

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROCALAMINE® Elektrolitli Enjektabl %3 Amino Asit ve %3 Gliserin Solüsyonu

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
- Lizin**	0.22 g (L-Lizin asetat 0.31 g olarak)
- 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 ₂ O***	< 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
- Potasyum metabisülfid (antioksidan olarak)	< 0.05 g

pH: 6.8 (6.5 – 7.0). Glisyal 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:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyonluk çözelti.

Berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PROCALAMINE, 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:

PROCALAMINE 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 PROCALAMINE 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 gereksinimleri belirli aralıklarla belirlenmeli, ilave elektrolit ve vitaminler ek olarak sağlanmalıdır.

Uygulama şekli:

İnfüzyon yapılan venede 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.

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

Geçimsiz eklemelerden kaçınılmalıdır. Eczacınıza danışınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

PROCALAMINE 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:

PROCALAMINE erişkinlerde kullanım amaçlı bir üründür. Çocuklarda PROCALAMINE kullanımı, herhangi bir amino asit çözeltisinin pediyatrik yaş grubunda kullanımında dikkat edilmesi gereken konulara dikkat edilerek yapılmalıdır.

Uygulanacak miktar vücut ağırlığına göre belirlenmelidir. Yeterli kaloriyle birlikte kilo başına günde 2-3 gram protein genellikle protein gereksinimini karşılamaya yeterlidir ve pozitif azot bilançosunu teşvik eder. Periferik venlerden uygulanacak çözeltilerin ozmolaritesi, normal serum ozmolaritesinin iki katı olan 718 mOsmol/l'den fazla olmamalıdır.

İnfüzyon yapılan vende tahriş olasılığını azaltmak için, geniş periferik venler kullanılmasının yanında infüzyon hızı düşük tutulmalıdır.

Parenteral ilaçlar, çözelti ve ambalajının olanak verdiği sürece uygulama öncesinde bulanıklık ve çökeltiler açısından kontrol edilmelidir.

Geriatrik popülasyon:

PROCALAMINE kullanılarak gerçekleştirilen 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.
- Bir ya da daha fazla amino aside karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu ürün antioksidan olarak potasyum metabisülfite içermektedir. Sülfite 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. Sülfite duyarlılığı astımı olan kişilerde olmayanlara göre daha sık görülmektedir.

DİKKAT: Bu ürün toksik olabilen alüminyum içermektedir. Böbrek fonksiyonunun bozuk olduğu durumlarda parenteral uygulamanın uzun süreli olması ile alüminyum toksik düzeye ulaşabilir. Prematüre yenidoğanlar böbrekleri tam gelişmediğinden özellikle risk altındadır ve alüminyum tutan kalsiyum ve fosfata büyük miktarda gereksinim duyar.

Araştırmalar, prematüre yenidoğanlar da dahil olmak üzere, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda günde kilogram başına 4-5 mikrogram üzerindeki dozlarda verilen parenteral alüminyumun santral sinir sistemi ve kemik toksisitesine yol açan düzeyde alüminyum birikimine sebep olduğunu göstermiştir. Daha düşük uygulama hızlarında bile doku birikimi görülebilir.

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, PROCALAMINE uygulamasına devam edilmemelidir.

Tıbbi literatürde gliserol alımına bağlı yan etkiler arasında hemoliz, hemoglobinüri ve böbrek hasarı bildirilmiştir. PROCALAMINE ile yapılan klinik denemelerde 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 verilmesi 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 yanısıra, 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 gereksinimi olan bir hastanın oral ya da parenteral beslenme programları, vücut ağırlığının idamesini sağlayacak yeterlilikte, protein kökenli olmayan kaloriler içermelidir.

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

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

Hipertonik çözeltilerin damar içi uygulamaları sırasında uygulamanın yapıldığı damarlarda flebit insidansının arttığı bulunmuştur. PROCALAMINE ile yapılan klinik denemelerde, uygulamanın yapıldığı damardaki flebit sıklığı daha az hipertonik çözeltilerle görülebilen 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.

Çözelti litresinde 25 µg/l'den az alüminyum içerir.

Uygulama sırasında sık sık laboratuvar tetkiki ve klinik değerlendirmeler yapılmalıdır.

Laboratuvar tetkiklerinde kan şekeri ve elektrolit düzeyi, serum proteinleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile asit-baz ve sıvı dengesiyle ilgili değerlendirmeler yapılmalıdır. 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 anesteziğin 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

PROCALAMINE'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

PROCALAMINE'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /veveya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PROCALAMINE doktor tarafından gerekli görülmediği sürece gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Çözelti ancak kesin gerekli olduğunda gebelere uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

İlacın anne sütüyle salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir. Bir çok ilaç anne sütüyle salgılandığından, emziren bir anneye PROCALAMINE 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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 uygulanımına bağlı olarak bildirilen advers reaksiyonlar listelenmiştir:

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Bulantı*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: İnfüzyon yapılan bölgede sıcaklık hissi, flebit, tromboz; Genel sıcak basması*, Ateş*

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Parenteral sıvı tedavisi sırasında hastada aşırı sıvı ya da solüt yüklenmesi olursa, hastanın durumu yeniden değerlendirerek uygun tedavi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Parenteral Beslenme Çözeltileri

ATC kodu: B05BA10

PROCALAMINE (Elektrolitli Enjektabl 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 pirojeniz bir çözeltilidir.

PROCALAMINE 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 (HPO_4^-) 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 spermiler gliserolu değişik oranlarda kullanan doku ve hücreler arasındadır.

Çok merkezli bir klinik araştırmada, PROCALAMINE 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 bir çok 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 kontraktilesi, gastrik sekresyonlar, renal fonksiyonlar, doku sentezi ve karbonhidrat metabolizması gibi birçok fizyolojik süreç için yaşamsal öneme sahiptir. Potasyum eksikliği; nöromusküler işlevin bozulması, bağırsak dilatasyonu ve ileus ile kendini gösterir.

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

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 nöromusküler 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/l kadardır.

PROCALAMINE 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 karbondioksidi etkili bir şekilde yükselterek belirgin klinik durumlarda tercih edilen bir bikarbonat prekürsürüdür. 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 eklenecek 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 uzaklaştırılır 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 % 1'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 bölümü ise 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 azalır (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:

Intravenöz 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 spermiler 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 NH_4^+ (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 itirah 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 süzöldükten 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

PROCALAMINE ile gerçekleştirilen herhangi bir *in vitro* ya da *in vivo* karsinogenez, mutajenez ya da fertilité çalışması bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glasiyel asetik asit (pH ayarı için).

Potasyum metabisülfid (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

2 yıl.

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 niteliđi ve içeriđi

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 Yönetmeliđi" 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 ilişitirdikten 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 enjeksiyon ucundan 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 klempini 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. Şişe eski konumuna getirerek klemp açılır ve uygulamaya devam edilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Adresi : Cendere Yolu, Pırnal Keçeli Bahçesi 34390 Ayazağa-İSTANBUL
Tel : (0212) 329 62 00
Faks : (0212) 289 92 75

8. RUHSAT NUMARASI

151-48

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

16.01.1990 / 16.01.1995 / 16.01.2000 / 16.01.2005 / 16.01.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Ağustos 2009