

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clinoleic 20% infuzní emulze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

100 ml infuzní emulze obsahuje:

Olivae et sojae oleum raffinatum* /4:1/

20,00g

odp. Lipidoacida essentialia

4,00g

*Směs rafinovaného olivového oleje (přibližně 80 %) a rafinovaného sójového oleje (přibližně 20 %)

Energetická hodnota

2 000 kcal/l (8,36 MJ/l)

Obsah tuků (olivový a sójový olej)

200 g/l

Osmolarita

270 mosm/l

pH

6-8

Hustota

0,986

Fosfolipidy poskytují 47 miligramů nebo 1,5 mmol fosforu ve 100 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní emulze.

Popis přípravku: mléčně bílá homogenní emulze

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Určeno jako zdroj tuků pro pacienty odkázané na parenterální výživu v situaci, kdy je orální nebo enterální výživa vyloučená, nedostatečná nebo kontraindikovaná.

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek Clinoleic obsahuje tuky v množství 200 mg/ml.

Dávkování

Dávkování se stanovuje podle výdeje energie, klinického stavu pacienta, tělesné hmotnosti a schopnosti metabolizovat přípravek Clinoleic a také podle energie dodávané orálně/enterálně. Proto musí být dávkování stanoveno individuálně a podle toho vybrána velikost vaku.

U DOSPĚLÝCH:

Dávka je 1 g, nejvýše 2 g tuků/kg/den. Počáteční rychlost podávání infuze musí být nízká a nesmí překročit 0,1 g tuků nebo 0,5 ml (10 kapek) za minutu po dobu 10 minut, poté půl hodiny postupně zvyšovat až do dosažení požadované rychlosti.

Nikdy nepodávejte rychleji než 0,15 g tuků/kg/hodinu (0,75 ml/kg/hodinu).

	dospělí na kg tělesné hmotnosti	dospělí s tělesnou hmotností 70 kg
obvyklá dávka tuků infundovaný objem přípravku Clinoleic	1 až 2 g/kg/den 5 až 10 ml/kg/den	70 až 140 g/den 350 až 700 ml/den

U DĚTÍ:

Přípravek Clinoleic se podává jako kontinuální infuze 24 hodin denně. Je doporučeno nepřekračovat denní dávku 3 g tuků/kg tělesné hmotnosti a rychlost infuze 0,15 g tuků/kg tělesné hmotnosti/hodinu. První týden podávání má být denní dávka postupně zvyšována.

U NEDONOŠENCŮ A DĚTÍ S NÍZKOU PORODNÍ HMOTNOSTÍ:

Použití přípravku Clinoleic je možné pouze u nedonošenců, kteří dosáhli nejméně 28 týdnů gestačního věku.

Přípravek Clinoleic se podává jako kontinuální infuze 24 hodin denně s počáteční denní dávkou 0,5 - 1,0 g tuků/kg tělesné hmotnosti. Tuto dávku je možno zvyšovat o 0,5 - 1,0 g tuků/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin až do dosažení denní dávky 2,0 g tuků/kg tělesné hmotnosti.

Způsob podání

Intravenózní infuze:

- pokud je přípravek podáván jako součást komplexní nutriční směsi (s glukózou a aminokyselinami), podává se do centrální či periferní žíly podle osmolarity výsledné směsi.
- v ojedinělých případech, kdy je přípravek Clinoleic infundován samostatně jako doplňková podpora perorální nebo enterální výživy, jej lze podávat do periferní žíly.
- při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let je roztok (ve vacích a aplikačních setech) třeba chránit před světlem, dokud není podání dokončeno (viz body 4.4, 6.3 a 6.6).

Doporučuje se po otevření obsah vaku okamžitě použít a neuchovávat ho k pozdějšímu podání infuze.

Doporučená doba podávání infuze s parenterální výživou je v rozmezí 12 až 24 hodin v závislosti na klinickém stavu.

Rychlost podávání je třeba přizpůsobit velikosti podávané dávky, vlastnostem konečné infuzní směsi, dennímu příjmu tekutin a délce trvání infuze (viz bod 4.9).

Podávání parenterální výživy může trvat tak dlouho, jak bude potřeba vzhledem ke klinickému stavu.

Avšak pokud je třeba dlouhodobé podávání, měl by být pravidelně zvážen poměr přínosu/rizika zejména při plánovaném návratu k orální a/nebo enterální výživě.

Pro podávání všech nutričních parenterálních roztoků se doporučuje, pokud možno, použít konečný filtr.

Pokyny pro podávání, přípravu infuzní emulze a zacházení s ní - viz bod 6.6.

Použití v nutričních směsích (s glukózou a aminokyselinami).

Znehodnocení emulze lze vizuálně rozpoznat podle nahromadění nažloutlých kapek nebo částic ve směsi.

4.3. Kontraindikace

- precitlivělost na vaječný, sójový nebo arašídový protein nebo na některou z pomocných látek
- těžká hyperlipidémie
- těžká hyperglykémie

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

UPOZORNĚNÍ

Jakékoliv abnormální příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třes, kožní vyrážka, bolest hlavy, dyspnoe atd.) by měly být důvodem pro okamžité přerušení infuze. Přípravek Clinoleic obsahuje sójový olej a vaječné fosfolipidy, které mohou způsobit hypersenzitivní reakce. Byly pozorovány zkřížené alergie mezi proteinem sójovým a arašídovým proteinem.

Denně je třeba sledovat hladinu triglyceridů v plazmě a jejich clearance. Koncentrace triglyceridů v séru nemá během infuze přesáhnout 3 mmol/l. Infuze by měla být zahájena až po poklesu hladiny triglyceridů v séru k výchozím hodnotám.

Vystavení roztoků pro intravenózní parenterální výživu světlu, zejména po přidání příměsí se stopovými prvky a/nebo vitaminy, může mít v důsledku tvorby peroxidů a dalších produktů rozkladu nežádoucí účinky na klinické výsledky u novorozenců. Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let je přípravek Clinoleic třeba chránit před okolním světlem, dokud není podání dokončeno (viz body 4.2, 6.3 a 6.6).

Komplikace - infekce a sepse

Komplikacemi u pacientů, kteří dostávají parenterální výživu, může být infekce a sepse v místě aplikace, a to zejména při špatné péči o katétry, a kontaminované roztoky, imunosuprese a jiné faktory jako je hyperglykémie, malnutricie a/nebo jejich probíhající onemocnění, které mohou pacienty predisponovat k infekčním komplikacím.

Důsledné sledování příznaků, známek a výsledků laboratorních testů horečky/třesavky, leukocytózy, technických komplikací v místě aplikace a hyperglykémie napomáhá stanovit časnou infekci.

Pacienti vyžadující parenterální nutrici mají často predispozici k infekčním komplikacím z důvodu malnutricie a/nebo jejich probíhajících onemocnění.

Výskyt septických komplikací lze snížit zvýšenou pozorností na aseptickou techniku při umístění katétru a jeho údržbě, a také při přípravě nutričního přípravku.

Insuficience jater

U pacientů s jaterní nedostatečností používejte přípravek s opatrností kvůli riziku rozvoje nebo zhoršení neurologických poruch spojených s hyperamonémií. Je zapotřebí provádět pravidelné klinické a laboratorní testy, zejména na hodnoty glykémie, elektrolytů a triglyceridů (během infuze nepřesahující 3 mmol/l).

Hematologie a tromboflebitida

U pacientů s poruchami koagulace a anémií používejte přípravek s opatrností. Je třeba důsledně monitorovat krevní obraz a parametry koagulace.

Tromboflebitida se může rozvinout, zvláště při aplikaci do periferní žíly. Lokální příznaky tromboflebitidy v místě aplikace katétru se musí denně kontrolovat.

Snížená schopnost odstraňovat lipidy může být následkem „syndromu tukového přetížení“, který může být způsoben předávkováním, ale také se může objevit na začátku infuze. Tyto účinky jsou obvykle reversibilní a po ukončení lipidové infuze vymizí (viz bod 4.8).

U novorozenců a kojenců byly po rychlé infuzi intravenózních lipidových emulzí hlášeny závažné nežádoucí účinky jako akutní respirační tíseň a metabolická acidóza.

Přípravek Clinoleic je podáván jako součást parenterálního nutričního režimu, Realimentace vážně podvyživených pacientů může vést k realimentačnímu (refeeding) syndromu, při kterém dochází k intracelulárnímu přesunu draslíku, fosforu a hořčíku z důvodu počínajícího anabolismu u takového pacienta. Může se rovněž rozvinout deficit thiaminu a retence tekutin. Těmto komplikacím lze předejít důkladným sledováním a pomalým zvyšováním příjmu živin.

Nepřidávejte žádná aditiva přímo do vaku přípravku Clinoleic.

Pokud se přidává glukóza a/nebo roztoky aminokyselin k přípravku Clinoleic, musí se před podáním zkontrolovat konečná osmolarita směsi (viz bod 6.2 a 6.6). Vytvoření precipitátů může způsobit vaskulární okluzi.

Při krátkodobé nebo dlouhodobé intravenózní výživě je třeba kontrolovat alkalickou fosfatázu a celkový bilirubin v pravidelných intervalech v závislosti na zdravotním stavu pacienta.

OPATŘENÍ

Nepřipojujte vaky do série, aby nedošlo ke vzduchové embolii reziduálním vzduchem v primárním vaku.

Ke vzduchové embolii může dojít, pokud se neodstraní všechny reziduální vzduch z vaku před podáním a pokud je vak přetlakován kvůli navýšení rychlosti průtoku.

Použití ventilovaného intravenózního setu s ventilem v otevřené poloze může způsobit vzduchovou embolii.

Stejně jako při jiné parenterální výživě je třeba věnovat zvláštní pozornost bilanci tekutin, zvláště u pacientů s akutní oligurií nebo anurií a pacientů s edémem plic nebo srdečním selháním.

Před zahájením infuze musí být korigovány těžké poruchy rovnováhy vody a elektrolytů, těžké stavy hyperhydratace a těžké metabolické poruchy.

Stav tekutin má být pečlivě kontrolován u pacientů s plicním edémem a srdečním selháním.

Emulze tuků se podávají současně s cukry a aminokyselinami, aby se předešlo vzniku metabolické acidózy.

V pravidelných intervalech je třeba kontrolovat glykémii, triglyceridémii, acidobazickou rovnováhu, elektrolyty, krevní osmolaritu, funkci ledvin, parametry koagulace a krevní obraz.

Parenterální výživa by měla být používána s opatrností u pacientů s preexistujícím onemocněním jater nebo jaterní insuficiencí. U těchto pacientů by měly být pečlivě sledovány parametry jaterní funkce.

Je známo, že se u některých pacientů na parenterální výživě rozvinou onemocnění jater související s parenterální výživou (PNALD) včetně jaterní cholestázy, steatózy, fibrózy a cirhózy, které mohou vést k jaternímu selhání, stejně jako cholecystitida a cholelitiáza. Existuje domněnka, že je etiologie těchto poruch multifaktoriální a může se lišit mezi pacienty. Pacienti s rozvinutými abnormálními laboratorními parametry nebo známkami hepatobiliárních poruch by měli být posouzeni včas lékařem – hepatologem, aby bylo možné určit kauzalitu a další přispívající faktory a případnou terapii a profylaktickou intervenci.

Použití u pediatrické populace

Opatrnosti při podávání přípravku Clinoleic je třeba v případě neonatální hyperbilirubinémie (celkový bilirubin v séru > 200 $\mu\text{mol/l}$). Hladinu celkového bilirubinu je třeba pečlivě sledovat.

Stejně jako všechny tukové emulze má být přípravek Clinoleic používán u extrémně nedonošených dětí a u dětí s velmi nízkou porodní hmotností pod pečlivým dohledem neonatologa. Klinická zkušenost s podáváním přípravku Clinoleic je až 7 dní u novorozenců a až 2 měsíce u dětí.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Úplné údaje týkající se inkompatibility nejsou k dispozici.

S přípravkem Clinoleic nebyly prováděny žádné studie na interakce.

Přípravek Clinoleic obsahuje vitamín K, přirozeně přítomný v emulzích tuků. U množství vitamínu K v doporučené dávce přípravku Clinoleic se neočekává vliv na účinek kumarinových derivátů.

Lipidy obsažené v této emulzi mohou ovlivnit výsledky určitých laboratorních testů, pokud je vzorek krve odebrán dříve, než došlo k eliminaci lipidů (lipidy jsou zpravidla eliminovány po uplynutí 5 až 6 hodin bez podávání lipidů). Viz Laboratorní testovací systém - informace o přípravku týkající se možné interference testu souvisejícím se vzorkem, který obsahuje lipidy.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Bezpečnost podání přípravku Clinoleic v období těhotenství a kojení nebyla stanovena. Proto má být přípravek Clinoleic v období těhotenství a kojení používán výjimečně, jen po pečlivém zvážení.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neuvádí se.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky (NÚ), které se objevily po použití přípravku Clinoleic, jsou uváděny v jejich relativní četnosti; zahrnují NÚ dokumentované v klinických studiích a v postmarketingovém sledování. Přípravek Clinoleic byl podáván během klinické studie 261 dospělým pacientům. Frekvence nežádoucích účinků jsou uváděny dle následující četnosti: velmi častá ($\geq 1/10$); častá ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně častá ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácná ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácná ($< 1/10000$); není známo (z dostupných dat nelze určit)

Třídy orgánových systémů (SOC)	Frekvence	Upřednostňovaný termín MedDRA
Poruchy krve a lymfatického systému	méně častá	leukopenie
Poruchy imunitního systému	není známo	hypersensitivita projevující se dyspnoí a vyrážkou
Poruchy metabolismu a výživy	častá	hyperglykémie hypoproteinémie hyperlipidémie
Cévní poruchy	častá méně častá	pokles středního arteriálního tlaku oběhový kolaps, hypotenze návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně častá	dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	častá	nauzea, zvracení abdominální distenze
	méně častá	bolest břicha, diskomfort epigastria
	není známo	průjem
Poruchy jater a žlučových cest	častá méně častá	cholestáza cytolytická hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	není známo	svědění
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně častá	horečka (pyrexie), malátnost
	častá	astenie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	častá	svalové křeče
	méně častá	bolest zad
Vyšetření	častá	zvýšení krevního bilirubinu triglyceridémie abnormální testy jaterní funkce
	méně častá	zvýšené pankreatické enzymy

Nejčastější NÚ zaznamenané v klinických studiích u přípravku Clinleic byly nauzea/zvracení, které se vyskytovaly u více jak 2% pacientů.

Následující nežádoucí účinky třídy byly popsány v dalších zdrojích ve vztahu k podobným přípravkům pro parenterální nutriční; frekvence těchto nežádoucích účinků není známa: selhání jater, jaterní cirhóza, jaterní fibróza, jaterní steatóza, cholecystitida, cholelitiáza.

Skupinový účinek (tzv. class effect)

Poruchy krve a lymfatického systému: Trombocytopenie

Syndrom přetížení tuky (velmi vzácné)

U podobných přípravků byl hlášen syndrom přetížení tuky. Snížená schopnost odbourávat tuky obsažené v přípravku Clinoleic může vést k „syndromu přetížení tuky“, který může být způsoben předávkováním, nicméně příznaky a známky se mohou rovněž objevit při podávání přípravku v souladu s pokyny. Tento syndrom je spojen s náhlým zhoršením klinického stavu pacienta a vyznačuje se hyperlipidémií, horečkou, tukovou infiltrací jater, hepatomegalií, anémií, leukopenií, trombocytopenií, poruchou srážlivosti krve a komatem, vyžadujícím hospitalizaci. Tyto příznaky jsou obvykle reverzibilní po ukončení podávání infuze lipidů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10.

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9. Předávkování

Snížená schopnost odbourávat lipidy může mít za následek „syndrom přetížení tuky“, který může být způsoben předávkováním. U novorozenců a kojenců může předávkování a/nebo zvýšená rychlost infuze způsobit závažné nežádoucí účinky, jako jsou metabolická acidóza a respirační tíseň. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní po ukončení podávání infuze lipidů (viz též body 4.4 a 4.8).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: roztoky pro parenterální výživu, tukové emulze

ATC kód: B05BA02

Kombinace olivového a sójového oleje umožňuje toto přibližné zastoupení mastných kyselin:

- nasycené mastné kyseliny: 15 % (saturated fatty acids - SFA)
- mononenasycené mastné kyseliny: 65 % (Mono-unsaturated fatty acids - MUFA)
- esenciální polynenasycené mastné kyseliny: 20 % (essential Poly-unsaturated fatty acids - EPUFA)

Střední hladina esenciálních mastných kyselin (essential fatty acids - EFA) pravděpodobně usnadňuje jejich využití, umožňuje správnou funkci vyšších derivátů EFA a koriguje deficit EFA.

Ve srovnání se sójovým olejem:

- u nedonošenců starších 28 týdnů gestačního věku a léčených 7 dnů měl vyšší obsah α -tokoferolu (díky přítomnosti olivového oleje) za následek zlepšení funkce vitamínu E.

- u dětí (8 v každé léčebné skupině) na dlouhodobé parenterální výživě po dobu 2 měsíců byla díky lepšímu poměru vitamín E/EPUFA zaznamenána snížená peroxidace tuků.

Tyto vlastnosti byly ověřeny při podávání dávek v rozmezí 1-3 g/kg/den.

Vysoký energetický obsah emulze umožňuje podávání velkého množství kalorií v malém objemu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost clearance tukové emulze závisí na velikosti částic:

Tukové kapky malých rozměrů mají tendenci clearance zpomalovat tím, že usnadňují lipolýzu lipoproteinovou lipázou.

Přípravek Clinoleic má podobnou velikost částic i podobnou rychlost eliminace jako chylomikrony.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie prokázaly dobrou toleranci přípravku.

Studie toxicity prokázaly obvyklé změny způsobné vysokým příjmem tukových emulzí: deposita tuku a pigmentu v játrech, trombocytopenii, hypercholesterolemii. Při vysokém příjmu přípravku Clinoleic bylo oproti emulzím sójového oleje experimentálně prokázáno snížení peroxidace tuků a zlepšení funkce vitamínu E.

V jedné *in vitro* studii na lidských buňkách a jedné *in vivo* studii u potkanů bylo prokázáno, že infuzní emulze Clinoleic, ve srovnání s emulzemi na bázi sójového oleje, zachovává proliferaci lymfocytů, expresi markerů buněčné aktivity a uvolňování IL-2. Klinický význam těchto nálezů není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

- glycerol
- vaječné fosfolipidy přečištěné frakcionací
- natrium - oleát
- roztok hydroxidu sodného 1 mol/l
- voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

Úplné údaje týkající se inkompatibility nejsou k dispozici.

Tento přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3. Doba použitelnosti

18 měsíců v plastovém vaku a zevním přebalu.

Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let je roztok (ve vacích a aplikačních setech) třeba chránit před světlem, dokud není podání dokončeno (viz body 4.2, 4.4 a 6.6).

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před světlem a mrazem.

Uchovávejte v ochranném přebalu.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Druh obalu: vícevrstevný plastový vak v ochranném obalu s kyslíkovou bariérou, karton, kyslíkový absorbér / kyslíkový indikátor uvnitř obalu; po vyjmutí z ochranného obalu sáček zlikvidujte.

Velikost balení:

100 ml ve vaku – 24x100ml, 10x100ml

250ml ve vaku – 20x250ml, 10x250ml

500ml ve vaku – 12x500ml, 10x500ml

1000ml ve vaku – 6x1000ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po otevření použijte okamžitě a zlikvidujte částečně použité obaly.
Pouze k jednorázovému použití.

Před otevřením ochranného obalu zkontrolujte zabarvení kyslíkového indikátoru připevněnému k absorbéru kyslíku. Porovnejte s referenční barvou, která je vytištěna vedle symbolu OK a zobrazená v tištěné části etikety indikátoru. Přípravek nepoužívejte, jestliže zabarvení kyslíkového indikátoru neodpovídá referenční barvě vytištěné vedle symbolu OK.

1. otevření

- sejměte ochranný obal
- odstraňte kyslíkový indikátor
- zkontrolujte neporušenost vaku
- použijte pouze nepoškozené vaky a homogenní emulzi mléčně bílého vzhledu

2. infuze

- vak zavěste
- sejměte plastový kryt infuzního vstupu
- hrot infuzního setu pevně nasad'te do infuzního vstupu

3. aditiva

Nepřidávejte žádná aditiva přímo do vaku přípravku.

Lipidy jsou jedinou součástí této parenterální výživy. Ke kompletní výživě je třeba současná substituce aminokyselin, karbohydrátů, elektrolytů, vitamínů a stopových prvků. Před podáním pacientovi zkontrolujte kompatibilitu přísad a stabilitu směsi. Přimíchávání by mělo být doprovázeno jemným protřepáním během přípravy a mělo by probíhat za přísných aseptických podmínek.

4. podání

Po otevření vaku musí být obsah použit okamžitě. Otevřený vak neuchovávejte k pozdějšímu podání infuze. Částečně použité vaky znovu nenapojte.

Nepřipojujte vaky do série, aby nedošlo ke vzduchové embolii reziduálním vzduchem v primárním vaku.

Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let chraňte před světlem, dokud není podání dokončeno. Vystavení přípravku Clinoleic okolnímu světlu, zejména po přidání příměsí se stopovými prvky a/nebo vitamíny, vede k tvorbě peroxidů a dalších produktů rozkladu, čemuž lze zamezit ochranou před světlem (viz body 4.2, 4.4 a 6.3).

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad a všechny použité zdravotnické prostředky musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAXTER CZECH spol. s r.o.
Karla Engliše 3201/6
150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

76/187/01 – C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.5.2001
Datum posledního prodloužení registrace: 30.7.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

17.11.2023