KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PERİFERAMİN Amino Asit IV İnfüzyon Çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her 100 mL'lik çözeltide;

– Gliserin (gliserol)*	3,00 g
– L-İzolösin**	0,21 g
– L-Lösin**	0,27 g
– L-Lizin** (L-Lizin asetat 0.31 g olarak)	0,22 g
– L-Metiyonin**	0,16 g
– L-Fenilalanin**	0,17 g
– L-Treonin**	0,12 g
– L-Triptofan**	0,046 g
– L-Valin**	0,20 g
– L-Alanin***	0,21 g
– Glisin (Amino asetik asit)***	0,42 g
– L-Arjinin***	0,29 g
– L-Histidin***	0,085 g
– L-Prolin***	0,34 g
– L-Serin***	0,18 g
– L-Sistein, $HCl.H_2O$***	< 0,02 g
– Sodyum asetat trihidrat	0,204 g
– Magnezyum asetat tetrahidrat	0,054 g
– Kalsiyum asetat monohidrat	0,026 g
– Sodyum klorür	0,117 g
– Potasyum klorür	0,149 g
– Fosforik asit	0,041 g

pH: 6,8 (6,5 – 7,0). Glasiyel asetik asit ile ayarlanmıştır.

Ozmolarite: 735 mOsm/litre

Elektrolit derişimleri (mEq/litre): Sodyum 35; Potasyum 24,5; Kalsiyum 3; Magnezyum 5; Klorür 41; Fosfat ($HPO4^{=}$) 7 (3,5 mmol/litre; % 10,9 mg P); Asetat 47 (23 mEq/l inorganik asetat tuzu olarak eklenmiştir)****

* Protein dışı enerji kaynağı

** Esansiyel amino asit

*** Esansiyel olmayan amino asitler

**** Parenteral beslenmede lizin asetat ve asetik asit olarak eklenen asetatın renal ve respiratuvar fonksiyonlar normal olduğunda net asit-baz dengesini etkilemeyeceği düşünülmektedir. Bu durumu kanıtlayan deneysel veri bulunmamasına rağmen klinik deneyimler bu görüşü desteklemektedir.

Yardımcı maddeler:

Potasyum metabisülfit (antioksidan olarak) < 0,05 g/100 mL

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyonluk çözelti.

Berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PERİFERAMİN (elektrolitli amino asit ve gliserin çözeltisi), biyolojik olarak yararlanılabilir fizyolojik orandaki kristalize amino asitlerle birlikte, protein dışı enerji kaynağı olarak gliserin ve erişkin bir insanın günlük gereksinimini karşılayacak miktarda elektrolitler içeren, hipertonik (735 mOsm/litre) steril ve pirojensiz bir çözeltidir.

PERİFERAMİN, beslenme durumu normal olup da orta derecede katabolizmaya girmiş ve kısa bir süre için parenteral beslenmeye gereksinimi olan erişkin hastalarda, vücut proteinlerinin korunması ve azot dengesinin düzeltilmesi için kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Çözeltinin günlük toplam dozu, hastanın günlük protein, protein dışı kalori gereksinimine ve tedaviye verdiği metabolik, hücre içi ve hücre dışı elektrolitler ve klinik yanıta göre düzenlenir. Azot dengesinin ve günlük vücut tartısının belirlenmesi, bireysel protein gereksiniminin

saptanmasında en iyi yöntemdir.

PERİFERAMİN çözeltisinden günde yaklaşık 3 litre verilmesiyle, hastalara toplam 90 gram amino asit, 390 protein dışı kalori ve stabil bir hasta için önerilen, başlıca günlük hücre içi ve hücre dışı elektrolitler sağlanmış olur. Günde 3 litre PERİFERAMİN çözeltisi tedavinin ilk gününden itibaren hasta yakından izlenerek verilebilir.

Diğer intravenöz sıvı tedavilerinde olduğu gibi, esas amaç hastanın çeşitli yollarla (idrar, ter, bilinçsiz kayıplar vb.) kaybettiği su ve elektrolitlerin yerine konmasıdır. Hastanın gereksinmeleri belirli aralıklarla belirlenmeli, ilave elektrolit ve vitaminler ek olarak sağlanmalıdır.

Uygulama şekli:
PERİFERAMİN sadece intravenöz yoldan uygulanır.

İnfüzyon yapılan vende tahriş olasılığını azaltmak için, geniş periferik venler kullanılmalı, infüzyon hızı düşük tutulmalı, ilave elektrolitler bütün güne dengeli olarak dağıtılmalı ve tahriş edebilecek diğer ilaçların enjeksiyonunda başka venler kullanılmalıdır.

Akış hızı ilk bir saat boyunca kademeli olarak arttırılmalıdır.

Akış hızı, uygulanan doz, alınacak günlük hacim ve infüzyon süresi dikkate alınarak ayarlanmalıdır.

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

Tüm parenteral nütrisyon solüsyonlarının uygulanması sırasında son bir filtrenin kullanılması önerilir.

Kesin belgelenmiş veya çok önemli olmadıkça PERİFERAMİN çözeltisine ekleme yapılmamalıdır. Gerekli hallerde eczacıya danışınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:
PERİFERAMİN böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amino asit çözeltilerinin uygulanması, serum amino asit dengesizliğine, hiperamonyemi, prerenal azotemi, stupor ve komaya yol açabilir. Hiperamonyemi belirtileri gelişen bir hastada, amino asit uygulanmasına son verilmeli ve hastanın klinik durumu yeniden değerlendirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

PERİFERAMİN erişkinlerde kullanım amaçlı bir üründür. Bebek ve çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda, yaşlı hastalarda yanıtın gençlerden farklı olup olmadığı belirlemeye yetecek sayıda 65'inden yaşlı hasta yer almamıştır. Bildirilen diğer klinik deneyimlere göre yaşlı hastalarda yanıt gençlerden farklılık göstermemiştir. Yaşlı hastalarda daha genç olanlara göre karaciğer, böbrek ya da kardiyak işlevler daha düşük ve birlikte başka hastalık ve ilaç kullanımı daha sık olduğundan genel olarak doz seçimi dikkatle yapılarak, dozun en düşük düzeyden başlatılması önerilir.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Böbrek yetmezliği
- İleri derecede karaciğer hastalığı ve karaciğer koması
- Azalmış azot yararlanımı ile birlikte seyreden metabolik hastalıklar
- Etkin maddelerden veya yardımcı maddelerden herhangi birine veya karıştırıldığı diğer çözeltilerin bileşenlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık durumunda

4.4 Özel kullanım uyanları ve önlemleri

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

Parenteral nütrisyonun bir bileşeni olarak uygulanan PERİFERAMİN ile anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar ve diğer aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bir reaksiyonun herhangi bir belirtisi veya semptomu gelişirse infüzyon derhal durdurulmalıdır.

Parenteral nütrisyon alan hastalarda pulmoner vasküler emboli ve pulmoner distrese neden olan pulmoner vasküler çökeltiler bildirilmiştir. Bazı durumlarda, ölümcül sonuçlar meydana gelmiştir. Çözeltiye aşırı kalsiyum ve fosfat ilavesi, kalsiyum fosfat çökeltilerinin oluşma riskini artırır. Çözeltide fosfat tuzu bulunmadığında bile çökeltiler bildirilmiştir. Hat içi filtrenin distalinde ve in vivo çökelti oluşumundan şüphelenilen çökelme de bildirilmiştir. Pulmoner sıkıntı belirtileri ortaya çıkarsa, infüzyon durdurulmalı ve tıbbi değerlendirme başlatılmalıdır. Çözeltinin incelenmesine ek olarak, infüzyon seti ve kateter de çökeltiler için periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Ciddi şekilde yetersiz beslenen hastaların yeniden beslenmesi, hasta anabolik hale geldikçe potasyum, fosfor ve magnezyumun hücre içine kayması ile karakterize edilen yeniden beslenme sendromuna (refeeding syndrome) neden olabilir. Tiamin eksikliği ve sıvı tutulumu da gelişebilir. Dikkatli bir monitorizasyon ve besin alımlarının yavaş yavaş arttırılması, aşırı beslenmeden kaçınarak bu komplikasyonları önleyebilir.

Amino asitlerin periferik intravenöz infüzyonu, kan üre azotunda (BUN), hafif bir yükselmeye yol açar; bu da artan protein alımının doğal sonucudur. Böbrek ya da karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda BUN yükselmesi daha fazla olabilir. BUN düzeyi postprandiyal sınırları aştığında ve yükselmeye devam ettiğinde, PERİFERAMİN uygulanması devam edilmemelidir.

Tıbbi literatürde gliserol alımına bağlı yan etkiler arasında hemoliz, hemoglobinüri ve böbrek hasarı bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda bu yan etkilerden hiçbirine rastlanmamıştır. Genellikle bu tür yan etkilerin meydana gelişi verilen doza, uygulama yoluna ve farmasötik formülasyona bağlıdır. İzotonik sodyum klorür içinde hazırlandığında, %40'a kadar varan yüksek yoğunluktaki gliserol çözeltileri hemolitik değildir. Buna karşılık başka solüt içermeyen düşük yoğunluktaki (örn. %3) gliserol çözeltilerinin deri altına verilmesi hemolize yol açabilir. Damar içi uygulamalarında aynı etkinin meydana gelebilmesi için, deri altında verilenin 20 katı yüksek dozların uygulanması gerekir. Gliserolün deri altına uygulanması hemoglobinüri yapabilir. Bu nedenle, bu tür çözeltilerin hastaya verilişi sırasında, infüzyon yeri sık sık kontrol edilerek çözeltinin deri altına gitmemesine dikkat edilmelidir.

Aşağıdaki durumlarda, elektrolit içeren çözeltilerin uygulanması sırasında ileri derecede dikkatli olmalıdır.

- Konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve sodyum retansiyonuyla birlikte ödem gösteren hastalarda, sodyum iyonu içeren çözeltiler dikkatle uygulanmalıdır.
- Hiperkalemi, böbrek yetmezliği ve diğer potasyum iyonu birikimiyle seyreden

hastalıklarda potasyum iyonu içeren çözeltiler dikkatle uygulanmalıdır.

- Metabolik ya da solunum alkalozu gösteren hastalara, kaynağı inorganik tuz olan asetat iyonu içeren çözeltiler dikkatle uygulanmalıdır.
- Kalsiyum iyonu içeren çözeltiler hastaya kan verilen setten verilmemelidir; kanın pıhtılaşmasına yol açabilirler.

Özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak yüklenmeye yol açılmamasına dikkat edilmelidir.

Diyabetli hastalarda, kandaki şeker düzeyleri sık sık kontrol edilmelidir.

Parenteral yoldan beslenmeyi etkili ve güvenilir bir biçimde uygulayabilmek için, beslenme ve vücuttaki proteinlerin korunması konusundaki bilgilerin yanı sıra, bu tedavi sırasında gelişebilecek komplikasyonları tanıma ve tedavi etme yönünde iyi bir klinik deneyim gerekir. Parenteral beslenmenin uygun bir biçimde sürdürülebilmesi için, sık laboratuvar tetkikleri ve klinik değerlendirmeler yapılmalıdır. Periferik yoldan yapılan protein koruyucu tedavi, kısa bir süre içinde hastaya nütrisyonel destek sağlama amacına yöneliktir. Uzun süreli besin desteği alan bir hastanın oral ya da parenteral beslenme programları, vücut ağırlığının idamesini sağlayacak yeterlilikte, protein kökenli olmayan kaloriler içermelidir.

PERİFERAMİN çözeltisinin elektrolit bileşimi, erişkinlerde, periferik infüzyonla yapılan protein koruyucu tedavi süresince olan günlük gereksinimlere göre düzenlenmiştir. Anormal elektrolit kayıpları ayrıca değerlendirilmeli ve yerine konmalıdır.

PERİFERAMİN çözeltisinin periferik venlerden verilişi sırasında iğne ya da kateter, ven içine, doğru bir biçimde yerleştirilmelidir.

Hipertonik çözeltilerin damar içi uygulanması sırasında uygulamanın yapıldığı damarlarda flebit insidansının arttığı bulunmuştur. Klinik çalışmalarda, uygulamanın yapıldığı damardaki flebit sıklığı daha az hipertonik çözeltilerle görülebilenden hafifçe daha yüksektir. Sık sık damar değiştirerek ya da filtreler (in-line) kullanarak flebit sıklığı azaltılabilir.

Çözeltiye karıştırılan ilave maddelerin bulunmasına bağlı bir geçimsizliğin anlaşılabilmesi için son karışım, karıştırma işleminden hemen sonra, uygulama öncesinde ve uygulama sırasında bulanıklık ve çökeltiler açısından kontrol edilmelidir.

Yalnızca berrak ve vakumu bozulmamış şişelerde bulunan çözeltiler kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha fazla sodyum içerir; Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder; yani aslında

“potasyum içermez”.

Bu ürün antioksidan olarak potasyum metabisülfit içermektedir. Sülfit içeriği, nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilir.

Uygulama sırasında sık sık laboratuvar tetkiki ve klinik değerlendirmeler yapılmalıdır.
Laboratuvar tetkiklerinde kan şeker ve elektrolit düzeyi, serum proteinleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile asit-baz ve sıvı dengesiyle ilgili değerlendirmeler yer almalıdır. Hastanın durumuna göre diğer testler de yapılabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ek bir santral depresif etki oluşmaması için magnezyum içeren çözelti almakta olan hastalara barbitüratlar, narkotikler, hipnotikler ya da sistemik anesteziklerin dozu dikkatle ayarlanmalıdır.

Çözeltiye ek ilaç eklenirken aseptik teknik kullanılmalıdır. Ekleme sonrası oluşan çözeltinin iyice karışması sağlanmalıdır. Ekleme yapılan çözeltiler saklanmamalı ve mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
PERİFERAMİN’in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımını araştıran bir çalışma bulunmadığından, bu popülasyonda uygulanması sonrasında doğum kontrolü yöntemi kullanılıp kullanılmayacağı konusunda bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
PERİFERAMİN’in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
PERİFERAMİN doktor tarafından gerekli görülmediği sürece gebe kadınlarda

kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İlacın anne sütüyle salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütüyle salgılandığından, emziren bir anneye PERİFERAMİN uygulanırken dikkat edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Bilinen olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Görülen advers ilaç reaksiyonlarının sıklık sınıflandırması şu şekildedir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek, izole raporlar dahil (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda pazarlama sonraki deneyimde amino asit çözeltilerinin periferik yoldan uygulanmama bağlı olarak bildirilen advers reaksiyonlar listelenmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar*; aşırı duyarlılık**

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı***

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: İnfüzyon yapılan bölgede sıcaklık hissi, flebit, tromboz; genel sıcak basması***, ateş***.

* Cilt, gastrointestinal ve şiddetli dolaşım (şok) ve solunum belirtileri dahil

** Aşağıdaki belirtileri içerir: Pireksi, Titreme, Hipotansiyon, Hipertansiyon, Artralji, Miyalji, Ürtiker, Döküntü, Kaşıntı, Eritem, Baş ağrısı.

*** Literatürde amino asit çözeltilerinin periferik yoldan uygulanmasına bağlı olarak bildirilen advers etkiler.

Amino asit bileşeninin neden olabileceği veya katkıda bulunarak primer veya sekonder olarak bir rol oynayabileceği parenteral beslenme ile bildirilen advers reaksiyonlar şunları içerir:

- Karaciğer yetmezliği, Karaciğer sirozu, Hepatik fibrozis, Kolestaz, Hepatik steatoz, Kanda bilirubin düzeylerinde artış, Karaciğer enzimlerinde artış; Kolesistit, kolelitiazis
- İnfüzyon bölgesi tromboflebiti; venöz tahriş (infüzyon bölgesinde flebit, ağrı, eritem, sıcaklık, şişme, sertleşme).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Uygunsuz tedavi yaklaşımlarının neden olduğu (aşırı doz ve/veya önerilenden daha yüksek infüzyon hızı), hipervolemi, elektrolit bozuklukları, asidoz ve/veya azotemi oluşabilir. Bu gibi durumlarda, infüzyon derhal durdurulmalıdır. Tıbbi olarak uygunsa, klinik komplikasyonları önlemek için daha fazla müdahale gerekebilir.

Doz aşımı için spesifik bir antidotu yoktur. Acil tedavi prosedürleri uygun semptomatik tedavi yöntemlerini içermelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan ikameleri ve perfüzyon çözeltileri, İ.V. çözeltiler, Parenteral beslenme çözeltileri, kombinasyonlar

ATC kodu: B05BA10

PERİFERAMİN (elektrolitli amino asit ve gliserin çözeltisi), biyolojik olarak yararlanılabilir fizyolojik orandaki kristalize amino asitlerle birlikte, protein dışı enerji kaynağı olarak gliserin ve erişkin bir insanın günlük gereksinimini karşılayacak miktarda elektrolitler içeren, hafifçe hipertonik (735 mOsm/litre) steril ve pirojensiz bir çözeltidir.

PERİFERAMİN çözeltisinin pH'sı 6,8 (6,5 – 7,0)'dir.

Elektrolit derişimleri ise şu şekildedir: Sodyum 35 mEq/litre; Potasyum 24,5 mEq/litre; Kalsiyum 3 mEq/litre; Magnezyum 5 mEq/litre; Klorür 41 mEq/litre; Fosfat ($HPO4^-$)

7 mEq/litre (3,5 mmol/litre; % 10,9 mg P); Asetat 47 mEq/litre (23 mEq/l inorganik asetat tuzu olarak eklenmiştir).

1000 mL'lik bir şişe çözelti parenteral yoldan organizmaya verildiğinde 29 g proteine eşdeğer miktarda amino asit (4,6 g azot) ve protein dışı enerji kaynağı olarak 130 kalori sağlar.

Amino asitler, vücuttaki protein sentezi için gerekli yapı taşlarıdır. Bu yapı taşlarının dışarıdan verilmesiyle, vücut proteini ve kas kitlesi korunur. Yararlanılabilir bir enerji kaynağı olan gliserin (gliserol) de vücut proteinlerinin korunmasında yardımcı olur. Gliserol, vücutta önce alfa-gliserofosfata fosforile edilmesi ve daha sonra da glukoz metabolizmasının enerji üretimi aşamasında, önemli iki triozdan biri olan dihidroksi aseton fosfata çevrilmesiyle etkin bir enerji maddesi olarak görev alır.

Gliserol metabolizması hem deney hayvanlarında hem de insan organizmasında incelenmiştir. Glukoneogenez amacıyla, yüksek düzeydeki gliserol yararlanımından karaciğer sorumludur ve vücuttaki toplam gliserol yararlanımının en az dörtte üçü karaciğerde olmaktadır. Böbrekler, vücudun gliserol yararlanım kapasitesinin beşte birine katılır. Beyin, bağırsak, kas, akciğer, lökosit ve spermler gliserolu değişik oranlarda kullanan doku ve hücreler arasındadır.

Çok merkezli bir klinik araştırmada, elektrolitli amino asit ve gliserin çözeltisi (PERİFERAMİN) verilen hafif katabolik durumdaki ameliyat sonrası hastalarındaki azot dengesi izonitrojenli amino asit tedavisi gören hastalarınkine oranla anlamlı bir şekilde daha iyi bulunmuştur.

Sodyum, hücre dışı sıvının başlıca katyonudur. Serumda normal sodyum düzeyi 135-145 mEq/l'dir. Vücut sıvılarının temel düzenleyicisi olan sodyum düzeyleri birçok mekanizma ile oldukça sabit olarak bu düzeylerde tutulur. Örneğin serum sodyum düzeyleri yükseldiğinde, antidiüretik hormon salgılanması azalarak, böbreklerden sodyum atılımı olurken; sodyum düzeyleri azaldığında antidiüretik hormon salgılanması artar ve sodyumun serum düzeyleri korunmaya çalışılır.

Sodyum etkisini primer olarak vücuttaki suyun dağılımı, sıvı dengesi ve vücut sıvılarının ozmotik basıncının kontrolü ile gösterir. Sodyum aynı zamanda klorür ve bikarbonat ile birlikte vücut sıvılarının asit-baz dengesinin düzenlenmesiyle de ilişkilidir.

Potasyum hücre içi sıvının ana katyonudur, asit baz dengesinin idamesi, izotonisite, hücrenin elektrodinamik özellikleri için gereklidir. Serumda normal potasyum düzeyi 3-4,5 mEq/l'dir. Potasyum düzeyleri yükseldiğinde böbrekler bu iyonu hızla vücuttan uzaklaştırır. Potasyum birçok enzimatik reaksiyon için önemli bir reaktivatördür; sinir impulslarının iletilmesi, kalp ve iskelet kaslarının kontraktilitesi, gastrik sekresyonlar, renal fonksiyonlar, doku sentezi ve

karbonhidrat metabolizması gibi birçok fizyolojik süreç için yaşamsal öneme sahiptir. Potasyum eksikliği; nöromüsküler işlevin bozulması, bağırsak dilatasyonu ve ileus ile kendini gösterir.

Kalsiyum normal sinirsel ileti, kasların kasılması ve kanın pıhtılaşabilmesi için gerekli bir iyondur.

Yumuşak dokuların ana intraselüler katyonu olan magnezyum ise, başlıca, karbonhidrat ve protein metabolizmasıyla ilgili enzimatik reaksiyonlarda bir kofaktör olarak görev alır. Magnezyum ayrıca nörokimyasal iletide ve nöromüsküler eksitabilitede rol alır. Magnezyum azlığında taşikardi, hipertansiyon, aşırı sinirsel duyarlılık ve psikotik davranışlar görülebilir.

Serumdaki normal düzeyleri 100-106 mEq/l olan hücre dışı sıvının başlıca anyonu olan klorür, sodyum metabolizmasını yakından izler ve vücudun asit-baz dengesinde olan değişiklikler klorür konsantrasyonunda olan değişiklikler ile yansıtılır.

Fosfat, en önemli hücre içi anyondur; substratların metabolizması için enerji sağlar ve hemen hemen tüm organ ve dokularda gerçekleşen önemli metabolik ve enzimatik reaksiyonlarda yer alır. Kalsiyum düzeyleri üzerinde düzenleyici etkisi vardır, asit-baz dengesi üzerinde tampon bir etkisi bulunur ve hidrojen iyonlarının böbreklerden atılımında primer rol oynar. Vücudun asit-baz dengesinin korunması için tampon rolü üstlenen fosfatın en önemli komponentlerinden olan fosforun normal serum düzeyi 0,3-0,45 mg/1 kadardır.

PERİFERAMİN bileşimindeki sodyum ve magnezyum asetat, asetik asit tuzlarından biridir, kaslarda ve diğer periferik dokularda hızla metabolize edilerek vücutta kullanıma hazır bir alkali kaynağı işlevini yüklenir. Asetat, yağ asidi sentezinin nihai karbon kaynağı olan asetil - koenzim A'ya çevrildikten sonra, Krebs siklusunda tam oksidasyona uğrayarak metabolize edilir. Organizmaya sodyum tuzu şeklinde infüzyon yoluyla verilen asetat, bir hidrojen iyonu alarak, tüketilen her asetat iyonu yerine bir bikarbonat iyonu sağlar ve hızla karbondioksit ve suya metabolize olur.

Asetat tuzlarının bikarbonat prekürsörü ve alkalileştirici madde görevi yapabilmeleri için organizmadaki dolaşım ve metabolizmanın yeterli düzeyde bulunması gerekir. Asetatın metabolize edilemediği durumlarda asit - baz dengesinde değişiklik olmaz. Asetat, kan pH'ını ve kandaki total karbondioksiti etkili bir şekilde yükselterek belirgin klinik durumlarda tercih edilen bir bikarbonat prekürsörüdür. Metabolizma siklusuna laktattan farklı bir noktada katılan asetat, karbondioksit ve suya kadar olan metabolizması ve bikarbonat üretimi sırasında daha az oksijene gereksinim gösterir. Mikrosirkülasyondaki yetersizliğin doku hipoksisine yol açtığı durumlarda bu özellik önem kazanır. Asetat iyonu, primer olarak, kaslarda ve diğer periferik

dokularda metabolize edildiğinden, karaciğer metabolizmasının iyi işlemediği durumlarda bile etkili bir alkalileştirici olarak etki eder.

Parenteral beslenmede lizin asetat ve asetik asit olarak eklenen asetatın renal ve respiratuvar fonksiyonlar normal olduğunda net asit-baz dengesini etkilemeyeceği düşünülmektedir. Bu durumu kanıtlayan deneysel veri bulunmamasına rağmen klinik deneyimler bu görüşü desteklemektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

İntravenöz olarak verilen amino asitlerin farmakokinetiği, ağız yoluyla alınan amino asitlerinkiyle temel olarak aynıdır. Ancak gıdalardaki proteinlerden gelen amino asitler, sistemik dolaşıma ulaşmadan önce portal venden geçerler.

Emilim:
İntravenöz yoldan uygulanan ilaçların içindeki etkin maddeler uygulamadan hemen sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Dağılım:
İntravenöz olarak uygulanan amino asitler doku absorpsiyonu ile hızla kandan uzaklaştırırlar ve yine burada hızla metabolize edilirler (protein sentezi, oksidasyon).

Radyoaktif olarak işaretlenmiş sodyum (^{24}Na) enjeksiyonu sonrası yarılanma ömrü, enjekte edilen sodyumun %99'u için 11-13 gün ve kalan % l'i için bir yıldır. Sodyumun dağılımı dokulara göre değişir: kas, karaciğer, böbrek, kıkırdak ve deride hızlı, eritrosit ve nöronlarda yavaş, kemikte ise çok yavaştır.

Hücre dışı sıvıdaki potasyum hücre içine, hücre dışındaki konsantrasyonunun 40 katına ulaşana kadar aktif transport ile girer.

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

Kalsiyumun %99'u kemiklerde bulunur. Geri kalan %1'lik bölümüyse vücut doku ve sıvılarında bulunur. Plazma kalsiyum düzeyleri parathormon, kalsitonin ve vitamin D ile düzenlenmektedir. Plazmadaki kalsiyumun %47'si fizyolojik olarak aktif olan iyonize formdadır, %6'sı fosfat ve sitrat olarak anyonlarla kompleks oluşturmuş formdadır. Geri kalan

kalsiyum ise özellikle albumin olmak üzere plazma proteinlerine bağlı durumdadır. Plazma albumin düzeyleri artarsa (dehidratasyonda olduğu gibi) veya azalırsa (malign olaylarda sıkça görüldüğü gibi) iyonize kalsiyum oranı da değişir. Bu nedenle total plazma kalsiyum konsantrasyonu genellikle plazma albumin düzeyleriyle ayarlanır.

Vücutta magnezyumun yaklaşık %50'si kemiklerde bulunur; diğer yarısı da diğer doku hücrelerinde bulunmaktadır. Magnezyumun yalnızca %1 'i kanda kalır.

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

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

Biyotransformasyon:

İntravenöz olarak uygulanan amino asitler, bağırsaklardan emilen amino asitlere benzer bir şekilde ve oranda metabolize olurlar. Protein sentezindeki kullanımlarına ek olarak, artık amino asitler metabolik yakıt olarak da kullanılmaktadır. Amino asitler deamine edilmekte ve amonyum üre döngüsüne girmektedir. Amino asitin karbon atomları derhal piruvat, asetil CoA, asetoasetat veya sitrik asit siklusuna çevrilmektedir.

Gliserol, vücutta önce alfa-gliserofosfata fosforile edilir ve daha sonra da glukoz metabolizmasının enerji üretimi aşamasında önemli iki triozdan biri olan dihidroksi aseton fosfata çevrilir. Vücuttaki toplam gliserol yararlanımının en az dörtte üçü karaciğerde olmaktadır. Böbrekler, vücudun gliserol yararlanım kapasitesinin beşte birine katılır. Beyin, bağırsak, kas, akciğer, lökosit ve spermler gliserolu değişik oranlarda kullanan doku ve hücreler arasındadır.

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

Eliminasyon:

Amino asitler protein sentezinde kullanıldıklarından alındıkları şekliyle eliminasyona uğramazlar. Amino asit artıkları ise deamine edilerek $NH4^+$ (amonyum) - üre döngüsüne

girmekte ve esas olarak idrarla atılmaktadır.

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

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

Potasyumun %80-90'ı esas olarak böbrekler ile atılır. Geri kalan dışkı ile ve çok az bir kısmı da terleme ile atılır. Potasyum glomerüllerde filtre edilir, proksimal tübüllerden geri emilir ve distal tübüllerde Na-K değişimi ile sekrete edilir. Potasyumun tübüler sekresyonu, hidrojen iyon değişimi, asit-baz dengesi ve adrenal hormonlardan da etkilenir.

Kalsiyum fazlalığı genellikle böbrekler yoluyla atılır. Oral uygulama sırasında emilmeyen kalsiyum, safra ve pankreas salgılarıyla beraber dışkı ile atılır. Az bir miktar kalsiyum da ter, deri, saç ve tırnaklar ile kaybedilir. Kalsiyum plasenta ve anne sütüne geçmektedir.

Magnezyum fazlalığı böbrekler yoluyla atılır.

Fosfatlar renal yolla atılırlar. Plazma fosfatı glomerüllerden filtre edilir ve %80'den fazlası tübüllerden geri emilir.

Fosfatın en önemli komponentlerinden olan ve normal serum düzeyi 0,3-0,45 mg/l kadar olan fosforunsa böbreklerden atılma mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, plazmadaki fosfatın böbreklerden süzüldükten sonra %85-90 oranında tübüllerden geri emildiği ve D vitamininin bu oranı arttırdığı kabul edilir.

Gliserol böbrekler yolu ile atılır.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

PERİFERAMİN ile gerçekleştirilen herhangi bir *in vitro* ya da *in vivo* karsinojenez, mutajenez ya da fertilite çalışması bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Glasiyel asetik asit (pH ayan için)
Potasyum metabisülfit (antioksidan olarak)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur. Ancak, birlikte kullanılacak sıvı ve ilaçlar geçimsizlik yönünden değerlendirilmelidir. Çözeltiye karıştırılacak maddelere bağlı geçimsizliğin anlaşılabilmesi için karışımın berrak olmasına dikkat edilmelidir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Aşırı sıcaktan ve donmaktan korunmalıdır. Kullanım öncesine kadar ışıktan korunmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

500 mL ve 1000 mL'lik cam şişelerde sunulmuştur.
Setli ve setsiz olmak üzere iki formu bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulamaya yönelik talimatlar

Kullanım öncesi çözelti kontrol edilmelidir.

Yalnızca berrak, partikülsüz ve ambalaj bütünlüğü bozulmamış ürünler kullanılmalıdır.

Uygulama steril apirojen setlerle intravenöz yoldan yapılır. Uygulama seti ürüne iliştirildikten sonra uygulamaya en kısa sürede başlanmalıdır.

Şişedeki rezidüel havaya bağlı olarak meydana gelebilecek bir hava embolisini önlemek için, başka infüzyon sıvılarıyla seri bağlantı yapılmamalıdır.

Çözelti steril uygulama seti aracılığıyla aseptik teknik kullanılarak uygulanmalıdır. Sisteme hava girmemesi için uygulama setinden, kullanım öncesi sıvı geçirilmelidir.

Ek ilaçlar, aseptik koşullarda bir iğne yardımı ile infüzyon öncesi ve sırasında katılabilir. Oluşan son ürünün izotonisitesi parenteral uygulama yapılmadan önce belirlenmiş olmalıdır.

Hastaya uygulamadan önce eklenmiş ilacın çözeltiyle tümüyle karışmış olması gereklidir. Ek ilaç içeren çözeltiler, ilaç eklenmesinden hemen sonra kullanılmalıdır; daha sonra kullanılmak

üzere saklanmamalıdır.

Çözeltiye ek ilaç katılması ya da yanlış uygulama tekniği, ürüne pirojen kontaminasyonuna bağlı ateş reaksiyonuna neden olabilir. Advers reaksiyon görülmesi durumunda infüzyona hemen son verilmelidir.

Tek kullanımlıktır. **Kısmen kullanılmış çözeltiler saklanmamalıdır.**
Kısmen kullanılmış şişeler yeniden hastaya uygulanan sistemlere bağlanmamalıdır.

Ek ilaç ekleme:

Dikkat: Tüm parenteral çözeltilerde olduğu gibi, ürüne eklenecek tüm maddeler ürünle geçimli olmalıdır. Ürüne ekleme yapılacaksa, hastaya uygulamadan önce son karışımında geçimlilik kontrol edilmelidir.

Uygulama öncesi ilaç ekleme

1. Şişenin tıpası dezenfekte edilir.
2. Eklenecek ilaç 19-22 gauge kalınlığındaki bir iğnesi olan enjektörle şişe içine eklenir.
3. Çözelti ve içine eklenen ilaç iyice karıştırılır.

Dikkat: İçine ek ilaç uygulanmış şişeler saklanmamalıdır.

Uygulama sırasında ilaç ekleme

1. Setin klempi kapatılır.
2. Şişenin tıpası dezenfekte edilir.
3. Eklenecek ilaç 19-22 gauge kalınlığındaki bir iğnesi olan enjektörle şişenin içine uygulanır.
4. Çözelti askısından çıkarılır ve ters çevrilir.
5. Bu pozisyondayken şişeye hafifçe vurularak çözelti ve ek ilacın karışması sağlanır.
6. Şişeyi eski konumuna getirerek klemp açılır ve uygulamaya devam edilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Osel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Akbaba Mah. Maraş Cad. No: 52
34820 Beykoz / İstanbul
Tel: (0216) 320 45 50
Faks: (0216) 320 45 56
E-mail: info@osel.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

205 / 11

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.01.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
