **6. Informazioni farmaceutiche**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

- Gli additivi possono essere incompatibili.
- Concentrazioni maggiori vanno aggiunte con cautela e con adeguata miscelazione (evitando stratificazioni). Quote addizionali di calcio e di fosfato possono essere aggiunte a flaconi alterni.
- L'aggiunta eccessiva di calcio e fosfato aumenta il rischio della formazione di precipitati di fosfato di calcio (vedere paragrafo 4.4).

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi

Quando impiegata in neonati e bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nei flaconi e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

### **6.4 Precauzioni particolari 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 contenuto 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 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Quando impiegato in neonati e bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione. L'esposizione di Freamine III alla luce ambientale, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall'esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.3).

Confermare l'integrità del contenitore. Usare solo se il contenitore non è danneggiato e se la soluzione è limpida ed incolore o leggermente gialla.

Ispezionare visivamente il flacone per controllare che non presenti incrinature.

Se si aggiungono delle sostanze all'interno del contenitore, è necessario:

- Osservare le condizioni asettiche.
- Garantire la stabilità e la compatibilità degli additivi.
- Preparare il sito di iniezione del contenitore.
- Pungere il sito di iniezione ed iniettare gli additivi con un ago da iniezione o un dispositivo per la ricostituzione.
- Miscelare accuratamente il contenuto del contenitore e gli additivi.
- Controllare la soluzione finale per rilevare eventuali alterazioni di colore e particelle.
- Controllare il contenitore per eventuali perdite.
- Assicurarsi che vengano rispettati i requisiti di conservazione degli additivi.
- La somministrazione dell'infusione è destinata ad uso singolo.
- Non ricollegare alcun contenitore parzialmente utilizzato.
- Non collegare i contenitori in serie.

Durante la somministrazione ricontrollare il flacone almeno una volta ogni ora.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.  
Via Del Serafico 89  
00142 Roma

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

022748089 "8,5% soluzione per infusione" flacone da 250 ml  
022748038 "8,5% soluzione per infusione" flacone da 500 ml  
022748091 "8,5% soluzione per infusione" flacone da 1000 ml  
022748103 "8,5% soluzione per infusione" 10 flaconi da 500 ml

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

Data di prima autorizzazione:  
FREAMINE III - flacone da 250 ml: 28/02/1990

FREAMINE III - flacone da 500 ml: 30/06/1973  
FREAMINE III - flacone da 1000 ml: 28/02/1990  
FREAMINE III -10 Flaconi da 500 ml :15/04/2005

Data di ultimo rinnovo:

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 REVISIONE DEL TESTO**

**Gennaio 2020**