

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Isoselect 8% Soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Composizione:

1000 ml di soluzione contengono:

#### Principi attivi:

|   |         |
|---|---------|
| L-Alanina   | 5,50 g  |
| L-Arginina  | 7,80 g  |
| L-Cisteina cloridrato monoidrato 0,43 g pari a L-Cisteina | 0,30 g  |
| L-Fenilalanina  | 0,27 g  |
| Glicina   | 9,50 g  |
| L-Isoleucina  | 7,09 g  |
| L-Istidina  | 2,98 g  |
| L-Leucina   | 11,84 g |
| L-Lisina acetato 10,72 g pari a L-Lisina                  | 7,60 g  |
| L-Metionina   | 0,50 g  |
| L-Prolina   | 5,80 g  |
| L- Serina   | 4,30 g  |
| L-Treonina  | 5,80 g  |
| L-Triptofano  | 0,15 g  |
| L-Valina  | 10,65 g |

#### Eccipienti con effetti noti

|   |           |
|---|-----------|
| Sodio metabisolfito                           | 0,50 g    |
| Totale Aminoacidi                             | 80,08 g/l |
| Azoto totale                                  | 12,80 g/l |
| Na <sup>+</sup>                               | 5 mEq/l   |
| Acetati (come HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) | 105 mEq/l |

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione in flacone da 500 ml.

Osmolarità totale teorica: 800 mOsm/l

pH (corretto con acido acetico glaciale): 5,5 - 7,0

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Encefalopatia epatica.
- Supporto nutrizionale e metabolico a breve e medio termine del paziente cirrotico.
- Supporto nutrizionale e metabolico in tutti gli stati caratterizzati da un catabolismo muscolare (Traumi - Interventi chirurgici - Decorso post-operatorio - Stati settici di varia natura - Condizioni di stress di qualsiasi entità nel paziente epatopatico), da sola o in associazione ad altre soluzioni aminoacidiche.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattandosi di un prodotto da impiegarsi nel contesto di un programma di rianimazione metabolica o di nutrizione, assai raramente andrebbe usato senza un supporto calorico ed i dosaggi indicati vanno considerati indicativi, potendo variare, anche di molto, a seconda di quante calorie vengono somministrate e della fonte calorica. In genere i dosaggi indicati presuppongono un concomitante apporto calorico di almeno 20-25 Cal/Kg/die.

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

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).

#### ENCEFALOPATIA EPATICA

Gli studi clinici controllati che hanno riportato un beneficio di soluzioni aminoacidiche arricchite in ramificati e povere in aromatici e solforati in termini di miglioramento del coma epatico, hanno impiegato in media dosaggi di 60-75 g/die, pari a uno o (se tollerati) due flaconi/die. Poiché un flacone da 500 ml contiene 40 g di aminoacidi, se il paziente non dovesse tollerare più di 60 g di aminoacidi, ad un flacone di Isolelect si può associare un flacone di una soluzione di aminoacidi ramificati, con il risultato di incrementare ulteriormente l'apporto dei ramificati.

#### ALTRE INDICAZIONI

La soluzione può essere impiegata da sola, oppure associata ad altre soluzioni bilanciate per aumentare l'apporto di ramificati; l'obiettivo è quello di raggiungere un apporto totale di 1,5 - 2 g di aminoacidi pro Kg. Per pazienti di peso medio il dosaggio consigliato è di 2 - 3 flaconi da 500 ml, corrispondenti a 1000 - 1500 ml di soluzione (80 - 120 g di aminoacidi). Se impiegati in associazione ad una soluzione bilanciata ad alta concentrazione, a seconda del fabbisogno del singolo paziente, ad un flacone da 500 ml della soluzione bilanciata si possono associare uno o due flaconi di Isolelect, per un totale di 1000 - 1500 ml di soluzione (90 - 130 g di aminoacidi).

L'infusione dovrebbe essere preferibilmente eseguita in vena centrale, ma è possibile comunque anche la somministrazione periferica. E' consigliabile somministrare la soluzione in infusione continua 24 ore su 24, o comunque in modo che un singolo flacone venga infuso in un tempo non inferiore alle 4 ore (velocità di infusione pari a circa 30 gocce/minuto).

#### Popolazioni speciali

##### 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

Isolelect è controindicato in pazienti con:

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

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

##### **AVVERTENZE**

##### Reazioni allergiche e reazioni di ipersensibilità

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

##### 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.

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.

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

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 con il paziente che diventa anabolico. Si possono sviluppare anche carenza di tiamina e ritenzione di liquidi.

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

Nel caso insorgessero manifestazioni a carico della sede di iniezione periferica (trombosi - flebite), la stessa va immediatamente sospesa; è necessario procedere con un'ideale terapia della complicanza locale e cambiare il sito di iniezione.

### **PRECAUZIONI**

Monitoraggio generale

È opportuno un accurato monitoraggio del paziente; sono necessarie inoltre frequenti valutazioni ematochimiche, in particolare riguardo a: esame emocromocitometrico completo, emogasanalisi, osmolarità del siero, quadro elettrolitico e sieroproteico, test di funzionalità renale, glicemia, ammoniemia.

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

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, Isoselect deve essere protetto dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

Funzione epatica

I pazienti sottoposti a nutrizione parenterale potrebbero avere complicazioni epatiche (tra cui colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi, che può portare ad insufficienza epatica, così come colecistite e coledociti) 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.

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.

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.

Ulteriori precauzioni

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

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Isoselect contiene sodio metabisolfito. Raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non note.

#### 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 Isolelect 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 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 definita sulla base dei dati disponibili):

DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO: Reazione anafilattica, Reazione anafilattoide, Orticaria \*

PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO: Mal di testa \*, Convulsioni

PATOLOGIE CARDIACHE: Tachicardia \*\*, Cianosi \*\*

PATOLOGIE VASCOLARI: Shock \*\*, Ipotensione \*/\*\*, Ipertensione \*

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 MUSCOLOSCELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO: Artralgia \*, Mialgia \*

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, Edema generalizzato \*\*, Piressia \*, Brividi \*, Vampate di calore \*\*, Pallore \*\*

ESAMI DIAGNOSTICI: Aumento della bilirubina ematica, Aumento degli enzimi epatici, alterazione dell'azotemia

\* Indica manifestazioni di ipersensibilità / reazioni da infusione

\*\* Indica manifestazioni di reazione anafilattica / anafilattoide

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 od in caso di infusione troppo rapida.

In presenza di patologia renale è consigliabile effettuare un accurato controllo dell'ammoniemia.

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

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: soluzioni per nutrizione parenterale

**ATC: B05BA01**

Soluzione di L-Aminoacidi ad alto contenuto in aminoacidi a catena ramificata e basso contenuto in aminoacidi aromatici e solforati.

Gli aminoacidi ramificati sono preferenzialmente degradati in periferia (muscolo scheletrico) ed in misura molto ridotta dal fegato e possono esercitare effetti regolatori specifici sulla velocità di sintesi e degradazione proteica in vari tessuti, fra cui quello epatico e muscolare, tanto che, oltre a partecipare ai normali processi metabolici e di sintesi proteica, gli aminoacidi ramificati svolgono un importante ruolo pro-anabolico ed anti-catabolico.

L'azoto ottenuto dal metabolismo muscolare degli aminoacidi ramificati viene trasportato al fegato sotto forma di aminoacidi gluconeogenetici (alanina e glutamina) e partecipa quindi non solo al metabolismo energetico dell'organismo in toto, ma, attraverso la produzione di glutamina, contribuisce a migliorare la funzionalità di organi e tessuti critici per la omeostasi e la sopravvivenza nelle condizioni di stress. Infatti la glutamina è un aminoacido essenziale per la corretta funzionalità delle cellule del sistema immunitario (linfociti e macrofagi), dei fibroblasti (cellule chiave per tutti i processi di cicatrizzazione) e delle cellule del tratto enterico, la cui integrità viene ritenuta un requisito essenziale per la prevenzione della Sindrome da Insufficienza d'organo Multipla (MOF). Infine la glutamina a livello renale contribuisce in modo notevole all'eliminazione dell'ammoniaca e quindi contribuisce al mantenimento di un corretto equilibrio acido-base.

Nell'insufficienza epatica cronica è stata ampiamente documentata una riduzione della concentrazione di aminoacidi a catena ramificata ed un aumento della concentrazione degli aromatici e solforati, non solo plasmatica, dove si osserva un rapporto  $(\text{valina}) + (\text{leucina}) + (\text{isoleucina}) / (\text{fenilalanina}) + (\text{tirosina})$  inferiore ad 1 (il valore normale è di 3 - 3,5), ma anche liquorale, visto che tali aminoacidi utilizzano lo stesso sistema di trasporto per superare la barriera ematoencefalica. Si ritiene che tale rapporto sia un fattore importante per la patogenesi dell'encefalopatia epatica. La causa di questa alterazione dell'aminoacidogramma plasmatico risiede nell'aumentata utilizzazione degli aminoacidi a catena ramificata da parte del muscolo, per scopi essenzialmente energetici, mentre l'aumento degli aromatici e solforati sarebbe dovuto all'effetto combinato di un aumento del catabolismo proteico muscolare, con aumentata produzione, combinato ad una ridotta metabolizzazione epatica.

Gli aminoacidi aromatici, che sono i precursori di alcuni fisiologici neurotrasmettitori (adrenalina, noradrenalina, serotonina), se presenti in elevate concentrazioni possono attivare vie metaboliche, normalmente non significative, con la sintesi di prodotti dotati di debole attività neurotrasmettitrice (i c. d. falsi neurotrasmettitori, tra i quali la octopamina e la feniletanolamina sono i più noti) in grado di interferire con il normale processo di trasmissione dell'impulso nervoso. A questi composti, più che all'iperammoniemia, viene riconosciuto un ruolo importante nella genesi dell'encefalopatia epatica.

I dati che avevano documentato un ruolo importante dell'iperammoniemia nella genesi dell'encefalopatia epatica sarebbero anch'essi inseribili in un quadro di alterazione del metabolismo aminoacidico. E' noto che la barriera ematoencefalica è permeabile all'ammoniaca, ma tale prodotto, assai tossico, viene utilizzato dagli astrociti per sintetizzare glutamina, che per attraversare la barriera emato-encefalica utilizzerebbe, in uscita ed in entrata, lo stesso carrier degli altri aminoacidi neutri.

Il quadro complessivo è quello di un aumento plasmatico di aromatici che vengono trasportati all'interno del liquor in grandi quantità non solo per la loro alta concentrazione, ma anche per la ridotta concentrazione di ramificati, che utilizzano lo stesso sistema di trasporto, ma anche per un'aumentata produzione cerebrale di glutamina che favorirebbe l'ingresso degli aromatici. Tali aminoacidi sarebbero i responsabili della sintesi dei falsi neurotrasmettitori implicati nella genesi delle turbe dello stato di coscienza.

Il razionale per la somministrazione di aminoacidi ramificati nel paziente con cirrosi epatica ed encefalopatia si basa sui seguenti punti:

- I. Come fonte preferenziale di energia, considerate le alterazioni metaboliche dei pazienti cirrotici (relativa intolleranza al glucosio, alterazione del metabolismo lipidico e della chetogenesi, ipermetabolismo), gli aminoacidi ramificati possono soddisfare una quota rilevante del fabbisogno energetico.
- II. La somministrazione di aminoacidi ramificati comporta una inibizione della proteolisi muscolare ed uno stimolo della sintesi proteica a livello muscolare ed epatico: tale effetto, nell'uomo, è probabilmente più caratteristico dell'acido o-cheto-isocaproico, il cheto-derivato della leucina (nei ratti, l'effetto specifico di ogni singolo aminoacido ramificato ha un'entità variabile in relazione alla specie).

- III. Gli aminoacidi neutri ("large neutral amino acids" in particolare gli aminoacidi ramificati e gli aromatici fenilalanina, tirosina, triptofano, oltre a metionina ed istidina) competono fra di loro nel passaggio attraverso la barriera emato-encefalica e nel trasporto dentro le cellule neuronali mediante il sistema L. Nella cirrosi la riduzione dei livelli plasmatici dei ramificati, causata da una maggior utilizzazione metabolica di essi, facilita il passaggio degli aromatici (che sono precursori di falsi neurotrasmettitori, coinvolti nello sviluppo dell'encefalopatia). La somministrazione di aminoacidi ramificati ne riporta verso la norma i livelli plasmatici, correggendo così lo squilibrio fra ramificati ed aromatici responsabile dell'encefalopatia. Alla normalizzazione del profilo aminoacidemico plasmatico concorre anche l'effetto anticatabolico dei ramificati, che riduce la liberazione di aminoacidi aromatici della proteolisi.
- IV. Riequilibrando il profilo aminoacidemico plasmatico può essere normalizzata anche la sintesi periferica di falsi neurotrasmettitori (responsabile almeno in parte delle alterazioni del tono vascolare della cirrosi).
- V. L'impiego degli aminoacidi ramificati nella sintesi di acido glutammico e di glutammina è anche stato considerato, in studi sperimentali, quale fattore protettivo contro la neurotossicità dell'ammoniaca. Nei pazienti cirrotici in condizioni di stress, come pure in stati post-traumatici di varia eziologia e nella sepsi, gli elementi appena menzionati (rilevanti per la somministrazione di aminoacidi ramificati nella semplice condizione di cirrosi con encefalopatia) vanno considerati insieme ad altri elementi importantissimi: il marcato ipercatabolismo proteico ed il contemporaneo aumento dei processi selettivi di sintesi proteica (quelli finalizzati alla difesa contro i microrganismi aggressori e alla riparazione dei danni tissutali) che caratterizzano gli stati di stress post-traumatico e la sepsi. In tali condizioni è necessario somministrare dosi di aminoacidi più alte del normale per limitare le conseguenze dell'ipercatabolismo proteico e per sostenere i processi di sintesi.

Quindi non è sufficiente la somministrazione di soli aminoacidi ramificati, ma deve essere ricercato un effetto vantaggioso cumulativo della somministrazione di alte dosi di aminoacidi ramificati insieme a dosi adeguate di tutti gli altri aminoacidi.

Negli stati post-traumatici e nella sepsi, dove si osserva un elevato catabolismo proteico, la necessità di supportare metabolicamente cellule essenziali per la risposta immunitaria e cicatriziale e la frequente associazione di uno stato encefalopatico analogo a quello della cirrosi, consigliamo la somministrazione di alte dosi di aminoacidi ramificati in associazione a dosi adeguate di tutti gli altri aminoacidi.

Lo scopo dell'arricchimento in aminoacidi ramificati è quello di fornire in determinate situazioni (soprattutto stati posttraumatici di varia eziologia, sepsi, ustioni) un sostegno nutrizionale più appropriato ai fini del controllo del catabolismo proteico causato dalla malattia, ed ai fini dello stimolo della sintesi proteica e del miglioramento del metabolismo energetico.

La somministrazione di alte dosi di aminoacidi ramificati induce nella cirrosi (ed in parte nella sepsi) una normalizzazione del profilo aminoacidemico, un miglior metabolismo dell'ammoniaca ed un miglioramento conseguente dello stato di encefalopatia, aumentando il numero dei pazienti che si risvegliava dal coma epatico rispetto ai trattamenti convenzionali e promuovendo un più rapido risveglio, anche se l'effetto sulla sopravvivenza è incerto e l'effetto positivo appare legato anche al raggiungimento di uno stato di anabolismo, e dipende quindi da un adeguato apporto di calorie.

Negli stati di stress (trauma, intervento chirurgico, sepsi) si osserva un bilancio azotato fortemente negativo a causa dell'ipercatabolismo muscolare e viscerale che si realizza nell'ambito di una mobilitazione acuta dei depositi di carboidrati, lipidi e proteine al fine di mantenere condizioni metaboliche ottimali per la reazione di difesa e per la guarigione delle ferite. In particolare aumenta la velocità di degradazione proteica nel muscolo scheletrico con lo scopo di mettere a disposizione dell'organismo grandi quantità di aminoacidi liberi per i seguenti processi:

- a) sintesi proteiche selettive (riparazione dei tessuti lesi e sintesi di anticorpi, cellule ed altri elementi che partecipano alla risposta immunitaria);
- b) uso di aminoacidi gluconeogenetici per il mantenimento della gluconeogenesi epatica;
- c) ossidazione degli aminoacidi ramificati, che divengono substrati preferenziali per la produzione di energia. Aumentando la gravità e la durata della sepsi, si riduce la concentrazione plasmatica di aminoacidi ramificati utilizzati in grande quantità dal muscolo, ed aumenta quella di aminoacidi aromatici (ottenuti dall'ipercatabolismo proteico e non facilmente metabolizzati da parte del fegato). In questo ambito la somministrazione di una miscela di aminoacidi arricchita con ramificati (e povera in aromatici e solforati) contribuisce, analogamente a quanto sopra menzionato per la cirrosi, a riequilibrare l'aminoacidigramma plasmatico. La rilevanza di un simile effetto è legata anche al fatto che per lo sviluppo dell'encefalopatia settica viene considerato responsabile un meccanismo simile a quello indicato per l'encefalopatia cirrotica.

Analogamente a quanto menzionato in precedenza, con alte dosi di aminoacidi ramificati si fornisce anche un substrato energetico preferenziale per il muscolo e si tenta di ottimizzare l'impiego degli altri aminoacidi contemporaneamente somministrati (grazie alle proprietà anti-cataboliche e pro-anaboliche dei ramificati). L'effetto sulla sintesi proteica epatica ed il miglioramento delle difese del paziente hanno implicazioni importanti ai fini della sopravvivenza.

Un altro elemento importante, infine, è il ruolo dei ramificati come donatori di azoto per la sintesi di glutamina (il cui fabbisogno come substrato energetico per le cellule del sistema immune, intestinali e renali, aumenta notevolmente in tali condizioni).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio metabisolfito

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Gli additivi possono essere incompatibili.

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**

2 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).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Somministrazione dell'infusione:

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 Ioselect 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.
- Solo per uso singolo.
- Confermare l'integrità del contenitore. Usare solo se il contenitore non è danneggiato e se la soluzione è limpida ed incolore o leggermente gialla.
- Non ricollegare alcun contenitore parzialmente utilizzato
- Controllare la soluzione finale per rilevare eventuali alterazione di colore e particelle.

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

BAXTER S.p.A.

Via del Serafico 89

00142 Roma, Italia

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

20 Flaconi da 500 ml A.I.C. n° 029362035

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

Maggio 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Ottobre 2021

Agenzia Italiana del Farmaco