

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

TPH Soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALI/QUANTITATIVA

1000 ml di soluzione contengono:

Principi Attivi

Aminoacidi essenziali  
essenziali

L-Fenilalanina	g	2,9
L-Isoleucina	g	4,9
L-Leucina	g	8,4
L-Lisina (*)	g	4,9
L-Metionina	g	2,0
L-Treonina	g	2,5
		1,9
L-Triptofano	g	1,2
		3,0
L-Valina	g	4,7
L-Istidina	g	2,9
L-Cisteina·HCl·H <sub>2</sub> O	g	0,2
Taurina	g	0,15
L-Tirosina (**)	g	1,4

Aminoacidi non

L-Alanina	g	3,2
L-Arginina	g	7,3
L-Prolina	g	4,1
L-Serina	g	2,3
Glicina	g	2,2
Acido L-Aspartico	g	
Acido glutammico	g	

### Eccipienti

Sodio metabisolfito espresso come SO<sub>2</sub> < g 1,0

Acqua per preparazioni iniettabili: q.b. a 1000 ml

pH 5-7 con Acido Acetico F.U.

(\*) Aggiunta come Lisina acetato 6,9 g/l. 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.

(\*\*) Come L-Tirosina g 0,4 e N-acetil-Tirosina g 1,2

Concentrazione di elettroliti (mEq/l)

Sodio	5	
Acetati (da ac. acetico e lisina acetato)		55
Cloruri	< 3	
Aminoacidi totali (g/l)	60	
Azoto totale (g/l)		9,30

Equivalente proteico (g/l)	58
Osmolarità calcolata (mOsm/l)	525

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

TPH è una soluzione per infusione acquosa al 6% ipertonica, sterile ed esente da endotossine batteriche, di aminoacidi cristallini.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

TPH, soluzione per infusione al 6%, è indicata per il supporto nutrizionale dei neonati (compresi quelli con basso peso alla nascita) e nei bambini piccoli che richiedono la NPT per infusione centrale o periferica. La nutrizione parenterale con TPH previene le perdite di peso e di azoto e tratta il bilancio azotato negativo nei neonati e nei bambini piccoli dove:

- 1) Il tratto alimentare per via orale, per gastrostomia, o per digiunostomia, non può o non deve essere usato, o un'adeguata assunzione proteica non è fattibile tramite queste vie;
- 2) l'assorbimento gastrointestinale delle proteine è impedito;
- 3) il fabbisogno proteico è sostanzialmente aumentato come nel caso di ustioni estese.

Il dosaggio, la via di somministrazione, e la contemporanea infusione di calorie non proteiche dipendono da vari fattori, quali lo stato nutrizionale metabolico del paziente, la prevista durata del supporto nutrizionale parenterale, e la tolleranza venosa. Consultare il capitolo "Dose, modo e tempo di somministrazione" per ulteriori informazioni.

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

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

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

Nei pazienti moderatamente catabolici o con moderata deplezione, nei quali non è indicata la somministrazione per via venosa centrale, soluzioni diluite di aminoacidi miscelate a soluzioni di glucosio al 5-10% vanno infuse nelle vene periferiche, unitamente ad eventuali somministrazioni supplementari di emulsioni di lipidi.

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

##### Dosaggio e tempo d'infusione

##### **Posologia**

L'inizio, la durata ed il dosaggio (dose e velocità di somministrazione) della nutrizione parenterale dipende dalle seguenti caratteristiche del paziente:

- età, peso e condizioni cliniche,
- fabbisogno di azoto,
- capacità di metabolizzare i componenti di TPH,
- aggiunta nutrizionale che può essere fornita per via parenterale/enterale.

La velocità del flusso deve essere adattata a seconda del dosaggio, delle caratteristiche della soluzione da infondere, del volume totale nelle 24 ore e dalla durata dell'infusione.

La velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora.

L'obiettivo del trattamento nutrizionale dei neonati e dei bambini piccoli è fornire un sufficiente supporto aminoacidico e calorico per la sintesi proteica e per la crescita.

La dose giornaliera totale della soluzione per infusione dipende dal fabbisogno proteico giornaliero e dalla risposta clinica e metabolica del paziente. La determinazione del bilancio azotato ed il controllo accurato giornaliero del peso corporeo e del bilancio dei liquidi sono metodi di elezione per stabilire il fabbisogno individuale di proteine.

Nella letteratura, si raccomandano nei neonati da 2 a 4 g di proteine per Kg di peso corporeo al giorno (2,0-4,0 g/kg/die) per neonati e bambini fino a 10 kg.

Per i bambini di peso superiore a 10 Kg, la dose di aminoacidi comprende i 20-25 g/die per i primi 10 Kg di peso corporeo, più 1,0-1,25 g/die per ogni Kg di peso corporeo in più dei 10 Kg. Normalmente, TPH viene miscelata con soluzioni ipertoniche di glucosio, integrato da elettroliti e vitamine, e somministrato continuamente nell'arco delle 24 ore. L'assunzione liquida giornaliera totale deve essere adatta all'età e alla corporatura del paziente. Dosi giornaliere di circa 125 ml/kg di peso corporeo sono appropriate per la maggior parte dei neonati sottoposti a NTP. Sebbene il fabbisogno di azoto possa essere maggiore nei pazienti gravemente ipercatabolici o depleti, la fornitura di ulteriore azoto può non essere possibile a causa dei limiti di assunzione dei liquidi, dell'azoto, o per intolleranza al glucosio.

La cisteina è considerata un aminoacido essenziale nei neonati e nei bambini piccoli. E' quindi raccomandabile aggiungere cisteina cloridrato alla soluzione per NTP: 1,0 mmole di L-cisteina cloridrato monoidrato/Kg/die.

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

Quando le soluzioni di glucosio ipertonico vengono interrotte improvvisamente, per prevenire l'ipoglicemia bisogna somministrare una soluzione contenente glucosio al 5%.

Per un'utilizzazione ottimale degli aminoacidi, è necessario fornire sufficienti elettroliti intracellulari, principalmente potassio, magnesio e fosfato.

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 in TPH va tenuto presente quando si calcola l'apporto elettrolitico giornaliero. Gli elettroliti del siero, compresi magnesio e fosforo, vanno controllati spesso.

Se il paziente viene nutrito prevalentemente per via parenterale, dovrà ricevere anche vitamine, specie vitamine solubili in acqua nonché oligoelementi. Via di somministrazione

TPH è da utilizzare solo per via endovenosa .

TPH non è indicato per il ripristino di fluido o di volume.

Da somministrare per fleboclisi nelle vene centrali se associata a soluzioni ipertoniche di glucosio o nelle vene periferiche associata a soluzioni di glucosio al 5-10%.

Soluzioni per nutrizione parenterale fortemente ipertoniche (>900 mOsm/L) devono essere somministrate attraverso un catetere venoso centrale con la punta situata in una larga vena centrale.

Se ritenuto appropriato dal personale sanitario, la soluzione per nutrizione parenterale può essere somministrata in vena periferica in pazienti di tutte le età se l'osmolarità della formulazione è  $\leq 900$  mOsm/L.

#### Alimentazione per via venosa centrale

Le miscele di aminoacidi e glucosio ipertonico possono essere somministrate con sicurezza solo mediante infusione continua tramite catetere venoso centrale inserito nella vena cava.

La velocità d'infusione iniziale deve essere lenta, e gradualmente aumentata ai 60-125 ml raccomandati per Kg di peso corporeo al giorno. Se la velocità di 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.

### **Alimentazione parenterale periferica**

Nei pazienti in cui la via venosa centrale non è indicata e che possono consumare parte o tutte le calorie richieste per via enterale, TPH può essere somministrato in una vena periferica con o senza calorie da carboidrati. Si possono anche usare miscele di TPH o con soluzione di glucosio al 5% o al 10% per preparare soluzioni leggermente ipertoniche per infusione periferica; si possono somministrare calorie per via periferica tramite anche emulsioni di lipidi. E' essenziale che l'infusione periferica di aminoacidi sia accompagnata da un'adeguata assunzione calorica.

Le soluzioni parenterali, specie in caso di miscele estemporanee, vanno ispezionate prima dell'uso per rilevare visivamente particelle o alterazioni del colore, quando la soluzione ed il contenitore lo permettano.

### **4.3 Controindicazioni**

THP soluzione per infusione al 6% è controindicata nei pazienti con ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti, con anuria, coma epatico, anomalie congenite del metabolismo degli aminoacidi quali la malattia dell'urina sciropposa e la acidemia isovalerica, oppure nelle ipersensibilità ad uno o più aminoacidi presenti nella soluzione.

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

#### **Reazioni Allergiche/Reazioni di ipersensibilizzazione**

Sono state riportate reazioni anafilattiche/anafilattoidi ed altre reazioni infusionali di ipersensibilizzazione con soluzioni di aminoacidi somministrate come componenti della nutrizione parenterale (Vedere paragrafo 4.8). L'infusione deve essere immediatamente fermata in caso di comparsa di qualsiasi segno o sintomo di reazione.

La soluzione può dar luogo a reazioni di tipo allergico nei soggetti suscettibili, particolarmente in quelli con una storia pregressa di asma.

#### **Precipitati in pazienti in nutrizione parenterale**

Precipitati vascolari polmonari sono stati riportati in pazienti in nutrizione parenterale. In alcuni casi ci sono stati esiti fatali. Una eccessiva aggiunta di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio. Precipitati sono stati riportati anche in assenza di sali di fosfato in soluzione. Sono stati riportati anche casi di precipitazione a livello della filtrazione distale e sospetta formazione di precipitato in vivo.

In caso di insufficienza polmonare, l'infusione deve essere fermata e deve essere iniziata una valutazione medica.

Oltre all'ispezione della soluzione devono essere controllati periodicamente anche il set di infusione ed il catetere per la formazione di precipitati.

#### Complicanze infettive

L'infezione e la sepsi sono complicazioni che si possono verificare con l'utilizzo di cateteri venosi in pazienti che ricevono la nutrizione parenterale, soprattutto in caso di scarsa manutenzione dei cateteri o per soluzioni contaminate.

Immunosoppressione ed altri fattori tipo iperglicemia, malnutrizione e/o loro malattie preesistenti possono predisporre i pazienti a complicanze infettive.

L'attento monitoraggio dei sintomi e dei risultati dei test di laboratorio in caso di febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche con il dispositivo di accesso e iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni.

Il verificarsi di complicazioni settiche può essere ridotta facendo maggior attenzione nel posizionamento e mantenimento del catetere e nella preparazione della formulazione nutrizionale durante l'utilizzo di tecniche asettiche.

#### Sindrome da rialimentazione in pazienti in nutrizione parenterale

Rialimentare pazienti gravemente malnutriti può portare alla sindrome da rialimentazione che è caratterizzata dallo spostamento di potassio, fosforo e magnesio intracellulare in quanto il paziente diventa anabolico. Possono svilupparsi carenza da tiamina e ritenzione di fluidi. Un attento monitoraggio ed un lento incremento di nutrienti evitano la sovralimentazione e possono prevenire queste complicazioni.

#### Soluzioni Ipertoniche

L'infusione di soluzioni ipertoniche può causare irritazione delle vene, danni alle vene e trombosi quando somministrate in vene periferiche (vedere paragrafo 4.8).

#### Controlli generali

Il controllo dovrebbe essere adattato alla situazione ed alla condizione clinica del paziente e deve includere il dosaggio dell'equilibrio dell'acqua con gli elettroliti, l'osmolarità del siero, l'equilibrio acido/base, i livelli di glucosio nel sangue, i livelli di ammoniaca nel sangue e la funzionalità epatica e renale.

### Effetti metabolici

Si possono manifestare complicazioni metaboliche se l'apporto nutriente non è adatto alle necessità del paziente o se non è stata accuratamente valutata la capacità metabolica di un componente dietetico somministrato. Possono verificarsi effetti metabolici avversi dalla somministrazione inadeguata o eccessiva di nutrienti o dalla somministrazione di una soluzione con composizione inappropriata per un paziente con particolari necessità

### Funzione epatica

Pazienti in nutrizione parenterale possono manifestare complicazioni epatiche (inclusi colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi, che possono portare ad insufficienza epatica, come pure colecistite e colelitiasi) e devono quindi essere controllati di conseguenza. L'eziologia di questi disordini si pensa che sia dovuta a più fattori e che possa differire a seconda dei pazienti.

I pazienti che sviluppano parametri di laboratorio anormali o altri sintomi di scompensi epatobiliari devono essere valutati prima da un epatologo in modo che possa identificare i possibili fattori che li causano o ai quali contribuiscono e se necessario prescrivere una terapia o una profilassi idonea.

Soluzioni con amminoacidi devono essere utilizzate con cautela in pazienti con con malattie epatiche preesistenti o con insufficienza renale.

I parametri di funzionalità epatica devono essere attentamente controllati in questi pazienti che devono anche essere controllati per possibili sintomi di iperammoniemia.

Un aumento dei livelli di ammoniaca nel sangue ed iperammoniemia può svilupparsi in pazienti che ricevono soluzioni di amminoacidi. In alcuni pazienti ciò può indicare la presenza di un disordine congenito del metabolismo amminoacidico (vedere paragrafo 4.3) o insufficienza epatica.

L'ammoniaca nel sangue deve essere misurata di frequente nei neonati e nei bambini almeno fino a 2 anni per individuare iperammoniemia.

Sintomi potenziali (es. letargia, irritabilità, scarsa alimentazione, iperventilazione, brividi e convulsioni) che possono portare a complicazioni incluso il ritardo nello sviluppo e la disabilità mentale possono essere di difficile identificazione in questo gruppo di età. A seconda della misura e dell'eziologia, l'iperammoniemia può richiedere un intervento immediato .

### Effetti renali

Un valore elevato di azotemia è stato riportato in pazienti in terapia con soluzioni contenenti amminoacidi, in particolare può verificarsi in pazienti con di insufficienza renale.

Utilizzare con cautela in pazienti con insufficienza renale (per es. uremia). La tolleranza all'azoto può essere alterata ed il dosaggio potrebbe aver bisogno di essere modificato. Lo stato dei fluidi e degli elettroliti deve essere attentamente controllato in questi pazienti.

#### Precauzioni aggiuntive

- Sono state riportate reazioni nel sito di iniezione con l'utilizzo della nutrizione parenterale. Queste includono tromboflebite nel sito di infusione ed irritazione venosa come anche gravi reazioni (ad es., necrosi e ulcere vesciche) quando associate allo stravasamento. Vedere paragrafo 4.8. I pazienti devono essere controllati di conseguenza.
- Gravi squilibri di acqua e di elettroliti, gravi stati di sovraccarico di fluidi e gravi squilibri metabolici devono essere corretti prima di iniziare l'infusione.
- Utilizzare con cautela in pazienti con edema polmonare o con insufficienza cardiaca. Lo stato dei fluidi deve essere attentamente controllato.
- Non collegare in serie i contenitori in modo da evitare embolia gassosa a causa del possibile residuo di aria presente nel contenitore primario.

L'uso sicuro ed efficace della nutrizione parenterale richiede una conoscenza approfondita dei problemi nutritivi, come pure un'esperienza clinica delle complicazioni che possono verificarsi.

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

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

La somministrazione di aminoacidi in presenza di una funzione renale danneggiata o di emorragia gastrointestinale può aumentare un già elevato azoto ureico ematico. I pazienti con azotemia di qualsiasi natura non vanno infusi con aminoacidi senza controllo dell'assunzione totale di azoto.

La somministrazione endovenosa di queste soluzioni può causare sovraccarico di liquidi e/o soluti con conseguente diluizione delle concentrazioni degli elettroliti sierici, iperidratazione, stati congestionati ed edema polmonare. Il rischio degli stati diluzionali è inversamente proporzionale alla concentrazione del soluto nella soluzione infusa. Il rischio di sovraccarico di soluti con conseguente stato congestionale con edema periferico e polmonare è direttamente proporzionale alla concentrazione della soluzione. La somministrazione di aminoacidi ad un paziente con insufficienza epatica può comportare squilibri degli aminoacidi plasmatici,

iperammoniemia, azotemia pre-renale, torpore e coma. L'iperammoniemia è di particolare importanza nei neonati poiché il suo verificarsi per difetti metabolici genetici è a volte associato, sebbene non necessariamente in una relazione causale, al ritardo mentale.

Questa reazione sembra essere dose-dipendente e si verifica più facilmente durante una terapia prolungata. È essenziale che l'ammoniaca ematica venga misurata frequentemente nei neonati. I meccanismi in causa in questa reazione non sono chiaramente definiti ma possono collegarsi a difetti genetici, a funzione epatica immatura o subclinicamente danneggiata. Le dosi degli aminoacidi da infondere vanno stabilite in base allo stato di nutrizione del paziente. Se si presentano sintomi di iperammoniemia, la somministrazione va sospesa e si deve riesaminare lo stato clinico del paziente.

Il prodotto contiene sodio bisolfito, che può provocare in soggetti sensibili e particolarmente negli asmatici reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

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

#### Integrazioni

TPH può essere mescolata a soluzioni che contengono fosfati o che sono state integrate con fosfati. La presenza di ioni di calcio e magnesio in una soluzione additiva va presa in considerazione quando è presente anche il fosfato, per evitare precipitazione.

Bisogna fare attenzione ad evitare miscele incompatibili. Consultarsi con il farmacista.

Deviazioni significative dalle concentrazioni normali possono richiedere integrazioni supplementari di elettroliti.

Le soluzioni nutrienti fortemente ipertoniche vanno somministrate attraverso un catetere endovenoso posto in una vena centrale, preferibilmente la vena cava superiore.

Si deve evitare un sovraccarico circolatorio, soprattutto nei pazienti con insufficienza cardiaca.

È necessaria una particolare attenzione quando si somministra glucosio ipertonico a pazienti diabetici o pre-diabetici. In tali pazienti può essere necessario somministrare insulina per prevenire una grave iperglicemia.

La somministrazione di glucosio in quantità superiori a quelle utilizzabili da parte del paziente può provocare iperglicemia, coma e decesso.

La somministrazione di aminoacidi senza carboidrati può causare accumulo di corpi chetonici nel sangue; si può correggere la chetonemia somministrando carboidrati.

Se dopo adatta diluizione si desidera somministrare TPH per via venosa periferica, accertarsi che l'ago e il catetere siano posti correttamente in vena. Controllare frequentemente la zona della venipuntura per rilevare segni di infiltrazione. Se si manifestano trombosi o flebite, sospendere la somministrazione o cambiare la zona di infusione ed iniziare un adatto trattamento. Perdite elettrolitiche eccessive riscontrabili ad es. nei casi di aspirazione nasogastrica protratta, vomito, diarrea o fistola gastrointestinale, possono richiedere supplementi aggiuntivi di elettroliti.

E' possibile prevenire l'acidosi metabolica e controllarla rapidamente aggiungendo alla miscela di elettroliti una parte dei cationi come acetati o lattati, mentre nei casi di acidosi iperclorémica è sufficiente mantenere a livelli minimi la concentrazione totale del cloruro.

TPH contiene meno di 3 mEq/l di cloruro, non contiene fosfati. Alcuni pazienti, specie nel caso di ipofosfatemia, possono necessitare di aggiunte di fosfati. Per prevenire l'ipocalcemia, la somministrazione di fosfati va sempre integrata da un supplemento di calcio. Per assicurare un apporto elettrolitico adeguato, le concentrazioni sieriche devono essere frequentemente controllate.

Per ridurre al minimo il rischio di possibili incompatibilità dovute alla miscelazione della soluzione di aminoacidi con altri additivi eventualmente prescritti dal medico, la miscela finale va ispezionata immediatamente per rilevare torbidità o precipitazioni e ricontrollata sia prima della somministrazione che periodicamente durante la somministrazione.

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

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

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

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

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

### **Informazioni di carattere tecnico**

Il posizionamento del catetere venoso centrale va considerato un vero e proprio intervento chirurgico. Si dovrebbero conoscere in modo approfondito le varie tecniche per l'inserimento del catetere, come pure le misure da adottare per l'identificazione ed il trattamento di eventuali complicazioni.

Per informazioni di carattere tecnico e per ragguagli circa le zone più adatte per l'introduzione del catetere leggere la letteratura medica che tratta questi argomenti.

L'esame radiologico consente di verificare se il catetere è stato inserito correttamente.

In seguito ad un inserimento errato si possono avere: pneumotorace, emotorace, idrotorace, punture dell'arteria e sua sezione trasversale, lesione del plesso brachiale, malposizione del catetere, formazione di una fistola artero-venosa, flebite, trombosi, penetrazione di aria o di embolo nel catetere.

### **Sepsi**

Durante la nutrizione parenterale totale il rischio di sepsi è sempre presente. Poichè le soluzioni contaminate ed i cateteri sono fonti potenziali di infezione, è essenziale che la preparazione delle miscele di soluzioni, nonché l'inserimento e la cura del catetere avvengano nell'asepsi più rigorosa.

E' preferibile che le miscele delle soluzioni vengano effettuate nella Farmacia dell'Ospedale sotto cappa a flusso laminare. Il fattore "chiave" nella preparazione delle miscele è costituito dalla tecnica rigorosamente asettica, che impedisce la contaminazione inavvertita da contatto, sia durante la preparazione che dopo. Dopo la preparazione, le soluzioni per iperalimentazione parenterale vanno usate al più presto. La conservazione in frigorifero dovrebbe durare il meno possibile.

La somministrazione di un singolo flacone non dovrebbe mai superare le 12 ore. Consultare la letteratura per conoscere a fondo e poter discutere con cognizione di causa le misure da adottare in caso di sepsi insorta durante l'iperalimentazione. In breve, la terapia "classica" della sepsi è costituita dalla sostituzione del flacone somministrato con un altro appena preparato e con l'adozione di un nuovo raccordo, e dalla cultura della soluzione eliminata per la ricerca di eventuali contaminazioni batteriche, o da funghi. Se la sepsi persiste e non si riesce ad identificare un'altra fonte di infezione, rimuovere il catetere e coltivare l'estremità prossimale. Quando la febbre diminuisce, inserire un nuovo catetere. La somministrazione di antibiotici per un trattamento profilattico, non specifico, è controindicata.

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

### **Complicazioni metaboliche**

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

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.

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

In caso di aggiunta di altri medicinali è necessario verificare la loro compatibilità e controllare la stabilità delle miscele finali (vedere integrazioni).

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

Non vi sono dati adeguati dall'utilizzo di TPH in gravidanza od in allattamento o sugli effetti sulla fertilità. Il personale sanitario deve attentamente considerare i potenziali rischi ed i benefici per ogni specifico paziente prima di somministrare TPH.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari**

Non applicabile

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse elencate di seguito sono state identificate dopo la somministrazione di TPH come componenti della nutrizione parenterale. La frequenza elencata delle reazioni avverse elencate in questo paragrafo non può essere stimata con i dati disponibili.

<b>Tabella Riassuntiva eventi avversi</b>			
<b>Classificazione e Organo sistemica (SOC)</b>	<b>Termini preferito</b>	<b>MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità con manifestazioni di: <ul style="list-style-type: none"><li>• Edema facciale,</li><li>• Edema alle palpebre,</li><li>• Rash</li></ul>		Non nota

Le reazioni avverse riportate con la nutrizione parenterale includono:

- Azotemia, Iperammonemia.

Eventi avversi riportati con la nutrizione parenterale per la quale la componente amminoacidica può giocare un ruolo causale o contributivo includono:

- Reazioni anafilattiche/anafilattoidi, incluso pelle e gastrointestinali, e gravi manifestazioni (shock) circolatorie e respiratorie come pure altre reazioni di ipersensibilità/infusione, incluso ipertensione, brividi, ipotensione, ipertensione, artralgia, mialgia, orticaria, prurito, eritema, mal di testa e nausea.

- Insufficienza epatica, cirrosi epatica, fibrosi epatica, colestasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina nel sangue, aumento degli enzimi epatici; colecistiti, colelitiasi.

- Acidosi metabolica.

- Precipitati polmonari vascolari.

- Necrosi, vesciche, rigonfiamento cicatrici, decolorazione della pelle al sito di infusione associato con stravasamento (Vedere frase sulle reazioni al sito di infusione nel paragrafo 4.4).

- Tromboflebiti al sito di infusione; irritazione venosa (flebiti al sito di infusione, dolore, eritema, calore, rigonfiamento, indurimento).

Le reazioni riferite negli studi clinici come risultato della somministrazione delle soluzioni parenterali sono state: aumento di peso liquido, edema, aumento del BUN e leggera acidosi.

Tali sintomi possono essere conseguenti ad un eccesso o deficit di uno o più ioni presenti nella soluzione; è pertanto necessario eseguire un monitoraggio frequente delle concentrazioni degli elettroliti.

Se durante l'infusione nelle vene periferiche risulta necessario somministrare elettroliti supplementari, è consigliabile che le eventuali additivazioni vengano somministrate durante tutta la giornata onde evitare una possibile irritazione venosa.

L'additivazione di farmaci che possono dare irritazione, direttamente nella soluzione di aminoacidi, va evitata; tali farmaci possono essere somministrati al paziente iniettandoli in una zona diversa.

Una carenza di fosforo può danneggiare l'ossigenazione dei tessuti e causare anemia emolitica acuta. Un eccessivo apporto di fosforo in

presenza di calcio può far precipitare l'ipocalcemia con crampi, tetania e ipereccitabilità muscolare.

In presenza di una qualsiasi reazione, sospendere la somministrazione della soluzione, riesaminare le condizioni del paziente, istituire appropriate contromisure terapeutiche e, se ritenuto necessario, conservare la soluzione rimasta per controlli.

Agenzia Italiana del Farmaco

### **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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di inappropriata somministrazione (sovradosaggio, e/o velocità di infusione troppo elevata rispetto a quella raccomandata), si possono manifestare ipervolemia, squilibri elettrolitici, acidosi e/o azotemia. In tali situazioni, l'infusione deve essere immediatamente interrotta. Se appropriato dal punto di vista medico, un ulteriore intervento può essere indicato per prevenire complicazioni cliniche. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono includere misure correttive appropriate.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

ATC:B05BA01

TPH fornisce una miscela di aminoacidi cristallini, essenziali e non essenziali, nonché taurina e una forma solubile di tirosina (N-Acetil-L-Tirosina-NAT). Questa composizione aminoacidica è stata specificamente formulata per fornire una ben tollerata fonte di azoto per il supporto nutrizionale e la terapia dei neonati e dei bambini piccoli. Quando somministrata, TPH porta alla normalizzazione delle concentrazioni degli aminoacidi plasmatici e in un profilo del tipo di quello del neonato allattato al seno.

Il fondamento logico di TPH si basa sull'osservazione dei livelli inadeguati di aminoacidi essenziali nel plasma dei neonati che ricevono la Nutrizione Parenterale Totale (NTP) usando le soluzioni aminoacidiche per adulti. Studi clinici sui neonati e sui bambini piccoli che richiedevano NTP hanno dimostrato che l'infusione di TPH con l'aggiunta di cisteina cloridato portava a una normalizzazione delle concentrazioni aminoacidiche plasmatiche. Inoltre, gli aumenti di peso, il bilancio azotato, e le condizioni sieriche delle proteine erano coerenti con un miglioramento dello stato nutrizionale.

Quando viene infusa con glucosio ipertonico come fonte calorica, integrata da cisteina cloridato, elettroliti, vitamine e minerali. TPH con tirosina e taurina fornisce una nutrizione parenterale totale ai neonati e ai bambini piccoli, con l'eccezione degli acidi grassi essenziali. Non si ritiene che l'acetato proveniente dalla lisina acetato e dall'acido acetico, nelle condizioni di nutrizione parenterale, influenzino l'equilibrio acido base quando la funzionalità renale e quella respiratoria sono normali.

L'esperienza clinica sembra confermare questa tesi; non si dispone tuttavia di un'evidenza sperimentale certa. L'aggiunta di cloridato di cisteina contribuisce al carico di cloruro. Le quantità di sodio e di cloruro presenti nella soluzione non sono clinicamente significative. Il contenuto elettrolitico di qualsiasi additivo introdotto va considerato con attenzione ed incluso nel computo totale dei dati.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Eccipienti**

Sodio metabisolfito, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità farmaceutiche**

Gli additivi possono essere incompatibili

Non miscelare con altri prodotti senza averne prima verificato la compatibilità.

Una aggiunta eccessiva di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione dei precipitati di fosfato di calcio (vedere paragrafo 4.4 ).

### **6.3 Periodo di validità**

TPH Flaconi da 100 ml: 18 mesi.

TPH Flaconi da 250 ml: 30 mesi.

TPH Flaconi da 500 ml: 30 mesi.

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

L'esposizione al calore della specialità medicinale TPH deve essere ridotta al minimo; evitare temperature superiori a 40°C, proteggere dal gelo.

Conservare al riparo dalla luce fino al momento dell'uso.

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

Flaconi di vetro da 100, 250 e 500 ml con tappo in elastometro a tenuta di vuoto.

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

Ispezionare visivamente il contenitore per verificare l'integrità del flaconcino.

Utilizzare il flacone solo se la soluzione è perfettamente limpida, priva di particelle visibili in sospensione, non decolorata e se è presente il vuoto.

Utilizzare condizioni asettiche. Scartare qualsiasi quantità di TPH non utilizzato e non utilizzarlo per somministrazioni successive.

In caso di aggiunte al contenitore:

- assicurarsi della compatibilità e della stabilità della preparazione risultante (contattare il titolare dell'AIC).
- Utilizzare condizioni asettiche. Preparare il sito di iniezione del contenitore in modo appropriato.

- Forare il tappo ed iniettare le sostanze da aggiungere con una siringa o con un set di trasferimento/ricostituzione come descritto.
- Miscelare meticolosamente il contenuto del contenitore e le sostanze aggiunte.
- Ispezionare il contenitore per verificare una eventuale decolorazione e presenza di particelle.

Confermare l'integrità del contenitore. Utilizzare solo se il contenitore non è danneggiato e la soluzione è limpida.

- Assicurarsi che i requisiti di conservazione delle sostanze aggiunte siano rispettate siano seguiti i giusti requisiti di conservazione delle aggiunte.

Somministrazione della soluzione per infusione:

Prima dell'utilizzo la soluzione deve essere a temperature ambiente.

Utilizzare condizioni asettiche.

Solo per uso singolo.

Confermare l'integrità del contenitore. Utilizzare solo se il contenitore non è danneggiato e la soluzione è limpida.

Non ricollegare contenitori parzialmente utilizzati.

L'utilizzo di un filtro finale è raccomandato durante la somministrazione di tutte le soluzioni per nutrizione parenterale.

Ispezionare il contenitore per decolorazione e presenza di particelle.

Non collegare in serie i contenitori utilizzati per evitare eventuali fenomeni di embolia gassosa dovuti all'aria residua presente nel contenitore primario.

TPH non deve essere infuse attraverso gli stessi tubi contenenti sangue o componenti del sangue.

. La presenza del vuoto assicura l'integrità del flacone: per verificarlo innestare il raccordo a flacone capovolto o orizzontale. Se non si osserva un vivace gorgogliamento, scartare il flacone. Durante la somministrazione ricontrollare il flacone almeno una volta ogni ora. Se si notano segni di contaminazione della soluzione oppure se il

paziente manifesta febbre o brividi sospendere immediatamente la somministrazione ed informare il medico.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Baxter S.p.A.

Piazzale dell'Industria 20- 00144 Roma.

**8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

25 flaconi da 100 ml: A.I.C. n. 029189040

30 flaconi da 250 ml: A.I.C. n. 029189053

20 flaconi da 500 ml: A.I.C. n. 029189065

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

Data di prima Registrazione Novembre 1999

Data Ultimo Rinnovo: Luglio 2004

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