

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glavamin infuusioneste

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1000 ml infuusionestettä sisältää:

<i>Vaikuttava aine</i>	<i>Määrä</i>
Alaniini	16,00 g
Arginiini	11,30 g
Asparagiinihappo	3,40 g
Glutamiinihappo	5,60 g
Glysyyliglutamiini H <sub>2</sub> O (resp. glysiini 10,27 g resp. glutamiini 20,0 g)	30,27 g
Glysyylityrosiini 2H <sub>2</sub> O (resp. glysiini 0,94 g resp. tyrosiini 2,28 g)	3,45 g
Histidiini	6,80 g
Isoleusiini	5,60 g
Leusiini	7,90 g
Lysiiniasettaatti (resp. lysiini 9,0 g)	12,70 g
L-Metioniini	5,60 g
Fenyyialaniini	5,85 g
Proliini	6,80 g
Seriini	4,50 g
Treoniini	5,60 g
Tryptofaani	1,90 g
Valiini	7,30 g

Apuaineet, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

*Valmisteen kuvaus.* Elektrolyytiton, kirkas, väritön tai hieman kellertävä, vapaita aminohappoja ja dipeptidejä sisältävä infuusioneste laskimonsisäiseen ravitsemukseen.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

Glavamin varmistaa aminohappojen saannin osana parenteraalista ravitsemusta, kun suun kautta tapahtuva tai enteraalinen ravitsemus on mahdotonta, riittämätöntä tai vasta-aiheista, etenkin potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea katabolia. Parenteraalisissa ravitsemusohjelmissa aminohappoliuokset olisi aina annosteltava sopivien energialähteenä toimivien infuusioliuosten kanssa.

### 4.2. Annostus ja antotapa

Annostus riippuu aminohappotarpeesta.

Yleensä suositellaan 1—2 g aminohappoja/dipeptidejä (vastaten 0,17—0,34 g typpeä) painokiloa kohden päivässä. Tämä vastaa 7—14 ml/kg Glavaminia päivässä, eli 500—1 000 ml Glavaminia päivässä 70-kiloisella potilaalla.

*Suositteltu infuusionopeus.* 0,6—0,7 ml/kg/h (vastaa 0,08—0,09 g aminohappoja/dipeptidejä). Tämä vastaa 500 ml 10—12 tunnissa tai 1 000 ml 20—24 tunnissa 70-kiloisella potilaalla.

Munuais- ja maksasairauksissa annostus on sovitettava yksilöllisesti.

*Antotapa ja hoidon kesto.* Laskimoinfuusio. Glavamin olisi annettava keskuslaskimoon, koska sen osmolariteetti on 1040 mOsm/l. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaan kliininen tila sitä vaatii. Kokemuksia yli kaksi viikkoa kestävästä annostelusta ei toistaiseksi ole.

### 4.3. Vasta-aiheet

Synnyttäiset aminohappoaineenvaihdunnan häiriöt (esim. fenyylketonuria), vaikea maksan vajaatoiminta ja vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Parenteraalisen ravitsemuksen yleiset vasta-aiheet ovat: hengenvaaralliset epästabiliit verenkierrohäiriöt (sokki), metabolinen asidoosi, solujen riittämätön hapensaanti, liianesteytyminen, hyponatremia, hypokalemia, hyperlaktatemia, lisääntynyt seerumin osmolaliteetti, keuhkoedeema, kompensoimaton sydämen vajaatoiminta ja tunnettu yliherkkyys valmisteen jollekin aineosalle.

### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Katso myös kohdat 6.2 *Yhteensopimattomuudet* ja 6.6 *Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet*.

*Seurantaohje.* Seerumin elektrolyyttejä, seerumin osmolaliteettia, neste- ja happo-emästatapainoa sekä maksan toimintaa (alkalinen fosfataasi, GT, ASAT) on tarkkailtava.

*Käyttö lapsipotilailla.* Glavaminia ei saa antaa alle 2-vuotiaille, koska sen koostumus ei vastaa senikäisten ravintovaatimuksia. Kokemuksia valmisteen käytöstä tätä vanhemmilla lapsilla ei ole, joten Glavaminin käyttöä lapsilla ei voida suositella.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ei tutkittu, mutta tähän mennessä yhteisvaikutuksia ei ole tullut tietoon.

#### **4.6. Raskaus ja imetys**

Kokemuksia valmisteen käytöstä ihmisen raskaus- ja imetysaikana ei ole. Glavaminin käyttöä raskaus- ja imetysaikana tulisi arvioida hyöty-riskisuhteen perusteella.

Eläinkokeiden (kaniinilla tehdyt alkio toksiset tutkimukset) perusteella valmisteella ei kuitenkaan arvioida olevan suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia lisääntymiseen.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei sovellettavissa.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

Ei odotettavissa, jos käyttöohjeita noudatetaan.

Katso myös kohdat *4.2 Annostus ja antotapa* ja *4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet*.

#### **4.9. Yliannostus**

Jos infuusionopeus ylittää suositellun, merkkejä intoleranssista voi esiintyä: pahoinvointia, oksentelua, flushing ja hikoilua yhdistyneenä aminohappojen ja dipeptidien erittymiseen munuaisten kautta virtsaan.

Jos yliannostusoireita ilmenee, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio keskeytettävä tarvittaessa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Glavamin on parenteraaliseen ravitsemukseen tarkoitettu infuusioneste, jossa on 18 välttämätöntä ja ei-välttämätöntä aminohappoa, joista kolme on dipeptidimuodossa glysyyliglutamiinina ja glysyylityrosiinina.

Liuos on tarkoitettu proteiiniaineenvaihdunnan tukemiseen ja typpitasapainon parantamiseen pitkäaikaisessa laskimonsisäisessä ravitsemuksessa. Infusoitujen aminohappojen ja dipeptidien optimaalinen käyttö varmistetaan tyydyttämällä myös potilaan energian (hiilihydraatit, rasva), elektrolyyttien, hivenaineiden ja vitamiinien tarve.

### 5.1. Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** Aminohapot, **ATC-koodi:** B05BA01

Aminohappoliuoksilla ei ole odotettavasti muita farmakologisia vaikutuksia kuin ravitsemuksellisia, jos ne infusoidaan parenteraalista ravitsemusta koskevan annostussuosituksen mukaan. Dipeptidit, glysyyliglutamiini ja glysyylityrosiini, ovat mukana parantaakseen glutamiinin ja tyrosiinin saantia ja proteiinisynteesin stimuloimiseksi. Dipeptideillä ei odotettavasti ole muita spesifisiä farmakodynaamisia vaikutuksia kuin vastaavilla vapaille aminohapoilla. Vain rotilla on osoitettu, että glutamiini vähentää metotreksaatin poistumaa.

### 5.2. Farmakokinetiikka

Molemmat dipeptidit, glysyyliglutamiini ja glysyylityrosiini, hydrolysoituvat nopeasti ja kvantitatiivisesti aminohappo-komponenteikseen laskimoinfuusion antamisen jälkeen eläimillä ja ihmisillä. Dipeptidit hydrolysoituvat useissa kudoksissa, mutta määrällisesti eniten munuaisissa. Maksa, luurankolihakset ja suolisto osallistuvat myös dipeptidien poistamiseen. Dipeptidien hydrolyysia tapahtuu myös plasmassa.

### 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### *a) Paikallinen siedettävyys*

Glavaminin osmolariteetin (1040 mOsm/l) vuoksi se olisi annettava keskuslaskimoon. Koirilla valmisteen annostelu ääreislaskimoon 28 päivän ajan (6 h/vrk) ei aiheuttanut makroskooppisia eikä mikroskooppisia muutoksia infuusiokohdassa.

Kliinisissä ensimmäisen vaiheen tutkimuksissa ei havaittu paikallisia verisuonikomplikaatioita, kun valmiste annettiin ääreislaskimoon.

#### *b) Kerta-annostoksisuus*

Merkkejä toksisuudesta ei ilmennyt rotilla eikä hiirillä Glavaminin bolusinjektion jälkeen annostuksella, joka oli 2–3-kertainen verrattuna suositeltuun

vuorokausiannokseen potilailla, jotka tarvitsevat yli 10—20 tunnin infuusion.

Merkkejä toksisuudesta ei havaittu myöskään rotilla, kun niille infusoitiin yksinomaan joko 5,1 g/kg dipeptidiglysyyliglutamiinia tai 5,9 g/kg glysyylityrosiinia 8 tunnin ajan.

*c) Toksisuus toistuvassa annostelussa*

Glavaminin 28 päivää kestäneissä subkroonisissa toksisuuskokeissa rotilla ja koirilla ei ilmennyt lääkkeestä riippuvaisia muutoksia kliinisissä havainnoissa, laboratorikokeissa eikä kuolinsyöttökokeissa.

*d) Mutageenisuus*

Yksittäisten dipeptidien ei ole osoitettu olevan mutageenisia.

*e) Onkogeenisuus/karsinogeenisuus*

Ottaen huomioon Glavaminin käyttötarkoituksen, tavanomaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei pidetä pakollisina. Dipeptidien mutageenittomuus viittaa myös niiden karsinogeenittomuuteen. Lisäksi dipeptidit hydrolysoituvat nopeasti aminohapoikseen, ja aminohapoista on monen vuoden kokemus fysiologisina substraatteina.

*f) Lisääntymistoksisuus*

Alkiotoksisuutta sen paremmin kuin teratogeenisiä vaikutuksiaakaan ei havaittu kaneilla, joille infusoitiin suurin siedettävissä oleva määrä Glavamiinia, eli 24 ml/kg (4 h/vrk).

Muita tutkimuksia ei pidetä tarpeellisina kliinisen käytön ja farmakokineettisten ominaisuuksien valossa ja koska valmisteen ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti kaniin lisääntymiseen eikä muuttavan lisääntymiselimiä subkroonisissa toksisuustutkimuksissa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1. Apuaineet

Sitruunahappo (pH:n säätö)	ad pH 5,8
Injektionesteisiin käytettävä vesi	ad 1 000 ml
Aminohapot/dipeptidit	134 g/l
Kokonaistyyppi	22,4 g/l
Energiasisältö	2 300 kJ (540 kcal)/l
Teoreettinen osmolariteetti	1 040 mOsm/l
Teoreettinen osmolaliteetti	1 140 mOsm/kg
Titraushappamuus ad pH 7,4	noin 60 mmol/l
pH	noin 5,8
Tiheys	1,0414 g/cm <sup>3</sup>

### 6.2. Yhteensopimattomuudet

Aminohappoliuoksiin ei saa sekoittaa muita lääkkeitä. Glavamin-infuusionesteeseen saa

sekoittaa muita liuoksia vain, jos yhteensopivuus on dokumentoitu.

### 6.3. Kesto aika

Lasipullot: 2 vuotta.  
Infuusiopussit: 1 vuosi.

### 6.4. Säilytys

Lasipullot: Säilytetään alle +25 °C. Ei saa jäätää.  
Infuusiopussit: Säilytetään alle +25 °C. Ei saa jäätää. Säilytä suojapussissa.

### 6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasipullo, jonka hydrolyyttinen luokka on II (Ph. Eur.) ja joka on suljettu butyylikumitulpalla.

Pullokokot: 500 ml ja 1000 ml.

Infuusiopussi, joka koostuu sisäpussista ja suojapussista. Sisäpussi on tehty polypropyleenipolymeeristä. Sisä- ja suojapussin välissä on hapensitoja.

Pussikoot:	250 ml, 10x250 ml
	500 ml, 12x500 ml
	750 ml, 8x750 ml
	1000 ml, 6x1000 ml

### 6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämishjeet

Käytä vain vahingoittumattomissa pulloissa olevaa kirkasta liuosta. Täydellisen parenteraalisen ravitsemusohjelman aikaansaamiseksi Glavaminia saa antaa vain hiilihydraattien ja/tai rasvan sekä elektrolyyttien, hivenaineiden ja vitamiinien kanssa.

*Yhteensopivuus.* Glavamin on dokumentoidusti yhteensopiva seuraavien aineiden kanssa: 1000 ml:aan Glavaminia voi sekoittaa 20 % rasvaemulsiota (enintään 1000 ml Intralipid 200 mg/ml\*), enintään 1000 ml 10 - 30 % glukoosia, 80 mmol NaCl, 5 mmol CaCl<sub>2</sub>, 60 mmol KCl, 3,5 mmol Mg-L vetyglutamaattia, 10 ml Addamel Novum -infuusiokonsentraattia, 10 ml Vitalipid Adult -infuusiokonsentraattia ja 1 injektio pullo Soluvit-infuusiokuiva-ainetta.

\*) käytetty yhteensopivuustesteissä.

Lisäykset on tehtävä aseptisesti juuri ennen infuusion aloittamista. Käyttämättä jäänyt pullon sisältö on hävitettävä.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB

S-751 74 UPPSALA  
RUOTSI

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11788

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.1.1996 / 30.10.2001

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.10.2001