

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Isoren 5,4% soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Composizione:

1000 ml di soluzione contengono:

Principi attivi:

L-Fenilalanina	3,00 g
L-Isoleucina	7,00 g
L-Istidina	5,00 g
L-Leucina	7,00 g
L-Lisina cloridrato 8,00 g pari a L-Lisina	6,40 g
L-Metionina	6,80 g
L-Treonina	8,00 g
L-Triptofano	2,00 g
L-Valina	9,00 g

Totale Aminoacidi:	54,20 g/l
Azoto totale:	7,26 g/l
Osmolarità totale teorica:	482 mOsm/l
Na+:	5 mEq/l
Cl-:	76 mEq/l
pH:	4,2 - 4,70

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione in flaconi da 250 e 500 ml.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento nutrizionale nei pazienti con insufficienza renale o in CAPD (Dialisi Peritoneale Ambulatoriale Continua).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

- Età, peso, condizione clinica,
- fabbisogno di azoto,
- capacità di metabolizzare i costituenti di Isoren,
- nutrizione supplementare che può essere fornita per via parenterale e/o enterale.

Isoren non è destinato alla sostituzione del fluido o del volume.

Come indicato su base individuale, vitamine ed elementi in tracce e altri componenti (inclusi il glucosio e i lipidi) possono essere aggiunti al regime di nutrizione parenterale per soddisfare le esigenze nutrizionali e prevenire carenze e complicazioni (vedere paragrafo 6.2).

Quando è richiesta una nutrizione parenterale prolungata, si deve considerare la somministrazione concomitante di una emulsione di grassi, per prevenire la carenza di acidi grassi essenziali (EFAD).

Prima della somministrazione della soluzione è opportuno eseguire controlli del bilancio idro-elettrolitico e dell'equilibrio acido-base, provvedendo eventualmente alla somministrazione di correttivi elettrolitici.

La posologia suggerita è indicativamente di 250 - 500 ml di soluzione al giorno; la somministrazione del prodotto, tuttavia, dipende dal grado di clearance renale di ciascun paziente. Per questo motivo è in genere opportuno un accurato monitoraggio del paziente con frequenti valutazioni ematochimiche, in particolare riguardo a: esame emocromocitometrico completo, emogasanalisi, osmolarità del siero, quadro elettrolitico e sieroproteico, test di funzionalità renale, glicemia, ammoniemia.

Metodo di somministrazione

Isoren è destinato all'uso endovenoso.

L'osmolarità di una soluzione per infusione specifica deve essere presa in considerazione quando si considera una somministrazione periferica.

Se ritenuto opportuno dal medico, la soluzione nutrizione parenterale può essere somministrata perifericamente in pazienti di tutte le età, se l'osmolarità della formulazione è ≤ 900 mOsm/L.

La portata deve essere regolata tenendo conto della dose somministrata, dell'apporto volumetrico giornaliero e della durata dell'infusione.

I medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e alterazione del colore prima della somministrazione.

Quando impiegata in 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).

4.3 Controindicazioni

Isoren è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anomalia congenita del metabolismo degli aminoacidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali

Reazioni allergiche/reazioni di ipersensibilità

- Sono state segnalate reazioni anafilattiche/anafilattoidi e altre reazioni di ipersensibilità/da infusione con le soluzioni per la nutrizione parenterale (vedere paragrafo 4.8). Se si

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

- Se durante la somministrazione il paziente dovesse manifestare ipertensione o brividi, è necessario sospendere l'infusione.

Precipitati in pazienti che ricevono nutrizione parenterale

- Sono stati osservati precipitati vascolari polmonari causanti embolia vascolare polmonare e insufficienza polmonare 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 vivo.
- In caso di segni di sofferenza polmonare, l'infusione deve essere interrotta e deve essere avviata la valutazione medica.
- Oltre al controllo della soluzione, il set di infusione e il catetere devono essere controllati periodicamente per escludere precipitati.

Complicazioni infettive

- Infezione e sepsi possono verificarsi come risultato dell'uso di cateteri per via endovenosa 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.
- L'attento monitoraggio, di sintomi segni ed esami di laboratorio (ad esempio ipertensione / brividi, leucocitosi, iperglicemia) e di eventuali complicazioni tecniche con il dispositivo di accesso, può aiutare a riconoscere precocemente le infezioni.

L'insorgenza di complicazioni settiche può essere diminuita prestando particolare attenzione al posizionamento del catetere e alla sua manutenzione nonché alla preparazione della formulazione nutrizionale in condizioni di asepsi

Sindrome da rialimentazione in pazienti che ricevono nutrizione parenterale

La rialimentazione di pazienti gravemente malnutriti può causare la sindrome da rialimentazione, caratterizzata dallo spostamento intracellulare di potassio, fosforo e magnesio poiché il paziente diventa anabolico. È possibile anche l'insorgenza di deficit di tiamina e ritenzione di liquidi.

Tali complicazioni possono essere evitate tramite l'attento monitoraggio e il lento aumento dell'apporto di nutrienti, evitando la sovralimentazione.

Soluzioni ipertoniche

L'infusione di soluzioni ipertoniche può causare irritazione della vena, danni alla vena e trombosi quando somministrate nelle vene periferiche (vedere paragrafo 4.8).

Rischio di embolia gassosa

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

Precauzioni per l'uso

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. Effetti metabolici negativi possono derivare dalla somministrazione inadeguata o eccessiva di nutrienti o da una composizione di un additivo che può risultare inadeguata per le esigenze di un particolare paziente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/01/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Funzione epatica

- Le soluzioni di aminoacidi devono essere usate con cautela nei pazienti con preesistente malattia epatica o insufficienza epatica.
- I parametri di funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati in questi pazienti e dovrebbero essere monitorati per possibili sintomi di iperammoniemia (vedere sotto).
- Nei pazienti con grave insufficienza epatica, la somministrazione può aggravare gli squilibri di aminoacidemia e iperammoniemia.
- La somministrazione di aminoacidi o di idrolisati proteici a pazienti con insufficienza epatica può provocare squilibri degli aminoacidi del siero, azotemia pre-renale ed iperammoniemia. In generale è quindi opportuno un accurato monitoraggio del paziente mediante frequenti valutazioni ematochimiche, in particolare riguardo a: esame emocromocitometrico completo, emogasanalisi, osmolarità del siero, quadro elettrolitico e sieroproteico, test di funzionalità renale, glicemia, ammoniemia.
- Nei pazienti trattati con soluzioni di aminoacidi, si può verificare un aumento dei livelli di ammoniaca nel sangue con conseguente iperammoniemia. In alcuni pazienti ciò può indicare la presenza di una malattia congenita del metabolismo degli aminoacidi (vedere paragrafo 4.3) o insufficienza epatica.
- Il livello di ammoniaca nel sangue deve essere misurato 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.
- A seconda dell'entità e dell'eziologia, l'iperammoniemia può richiedere un intervento immediato. Nel caso si sviluppino sintomi di iperammoniemia, la somministrazione deve essere interrotta e lo stato clinico del paziente rivalutato.
- I pazienti sottoposti a nutrizione parenterale potrebbero 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. I pazienti che presentano parametri di laboratorio anomali o altri segni di disturbi epatobiliari devono essere valutati da un medico esperto in malattie epatiche, al fine di individuare possibili cause e fattori contribuenti, e di adottare adeguati interventi terapeutici e profilattici.

Effetti renali

- E' stata segnalata iperazotemia con somministrazione parenterale di soluzioni contenenti aminoacidi e può avvenire in particolare in presenza di insufficienza renale.
- Usare con cautela nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). La tolleranza all'azoto può essere alterata e può rendersi necessario adeguare il dosaggio. In questi pazienti lo stato idroelettrolitico deve essere attentamente monitorato.

Precauzioni aggiuntive

L'esposizione alla luce delle soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può causare la generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, Isoren deve essere protetto dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

- Usare con cautela nei pazienti con edema polmonare o insufficienza cardiaca. Lo stato del fluido deve essere attentamente monitorato.
- L'assorbimento di metionina da Isoren può aumentare la sintesi di omocisteina, un fattore di rischio indipendente per l'aterosclerosi in pazienti con insufficienza renale.

- Prima di iniziare l'infusione, si deve correggere ogni alterazione grave di elettroliti ed acqua, così come ogni situazione di sovraccarico grave di fluido, e gravi disturbi metabolici.
- Reazioni al sito di infusione si sono verificate con l'uso di nutrizione parenterale. Queste comprendono tromboflebite al sito di infusione e irritazione venosa, così come le reazioni gravi (con, ad esempio, la necrosi e vesciche) quando associato con stravaso. I pazienti devono essere monitorati di conseguenza. Nel caso insorgessero manifestazioni a carico della sede di iniezione periferica (trombosi - flebite), la stessa andrà immediatamente sospesa; si procederà ad idonea terapia della complicanza locale e si cambierà il sito di iniezione.
- Isoren non deve essere infuso attraverso lo stesso tubo con sangue o emocomponenti a meno che ci sia la documentazione che ne attesti la sicurezza.

Popolazione pediatrica

La somministrazione di Isoren in bambini e neonati con basso peso corporeo può causare iperammoniemia, specialmente se si usano dosi elevate.

Anziani

In generale, la scelta del dosaggio per un paziente anziano deve essere fatta con cautela, riflettendo la maggiore frequenza di riduzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca, e di patologie concomitanti o della terapia farmacologica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il prodotto contiene sodio metabisolfito. Tale sostanza può provocare in soggetti sensibili e particolarmente negli asmatici reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati sull'uso di Isoren nelle donne in gravidanza o in allattamento. Il medico deve considerare attentamente i potenziali rischi e benefici per ogni paziente prima di somministrare Isoren.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'esperienza post-marketing con altre soluzioni di composizione simile e sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi (SOC), poi con Termine Preferenziale in ordine di gravità, ove possibile. La frequenza della reazione avversa descritta di seguito non è nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili):

Disturbi del sistema immunitario: reazione anafilattica, reazione anafilattoide, orticaria, edema facciale, edema della palpebra

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: acidosi metabolica

Patologie del sistema nervoso: mal di testa, convulsioni

Patologie cardiache: tachicardia, cianosi

Patologie vascolari: shock, ipotensione, ipertensione, vasodilatazione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: disturbi respiratori, ipossia, stridore, dispnea, sensazione di costrizione alla gola, iperventilazione

Patologie gastrointestinali: vomito, nausea, parestesia orale, dolore orofaringeo, dolore addominale

Patologie epatobiliari: iperammoniemia, insufficienza epatica, cirrosi epatica, fibrosi epatica, colestasi, steatosi epatica, colecistite, colelitiasi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash, prurito, eritema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: artralgia, mialgia

Patologie renali e urinarie: aumento dell'azotemia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: trombosi nel sito di infusione, flebiti nel sito di infusione, dolore nel sito di infusione, eritema nel sito di infusione, calore nel sito di infusione, gonfiore nel sito di infusione, indurimento nel sito di infusione, necrosi nel sito di infusione, vescicole nel sito di infusione, cicatrice nel sito di infusione, scolorimento nel sito di infusione, edema generalizzato, piressia, brividi, vampate di calore, pallore

Esami diagnostici: aumento della bilirubina ematica, aumento degli enzimi epatici

L'infusione endovenosa troppo rapida può provocare piressia, brividi, nausea e vomito. Se durante la somministrazione il paziente dovesse manifestare piressia o brividi, è consigliabile sospendere l'infusione.

Altri effetti indesiderati comprendono: orticaria, vasodilatazione, dolori addominali, convulsioni; in tali evenienze occorre interrompere il trattamento ed adottare opportune contromisure.

Il paziente è espressamente invitato a segnalare al medico e/o farmacista qualsiasi effetto indesiderato non previsto insorto durante il trattamento.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

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.](https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

4.9 Sovradosaggio

La comparsa di iperammoniemia può avvenire se la quota di aminoacidi infusi supera la quota calorica non proteica somministrata o in caso di infusione troppo rapida. 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.

E' consigliabile effettuare un periodico controllo dell'ammoniemia durante l'intero ciclo di terapia.

In caso di somministrazione inappropriata (sovradosaggio e/o velocità di infusione superiore a quanto consigliato), possono verificarsi ipervolemia, disturbi elettrolitici, acidosi.

Può comparire iperazotemia se la quantità di aminoacidi infusi è eccessiva in relazione alla quota calorica. Si può manifestare iperammoniemia, specialmente in caso di grave patologia epatica.

In tali situazioni, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e devono essere adottate adeguate misure correttive.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: soluzioni I.V., soluzioni per nutrizione parenterale, aminoacidi.

Codice ATC: B05BA01

E' noto come i pazienti uremici od in CAPD (Dialisi Peritoneale Ambulatoriale Continua) presentino comunemente una deplezione di proteine. Gli uremici infatti hanno anomalie del metabolismo aminoacidico, che si riflettono nella alterazione delle concentrazioni di aminoacidi liberi sia nel plasma che nel tessuto muscolare intracellulare.

Gli studi sulla composizione muscolare nei pazienti in CAPD mettono in luce anomalie metaboliche, che non possono essere valutate con altri metodi. Dati tipici nel muscolo dei pazienti uremici non trattati sono una bassa concentrazione intracellulare di valina, treonina, lisina, istidina e carnitina. Bassi livelli di valina intracellulare si osservano anche nei pazienti in emodialisi. Nei pazienti in CAPD, la maggioranza delle concentrazioni aminoacidiche plasmatiche è bassa, probabilmente come effetto dell'iperinsulinemia, dovuta alla fornitura di glucosio per via peritoneale. Nel muscolo dei pazienti in CAPD, il quadro aminoacidico intracellulare è meno anormale di quello di altri pazienti uremici che hanno la valina e gli altri aminoacidi essenziali nei valori normali.

Tuttavia le concentrazioni intracellulari di tirosina e di taurina sono considerevolmente ridotte. La tirosina, che è essenziale nell'uremia grave, può essere un aminoacido limitante per la sintesi proteica nei pazienti in CAPD. La deplezione della taurina può essere un motivo della fatica muscolare, che è comune nei pazienti in CAPD. La taurina ha un ruolo importante per il trasporto del calcio e per legare il calcio intracellulare, e si è anche visto che essa esercita un effetto inotropo sul miocardio. Le basse concentrazioni di taurina nel muscolo possono essere spiegate da un'assunzione limitata, da una sintesi endogena diminuita, o da entrambi i fattori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico 37%	3,22 g
Sodio metabisolfito	0,50 g
Acqua per preparazioni iniettabili q.b. a	1,000 ml

6.2 Incompatibilità

Gli additivi possono essere incompatibili con Isoren.

Non aggiungere altri medicinali o sostanze senza prima confermare la loro compatibilità e la stabilità del preparato risultante.

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

6.3 Periodo di validità

La validità del prodotto in tutte le sue presentazioni, a confezionamento integro, è di due anni.

Quando impiegata in 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare condizione di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro tipo II da 250, 500 ml con tappo in materiale elastomero e ghiera a chiusura totale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Utilizzare solo se il contenitore non è danneggiato e se la soluzione è limpida e incolore, accertandosi che il flacone non presenti imperfezioni di chiusura od incrinature in quanto ciò potrebbe pregiudicare la sterilità del prodotto.

Somministrazione dell'infusione:

Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione. L'esposizione di Isoren 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).

- Portare la soluzione a temperatura ambiente prima dell'uso.
- Osservare le condizioni asettiche.
- Ogni flacone deve essere usato per una unica somministrazione anche se la soluzione è utilizzata solo parzialmente.
-
- Non ricollegare alcun contenitore parzialmente utilizzato.
- Controllare la soluzione finale per rilevare eventuali alterazioni di colore e particelle.
- Non collegare in serie i contenitori per evitare l'embolia gassosa a causa di possibile aria residua contenuta nel contenitore primario.

Verificare la data di scadenza riportata sulla confezione. Tale data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato. Non utilizzare il prodotto oltre tale data.

Qualsiasi porzione non utilizzata di Isoren deve essere eliminata e non deve essere utilizzata per la successiva miscelazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

30 Flaconi da 250 ml AIC Nr 029358037

20 Flaconi da 500 ml AIC Nr 029358049

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

Data di prima autorizzazione: 15 Novembre 1994

Data dell'ultimo rinnovo: 12 Maggio 2007

10.DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2021

Agenzia Italiana del Farmaco