

- حقنة الأحماض الأمينية من أجل
اعتلال الدماغ الكبدى -

حقنة الأمينوليبيان (م)

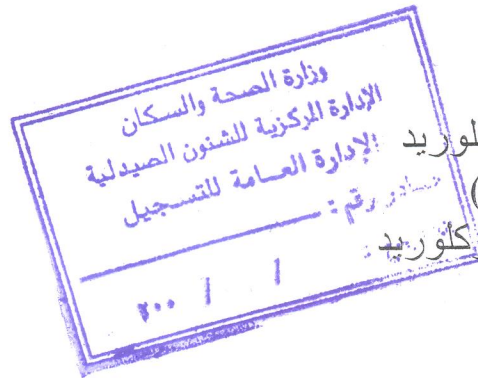
< 8 % حقنة أحماض أمينية >

الوصف

1- التركيب

يحتوى هذا المستحضر على العناصر التالية :

العنصر	500 مل
ل - ثيرونين	2ر25 جم
ل - سيرين	2ر50 جم
ل - برولين	ر 4 جم
ل - سيستين هيدروكلوريد هيدرات	2ر- جم
(ل - سيستين مكافئ) جليسين	(0ر14 جم)
ل - ألانين	4ر50 جم
ل - فالين	3ر75 جم
ل - ميثيونين	4ر20 جم
ل - ايزوليوسين	ر50 - جم
ل - ليوسين	4ر50 جم
ل - فينيل ألانين	5ر50 جم
ل - تريبتوفان	ر50 - جم
ل - ليسين هيدروكلوريد (ليسين مكافئ)	ر35 - جم
ل - هيسثيدين هيدروكلوريد	3ر80 جم
	(3ر04 جم)
	1ر60 جم



(18ر1 جم)
3ر65 جم
(02ر3 جم)

(ل - هيسيتدين مكافئ)
ل - ارجينين هيدروكلوريد
(ل - ارجينين متكافئ)

39ر93 جم
35ر5 %w/w
37ر05
1ر09
6ر11 جم
7 مل مكافئ تقريبا
47 مل مكافئ تقريبا

إجمالي الأحماض الأمينية الحرة
الأحماض الأمينية ذات السلاسل المتفرعة
نسبة فيشر *
نسبة E/N
إجمالي النيتروجين
صوديوم + Na
كلوريد

* النسبة المولارية لـ
(فالين + ليوسين + ايزوليوسين) / (تيروزين + فينيل الانين)

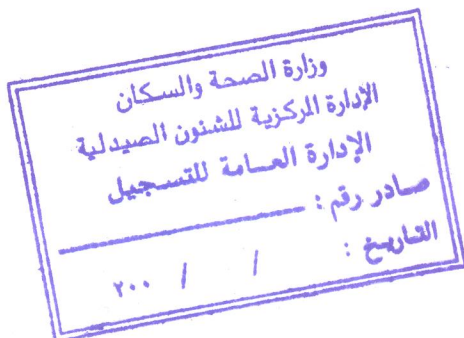
2- وصف المستحضر

إن حقنة الأمينوليبيان هي محلول للحقن صاف لالون له

PH (الرقم الهيدروجيني) : حوالي 5ر9 (القيمة المتوسطة التي تم الحصول عليها مباشرة بعد التصنيع) و 5ر5 - 6ر5 (القيمة في المواصفات)
نسبة الضغط الازموزي (بالنسبة إلى المحلول الملحي الفسيولوجي) : 3 تقريبا .

دواعي الاستعمال :

علاج اعتلال الدماغ الكبدى فى المرضى المصابين بمرض الكبد المزمن .



MSS.3 D.M

الجرعة وطريقة الاستعمال

جرعة البالغين المعتادة من حقنه الأمينوليبيان هي 500 - 100 مل لكل جرعة يتم تسريبه من خلال وريد طرفى . إن معدل التسريب المحيطى المعتاد هو 500 مل على مدار 180 - 300 دقيقة فى البالغين .

وبالنسبة إلى التغذية الكلية عن طريق الحقن ، فيجب إضافة 500 - 100 مل من الأمينوليبيان إلى جلوكوز أو محاليل أخرى ويتم تعاطيه على مدار 24 ساعة عن طريق الوريد المركزى . وقد يتم تعديل الجرعة وفقاً لسن المريض والأعراض ووزن الجسم .

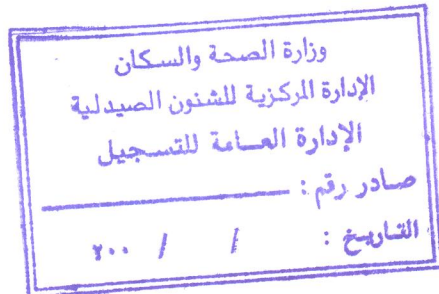
> التفاعلات الدوائية - الدوائية <

تحتوى حقنة الأمينوليبيان على حوالى 14 مل مكافئ / لتر صوديوم و 94 مل مكافئ / لتر كلوريد .
إن الاستخدام المصاحب لمحلول اليكترولايت أو تعاطى جرعة كبيرة يتطلب مراقبة دقيقة لتوازن الاليكترولايت .

الاحتياطات (يستخدم فقط وفقاً لتوجيهات الطبيب)

1- التعاطى الحذر (يجب أن يتم تعاطى حقنة الأمينوليبيان بحذر فى الحالات التالية) :

- (1) المرضى المصابون بحمضية الدم الحاد [فقد تسوء حالة المريض الاكلينيكية] .
- (2) المرضى المصابون بقصور القلب الاحتقانى [حيث إن الزيادة فى حجم الدم الدائر قد تزيد حالة المريض الاكلينيكية سوءاً] .



2- الآثار الجانبية

إن معدلات الحدوث الواردة مبنيه على بيانات من 3324 مريض مصاب بمرض الكبد المزمن وقد عانى 35 مريض (1ر1%) من التفاعلات المناوئة .

[ملحوظة] : إن داعى الاستخدام لدى المرضى المصابين بمرض الكبد الحاد تم حذفه نتيجة للنتائج التى تم التوصل إليها بواسطة إعادة تقييم فعالية الدواء . فمن الـ 330 مريض المصابين بهذه الحالة والذين تم تقييمهم وردت حاله واحدة للإصابة بالحمى (3ر0%) .

(1) الآثار الجانبية ذات الأهمية الاكلينيكية :

(1) نقص جلوكوز الدم (ومعدل حدوثه غير معروف)

قد يحدث نقص جلوكوز الدم . وإذا ظهر نقص جلوكوز الدم لدى المريض فيجب تعاطى الجلوكوز فوراً بواسطة التسريب داخل الوريد . وبالإضافة إلى ذلك يوصى بإدارة مناسبة للتغذية فى مثل تلك الحالات .

(2) زيادة الأمونيا فى الدم (ومعدل حدوثه غير معروف)

لقد وردت تقارير عن حدوث زيادة للأمونيا فى الدم . إذا ظهر لدى المريض ارتفاع مستمر للأمونيا فى الدم خلال تعاطى حقنه امينوليبيان فأوقف تعاطى مصادر النيتروجين بما فيها حقنة الأمينوليبيان وأبدأ الإجراءات المناسبة .

(2) آثار جانبية أخرى

إذا تم ملاحظة تفاعلات مناوئة أوقف التعاطى وابدأ العلاج المناسب .

وزارة صحة السكان	
الإدارة المركزية للشئون الصيدلية	
الإدارة العامة للتسجيل	
صادر رقم:	
التاريخ:	٢٠٠ / /

معدل الحدوث		التفاعلات
> 0.1%	0.1% - > 5%	
	غير معروف	فرط الحساسية
	[طفح ، الخ]	معدية معوية
	غثيان وقئ الخ	قلبية وعائية
	[عدم ارتياح في الصدر ، خفقان الخ]	أيضية
	زيادة مؤقتة في أمونيا الدم	جرعة كبيرة
	[حماض]	وتعاطى سريع
ألم وعائى ، صداع	[حالات قشعريرة ، حمى]	أخرى

[] : تفاعلات مناوئة شائعة فى حقن الأحماض الأمينية .

3- الاستخدام فى المسنون

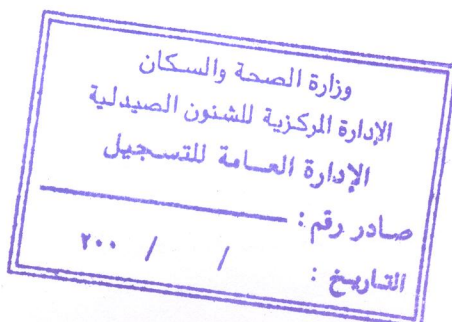
بما أن المرضى المسنون يكون لديهم فى كثير من الأحوال إنخفاض فى الوظيفة الفسيولوجية فمن الموصى به أن يتم إتخاذ هذه الإجراءات مثل تقليل الجرعة من خلال خفض معدل التسريب .

4- الاستخدام فى الأطفال

لم يتم التأكد من سلامة الاستخدام فى الأطفال (لا توجد تجربة اكلينيكية) .

5- تجاوز الجرعة

لقد وردت تقارير عن حدوث ارتفاع للأمونيا فى الدم عند تعاطى محلول احماض أمينية متضمنا حقنة الأمينوليبيان بالاشتراك مع المأخوذ من النيتروجين عن طريق الفم .
(النيتروجين الكلى : 160 جرام) (أنظر " التفاعلات المناوئة ذات الأهمية الاكلينية " أعلاه) .



6- احتياطات بشأن الاستخدام

(1) قبل التعاطى

- (1) لمنع حدوث إصابة عدوى مصاحبة قم بجميع الإجراءات في ظل ظروف معقمة .
- (2) استخدم المحلول بعد تسخينه إلى قرب درجة حرارة الجسم أثناء الظروف البيئية الباردة .
- (3) استخدم المحلول بعد فتح العبوة مباشرة . وبعد الاستخدام تخلص من الكمية غير المستخدمة .

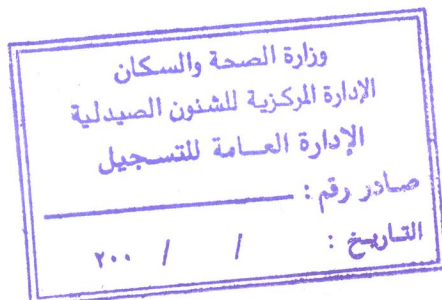
(2) أثناء التعاطى

- (1) قم بإعطاء المحلول ببطء عن طريق الوريد .
- (2) عند حدوث ألم وعائى استخدم موضعاً بديلاً أو أوقف التعاطى .

الحرائك الدوائية

(البيانات المرجعية فى الفئران) :

إن الأحماض الأمينية التى تحتوى على الكاربون المشع 14 والتى صيغت فى حقنه أمينوليبيان وزعت بسرعة على كامل الجسم تقريباً بعد التسريب داخل الوريد فى الفئران . وفى 6 ساعات يتجمع 50 إلى 70% من الأحماض الأمينية التى تم تعاطيها إلى أجزاء بروتين . وتكون نسبة الأحماض الأمينية ذات السلاسل المتفرعة إلى إجمالى الأحماض الأمينية فى أجزاء البروتين فى أعلى مستوى لها فى المخ . ومع مرور 72 ساعة يكون 41ر7% من الجرعة التى تم تعاطيها افرز فى الهواء الخارج مع الزفير و 5ر9% افرز فى البول و 2ر6% افرز فى البراز .



الدراسات الاكلينيكية

لقد تم إعطاء حقنه امينوليبيان إلى المرضى المصابين باعتلال الكبد الكبدى المصحوب بمرض الكبد المزمن وتم تقييم الأثر الاكلينيكي . وقد تم ملاحظة تحسن فوري في نطاق الغيبوبة (وهو مؤشر لاضطراب الوعي) وإنخفاض فوري في تركيزات أمونيا الدم . بالإضافة إلى ذلك أظهر المرضى تحسناً في الوظيفة العصبية النفسية وفقاً لتقييمها عن طريق الكتابة والرسم ورعشة التصفيق واختبار ربط الاعداد واختبارات التوجه والحساب بالإضافة إلى تقييمها أيضا بواسطة التخطيط الاقناتى الكهربائى للدماغ .

إن فعالية حقنه الأمينوليبيان في حالات الاعتلال الدماغى الكبدى فى الدراسات الاكلينيكية تم تلخيصها اسفله .

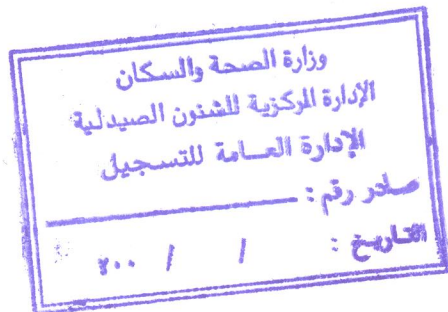
الفعالية فى الاعتلال الدماغى الكبدى

معدل الفعالية *	الحالة الاكلينيكية
3ر73 % (198/270)	اعتلال دماغى ناتج عن تليف الكبد
2ر62 % (56/90)	اعتلال دماغى ناتج عن سرطان كبدى خلوى
5ر62 % (5/8)	اعتلال دماغى ناتج عن أسباب أخرى
4ر70 % (259/368)	الإجمالى

* تحسن ذو شأن أو حل كامل لإضطراب الوعي أو تحسن فى مقياس الغيبوبة بدرجة واحدة أو أكثر (تصنيف دافيدسون) .

التأثير الفارماكولوجى

(1) لقد جعلت حقنة الأمينوليبيان نسبة فيشر طبيعية فى البلازما والمخ وحسنت أيض الأمين الأحادى فى المخ وصححت نمط النوم - التيقظ فى الفئران الذين لديهم تحويلة بابية اجوفية (نموذج القصور الكبدى المزمن) .



(2) عند تسريب الأمينوليبيان فى الفئران ذوى التحويلة البابية الاثقلين بالامونيا جعلت حقنة الأمينوليبيان نسبة فيشر طبيعية البلازما والمخ واثدثت انخفاضاً فى مستويات الأمونيا وحسنت التخطيطى الدماغى الكهربائى وأيض الأمين الأحادى فى المخ .

احتياطات خاصة بالتعامل مع حقنة الامينوليبيان

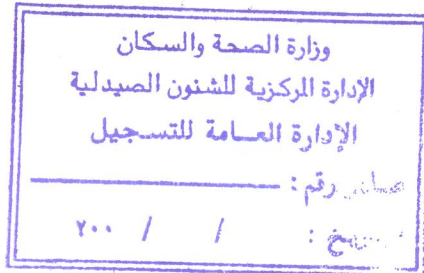
(1) هناك حزمة من ماص الاكسجين مغلقة داخل الكيس الخارجى الذى يحيط بالعبوة البلاستيكية لحقنة الامينوليبيان . لا تفتح الكيس الخارجى حتى وقت الاستعمال . لا تستخدمها إذا وجدت قطرات فى الكيس الخارجى أو إذا حدث تسريب لأى من محتويات الكيس الداخلى إلى الكيس الخارجى .

لا تستخدمها إذا تغير لون المحتوى السائل . قد تحدث بلورة نتيجة لتلف الكيس الخارجى فلا تستخدمها إذا تم اكتشاف بلورات . ولكن من ناحية أخرى فإن البلورات التى قد تحدث نتيجة للتبريد قد تذوب بسهولة عند التدفئة وفى هذه الحالة يمكن استخدام المستحضر .

(2) لكى تستخدم المستحضر قم بتقب السداة المطاطية بشكل رأسى بواسطة أبرة فى الدائرة المحددة من أجل المزج . إذا لم تحدث الأبرة التقب بشكل رأسى فهى قد تمر من خلال عنق العبوة وتسبب تسريب المحتويات .

(3) قد تتكون البلورات بسبب التبريد . ويمكن إذابة البلورات عن طريق تسخين المستحضر إلى 50 - 60 درجة مئوية ، ثم يتم استخدام المستحضر فقط بعد تبريده إلى ما يقرب من درجة حرارة الجسم .

(4) لا يجب أن يستخدم السائل المتبقى تحت أى ظرف من الظروف .



موانع الاستعمال (يمنع استخدام حقنه الامينوليبيان فى الحالات التالى)

- (1) المرضى المصابون بخلل كلوى حاد [تميل كمية المياه إلى أن تكون مفرطة وقد تسوء حالة المريض الاكلينيكية وقد يتم الاحتفاظ باليوريا ونواتج أيض الأحماض الأمينية الأخرى وهو ما قد يجعل حالة المريض الاكلينيكية تسوء] .
- (2) المرضى الذين لديهم أيض غير طبيعى للأحماض الأمينية [حيث لا يتم أيض الأحماض الأمينية التى يتم تسريبها على نحو كاف مما قد يجعل حالة المريض الاكلينيكية تسوء] .

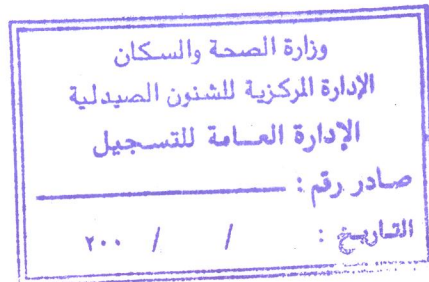
التعبئة والتخزين

زجاجة 500 مل من البولى ايثيلين (الاثيلين المتعدد) مغطاة بكيس داخلى وآخر خارجى .

تخزن فى درجة حرارة أقل من 25 درجة مئوية .

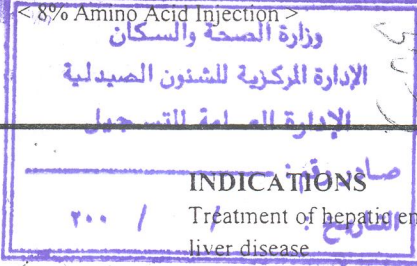
لا يتم استخدامها بعد تاريخ إنتهاء الصلاحية المحدد على العبوة .

تم تصنيعها بواسطة شركة أوتسوكا مصر للأدوية ش.م.م. مدينة العاشر من رمضان جمهورية مصر العربية .



AMINO ACID INJECTION FOR HEPATIC ENCEPHALOPATHY -

AMINOLEBAN® Injection



البيان للمتابعة
لجنة العقاقير
د. محمد

DESCRIPTION

1. Composition

This product contains the following ingredients.

Ingredient	500 mL
L-Threonine	2.25 g
L-Serine	2.50 g
L-Proline	4.00 g
L-Cysteine hydrochloride hydrate	0.20 g
(L-Cysteine equivalent)	(0.14 g)
Glycine	4.50 g
L-Alanine	3.75 g
L-Valine	4.20 g
L-Methionine	0.50 g
L-Isoleucine	4.50 g
L-Leucine	5.50 g
L-Phenylalanine	0.50 g
L-Tryptophan	0.35 g
L-Lysine hydrochloride	3.80 g
(L-Lysine equivalent)	(3.04 g)
L-Histidine hydrochloride	1.60 g
(L-Histidine equivalent)	(1.18 g)
L-Arginine hydrochloride	3.65 g
(L-Arginine equivalent)	(3.02 g)
Total free amino acids	39.93 g
Branched-chain amino acids	35.5w/w%
Fischer's ratio*	37.05
E/N ratio	1.09
Total nitrogen	6.11 g
Na ⁺	Approx. 7 mEq
Cl ⁻	Approx. 47 mEq

*Molar ratio of (valine+leucine+isoleucine)/(tyrosine+phenylalanine)

2. Product Description

AMINOLEBAN Injection is a clear and colorless solution for injection.

pH: Approx. 5.9 (mean value obtained immediately after manufacture) and 5.5–6.5 (specification value)

Osmotic pressure ratio (relative to physiological saline): Approx. 3

INDICATIONS

٢٠٠ / Treatment of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The usual adult dose of AMINOLEBAN Injection is 500–1000 mL per dose, infused via a peripheral vein. The usual peripheral infusion rate is 500 mL over 180–300 min in adults. For total parenteral nutrition, 500–1000 mL of AMINOLEBAN Injection should be combined with glucose or other solutions and administered over 24 hours via a central vein. The dosage may be adjusted according to the patient's age, symptoms, and body weight.

< Drug-Drug Interactions >

AMINOLEBAN Injection contains about 14 mEq/L of sodium and 94 mEq/L chloride. Concomitant use with an electrolyte solution or administration of a large dose requires careful monitoring of electrolyte balance.

PRECAUTIONS (Use only as directed by a physician.)

1. Careful Administration (AMINOLEBAN Injection should be administered with care in the following patients.)

- (1) Patients with severe acidosis
[The patient's clinical condition may be worsened.]
- (2) Patients with congestive cardiac failure
[An increase in the circulating blood volume may worsen the patient's clinical condition.]

2. Adverse Reactions

Reported incidence rates are based on data from 3,324 patients with chronic liver disease, and a total of 35 patients (1.1%) experienced 52 adverse reactions
[Note]: The indication for use in patients with acute liver disease was deleted due to the findings obtained by the drug efficacy reevaluation. Of the 330 patients with this condition evaluated, there was one reported case of fever (0.3%).

(1) Clinically significant adverse reactions

1) Hypoglycemia (frequency unknown)

Hypoglycemia may occur.^{1, 2)} If the patient develops hypoglycemia, glucose should be administered promptly by intravenous infusion. In addition, appropriate nutrition management is recommended in such patients.

2) Hyperammonemia (frequency unknown)

Hyperammonemia has been reported.³⁾ If the patient develops persistent hyperammonemia during the

EBAN Injection,
of nitrogen sources
EBAN Injection and institute
ures.

se reactions
e reactions are observed, discontinue the
istration, and institute appropriate treatment.

Reactions	Frequency		
	Unknown	0.1% - <5%	<0.1%
Hypersensitivity	[Rash, etc.]		
Gastrointestinal		Nausea, vomiting, etc.	
Cardiovascular	[Chest discomfort, palpitation, etc.]		
Metabolic	Transient increase in blood ammonia		
Large dose and rapid administration	[Acidosis]		
Others	[Chills, fever]		Vascular pain, headache

[]: common adverse reactions in amino acid injections (Drug

3. Use in the Elderly

Since elderly patients often have reduced physiological function, it is advisable to take such measures as reducing the dose by decreasing the infusion rate.

4. Pediatric Use

The safety in children has not been established (no clinical experience).

5. Overdosage

Hyperammonemia has been reported when an amino acid solution, including AMINOLEBAN Injection, was administered in combination with oral intake of nitrogen (total nitrogen: 160 g).³⁾ (See "Clinically significant adverse reactions" above.)

6. Precautions Concerning Use

(1) Before administration

- 1) To prevent associated infection, carry out all procedures under aseptic conditions.
- 2) Use the solution after warming to near body temperature during cold environmental conditions.
- 3) Use the solution immediately after opening the container. After use, discard all unused solution.

(2) During administration

- 1) Administer slowly via a vein.
- 2) When vascular pain occurs, use an alternate site or discontinue the administration.

PHARMACOKINETICS

(Reference data in rats):

¹⁴C-labeled amino acids formulated in AMINOLEBAN Injection were readily distributed to almost the entire body after intravenous infusion in rats. In 6 hours, 50 to 70% of the administered amino acids was taken up into protein fractions. The ratio of branched-chain amino acids to the total amino acids in the protein fractions was highest in the brain. Up to 72 hr, 41.7% of the administered dose was excreted in the expired air, 5.9% in the urine, and 2.6% in the feces.⁴⁾

CLINICAL STUDIES

AMINOLEBAN Injection was administered to patients with hepatic encephalopathy associated with chronic liver disease, and the clinical effect of AMINOLEBAN Injection was evaluated.^{5, 6)} A prompt improvement in the coma scale (an index of disturbance of consciousness) and a prompt decrease in blood ammonia concentrations were observed. In addition, patients showed improvement in neuropsychological function as assessed by writing, drawing, flapping tremor, number connection test, and orientation and calculation tests as well as by EEG tracings.

The efficacy of AMINOLEBAN Injection in hepatic encephalopathy in clinical studies was summarized below:⁵⁻¹⁴⁾

Efficacy in hepatic encephalopathy

Clinical condition	Effectiveness rate*
Encephalopathy due to liver cirrhosis	73.3% (198/270)
Encephalopathy due to hepatocellular carcinoma	62.2% (56/90)
Encephalopathy due to other causes	62.5% (5/8)
Total	70.4% (259/368)

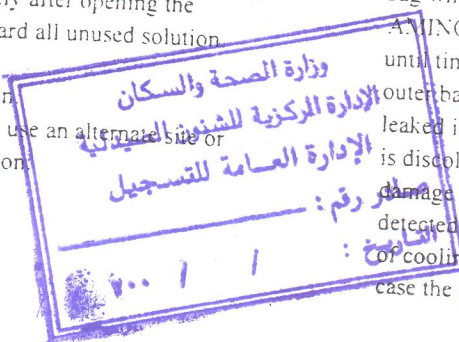
* Significant improvement or complete resolution of disturbance of consciousness or improvement in coma scale by one or more grades (Davidson's classification).

PHARMACOLOGY

- (1) AMINOLEBAN Injection normalized the Fischer's ratio in the plasma and brain, improved monoamine metabolism in the brain, and corrected a sleep-wakefulness pattern in portacaval-shunted rats (chronic hepatic insufficiency model).¹⁵⁾
- (2) When infused to portacaval-shunted rats loaded with ammonia, AMINOLEBAN Injection normalized the Fischer's ratio in the plasma and brain, decreased blood ammonia levels, and improved EEG and monoamine metabolism in the brain.¹⁶⁾

PRECAUTIONS FOR HANDLING

- 1) A packet of oxygen absorbent is enclosed in the outer bag which surrounds the plabottle version of AMINOLEBAN Injection. Do not open the outer bag until time of use. Do not use if droplets are present in the outer bag, or if any of the contents of the inner bag has leaked into the outer bag. Do not use if the liquid content is discoloured. Crystallization may occur as a result of damage to the outer bag, do not use if crystals are detected. However, crystals which may result as a result of cooling may dissolve easily upon warming, in this case the product can be used.



...ber stopper vertically
...ircle for admixture. If the
...tically, it may pass through the
... & cause leakage of the contents.
... as a result of cooling. The crystals can
... by heating the product to 50-60 °C. Use the
... after allowing the product to cool to near
... temperature.
... over liquid should not be used under any
... circumstances.

CONTRAINDICATIONS (AMINOLEBAN Injection is contraindicated in the following patients.)

- (1) Patients with severe renal disorder
[The amount of water tends to be excessive and the patient's clinical condition may be worsened. Urea and other amino acid metabolites may be retained, which may worsen the patient's clinical condition.]
- (2) Patients with abnormal amino acid metabolism
[Since the infused amino acids are not adequately metabolized, the patient's clinical condition may be worsened.]

PACKAGING & STORAGE

Polyethylene bottle of 500 ml covered with 2 bags inner & outer.
Store below 25 °C.
Do not use after the expiration date indicated on the container.

Manufactured by Egypt Otsuka Pharmaceutical Co.S.A.E.
10 th of Ramadan City.A.R.E.

