

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OLICLINOMEL N4-550E infuzní emulze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tento přípravek je dodáván ve formě 3komorového vaku.
Existují čtyři velikosti balení, které mají tyto rozdílné objemy:

komora	1000 ml	1500 ml	2000 ml	2500 ml
emulze lipidů	200 ml	300 ml	400 ml	500 ml
roztok aminokyselin	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
roztok glukózy	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml

Složení 1000 ml vaku:

léčivé látky	komora s emulzí lipidů (200 ml) (odpovídá 10g/100 ml)	komora s roztokem aminokyselin (400 ml) (odpovídá 5,5g/100 ml)	komora s roztokem glukózy (400 ml) (odpovídá 20g/100 ml)
Olivae et sojae oleum raffinatum*	20,00 g		
alaninum		4,56 g	
argininum		2,53 g	
glycinum		2,27 g	
histidinum		1,06 g	
isoleucinum		1,32 g	
leucinum		1,61 g	
lysinum (ve formě lysini hydrochloridum)		1,28 g (1,60 g)	
methioninum		0,88 g	
phenylalaninum		1,23 g	
prolinum		1,50 g	
serinum		1,10 g	
threoninum		0,92 g	
tryptophanum		0,40 g	
tyrosinum		0,09 g	
valinum		1,28 g	
natrii acetat trihydricus		0,98 g	
natrii glycerophosphas pentahydricus		2,14 g	
kalii chloridum		1,19 g	
magnesii chloridum hexahydricum		0,45 g	
glucosum (ve formě glucosum monohydricum)			80,00 g (88,00 g)
calcii chloridum dihydricum			0,30 g

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

Pomocné látky – viz 6.1

Po smíchání obsahu všech tří komor obsahuje třísložková směs v každém dodávaném balení následující:

v jednom vaku	1 litr	1,5 litru	2 litry	2,5 litru
nitrogenium (g)	3,6	5,4	7,3	9,1
aminoacida (g)	22	33	44	55
glukóza (g)	80	120	160	200
lipidy (g)	20	30	40	50
celk. energie (kcal)	610	910	1215	1520
neproteinová energie (kcal)	520	780	1040	1300
glukózová energie (kcal)	320	480	640	800
lipidová energie (kcal)	200	300	400	500
poměr neproteinová energie/dusík (kcal/g N)	144	144	144	144
natrium (mmol)	21	32	42	53
kalium (mmol)	16	24	32	40
magnesium (mmol)	2,2	3,3	4,4	5,5
calcium (mmol)	2	3	4	5
phosphas (mmol)**	8,5	13	17	21
acetas (mmol)	30	46	61	76
chloridum (mmol)	33	50	66	83
pH	6	6	6	6
osmolarita (mOsm/l)	750	750	750	750

** Včetně fosfátů obsažených v emulzi lipidů

3. LÉKOVÁ FORMA

Po smíchání:

Infuzní emulze.

Popis přípravku před smícháním:

- Emulze lipidů je homogenní tekutina mléčnéhovýchledu.
- Roztok aminokyselin a roztok glukózy jsou bezbarvé až nažloutlé čiré roztoky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Parenterální výživa dospělých a dětí starších 2 let v situacích, kdy je perorální nebo enterální výživa vyloučená, nedostatečná či kontraindikovaná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování závisí na klinickém stavu pacienta při energetickém výdeji, jeho tělesné hmotnosti a schopnosti metabolizovat složky přípravku OLICLINOMEL N4-550E a také na další energii nebo proteinech dodávaných perorálně/enterálně. Příslušnou velikost vaku je třeba zvolit podle těchto hledisek.

Podávání může pokračovat tak dlouho, pokud to klinický stav pacienta vyžaduje.

Maximální denní dávka:

Maximální denní dávka se nesmí u dospělých a pediatrických pacientů překročit.

Vzhledem ke komerčnímu složení obsahu vaků, nemusí být vždy možné pokrýt současně všechny nároky pacienta. Mohou nastat klinické stavy, při kterých pacienti potřebují takové množství nutrientů, které se odlišuje od složení již připraveného vaku.

Dospělí

Potřeby:

Průměrná potřeba dusíku u dospělých se pohybuje od 0,16 do 0,35 g/kg/den (přibližně 1 až 2 g aminokyselin/kg/den).

Energetická potřeba kolísá v závislosti na nutričním stavu pacienta a míře katabolismu. V průměru je to 20 až 40 kcal/kg/den.

Maximální denní dávka :

Maximální denní dávka je 40 ml/kg tělesné hmotnosti (ekvivalentní 0,88 g aminokyselin, 3,2 g glukózy ,0,8 g lipidů, 0,84 mmol sodíku a 0,64 mmol draslíku na kg), t.j. 2 800 ml infuzní emulze pro pacienta s tělesnou hmotností 70 kg.

Adolescenti a děti starší 2 let

V pediatrické populaci nebyly provedeny žádné studie.

Dávkování:

Dávkování je založeno na příjmu tekutin a denní potřebě dusíku.

Tyto dávky je třeba upravit s ohledem na stav hydratace dítěte.

Denní požadavky na tekutiny, dusík a energii se s věkem kontinuálně snižují.

Guideliny na maximální doporučenou hodinovou rychlost infúze a denní objem pro pediatrické pacienty jsou:

Maximální denní dávka

Složka	2 až 11 let		12 až 18 let	
	Doporučená Max denní dávka ^a	Oliclinomel N4E Max denní dávka ^b	Doporučená Max denní dávka ^a	Oliclinomel N4E Max denní dávka ^b
Tekutiny (ml/kg/den)	60 - 120	50	50 – 80	50
Aminokyseliny (g/kg/den)	1 – 2 (až 2,5)	1,1	1 – 2	1,1
Glukóza (g/kg/den)	1,4 – 8,6	4,0	0,7 – 5,8	4,0
Lipidy (g/kg/den)	0,5 - 3	1,0	0,5 – 2 (až 3)	1,0
Celková energie (kcal/kg/den)	30 - 75	30,5	20-55	30,5
Sodík (mmol/kg/den)	1-3	1,1	1-3	1,1
Draslík (mmol/kg/den)	1-3	0,8	1-3	0,8

a: Doporučené hodnoty dle 2018 ESPGHAN/ ESPEN /ESPR Guidelines

b: Koncentrace hořčíku je limitující faktor pro maximální denní dávku pro obě věkové skupiny

Maximální hodinová rychlost

Složka	2 až 11 let		12 až 18 let	
	Doporučená Max hodinová rychlost ^a	Oliclinomel N4E Max hodinová rychlost ^b	Doporučená Max hodinová rychlost ^a	Oliclinomel N4E Max hodinová rychlost ^b
Tekutiny (ml/kg/h)	N/A	4,5	N/A	3,0
Aminokyseliny (g/kg/h)	0,20	0,09	0,12	0,07
Glukóza (g/kg/h)	0,36	0,36	0,24	0,24
Lipidy (g/kg/h)	0,13	0,09	0,13	0,06

a: Doporučené hodnoty dle 2018 ESPGHAN/ ESPEN /ESPR Guidelines

b: Koncentrace glukózy je limitující faktor pro maximální hodinovou rychlost pro obě věkové skupiny

Způsob podání

Pouze k jednorázovému použití.

Doporučuje se po otevření obsah vaku okamžitě použít. Neuchovávejte k pozdějšímu podání infuze.

Popis přípravku po smíchání: homogenní tekutina mléčného vzhledu.

Pokyny pro přípravu infuzní emulze a zacházení s ní – viz bod 6.6

K INTRAVENÓZNÍMU PODÁNÍ DO CENTRÁLNÍ NEBO PERIFERNÍ ŽÍLY v závislosti na osmolaritě přípravku OLICLINOMEL N4-550E.

Doporučená doba podávání infuze s parenterální výživou je 12 až 24 hodin.

Rychlost podávání je třeba přizpůsobit velikosti podávané dávky, vlastnostem konečné infuzní směsi, dennímu příjmu tekutin a délce trvání infuze (viz bod 4.4).

Za běžných okolností má být rychlost podávání postupně zvyšována během první hodiny.

Maximální rychlost podávání infuze u dospělých

Obecně platí, že nemá být překročena rychlost podávání infuzní emulze 3,0 ml/kg/hodinu, t.j. 0,06 g aminokyselin, 0,24 g glukózy a 0,06 g lipidů na kg tělesné hmotnosti za hodinu.

Obecně platí, že nemá být překročena rychlost infuze u aminokyselin 0,10 g/kg/hod anebo glukózy 0,25 g/kg/hod anebo lipidů 0,15 g/kg/hod, kromě zvláštních případů.

4.3 Kontraindikace

Použití přípravku OLICLINOMEL N4-550E je kontraindikováno v následujících situacích:

- nedonošenci, kojenci a děti do 2 let, protože poměr neproteinové energie/dusík a dodávka energie nejsou pro tyto skupiny vhodné.
- hypersenzitivita na vaječné, sójové, arašídové proteiny nebo na obilí / produkty z kukuřice (viz bod 4.4) nebo na kteroukoliv léčivou nebo pomocnou látku uvedené v bodě 6.1.
- vrozené poruchy metabolismu aminokyselin.
- těžká hyperlipidémie nebo vážné poruchy metabolismu lipidů charakterizované hypertriglyceridemií.
- závažná hyperglykémie.
- patologicky zvýšená plazmatická koncentrace sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosforu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nadměrně rychlé podání roztoků plné parenterální výživy (TPN), jako je i přípravek OLICLINOMEL N4-550E, může vést k závažným nebo fatálním následkům.

Pokud se objeví jakékoli příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třesavka, bolest hlavy, kožní vyrážka, dyspnoe nebo bronchospasmus), infuze musí být okamžitě zastavena. Tento léčivý přípravek obsahuje sójový olej a vaječný fosfolipid. Proteiny sójového a vaječného původu mohou způsobit hypersenzitivní reakci. Byla pozorována zkřížená alergická reakce mezi proteiny sóji a arašíd.

Přípravek OLICLINOMEL N4-550E obsahuje glukózu pocházející z kukuřice, která může způsobit hypersenzitivní reakce u pacientů s alergií na obilí nebo produkty z kukuřice (viz bod 4.3).

Při zahájení podávání intravenózní infuze je zapotřebí specifické sledování klinického stavu pacienta.

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

Infuzní roztoky obsahující vápník jako přípravek OLICLINOMEL N4-550E nesmí být podávány společně s antibiotikem ceftriaxon stejným infuzním setem z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vápenatých solí. Pokud se použije stejný set pro sekvenční podání, musí se mezi infuzemi set propláchnout kompatibilní tekutinou (např. fyziologickým roztokem), aby se předešlo precipitaci.

U pacientů dostávajících parenterální výživu byly hlášeny pulmonální vaskulární precipitáty způsobující embolii a plicní nedostatečnost. V některých případech došlo k úmrtí. Přidáním nadměrného množství vápníku a fosfátu se zvyšuje riziko vzniku precipitátů fosforečnanu vápenatého. Precipitáty byly popsány i když v roztoku fosfátové soli nebyly přítomny. Byly také hlášeny precipitáty distálně od in-line filtru a suspektní precipitátové formace v cévním řečišti. Precipitáty se mají pravidelně kontrolovat kromě roztoku také navíc v infuzním setu a katéttru. Pokud se objeví příznaky plicních obtíží, má se infuze zastavit a zahájit lékařské vyšetření.

K žádné složce vaku ani rekonstituované emulzi nepřidávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo látku bez předchozího ověření jejich kompatibility a stability výsledného přípravku (především stability lipidové emulze). Vytvoření precipitátů nebo destabilizace lipidové emulze může způsobit vaskulární okluzi (viz bod 6.2 a 6.6).

Komplikacemi u pacientů, kteří dostávají parenterální výživu, může být infekce a sepse v místě aplikace, a to zejména při špatné péči o katetry, imunosupresivních účincích onemocnění nebo léčivých přípravků. Důsledné sledování příznaků, symptomů a výsledků laboratorních testů horečky/třesavky, leukocytózy, technických komplikací v místě aplikace a hyperglykémie napomáhá stanovit časnou infekci. Pacienti, kteří vyžadují parenterální výživu, jsou často k infekčním komplikacím predisponováni malnutricí a/nebo probíhajícím onemocněním. Výskyt septických komplikací lze snížit zvýšenou pozorností na aseptickou techniku při umístění katéttru a jeho údržbě, a také při přípravě nutričního přípravku.

Po celou dobu léčby je třeba monitorovat bilanci vody a elektrolytů, osmolaritu séra, sérové triglyceridy, acidobazickou rovnováhu, glykémii, testy na funkci jater a ledvin a krevní obraz včetně parametrů krevních destiček a koagulace.

Pokud není nutriční příjem přizpůsoben požadavkům konkrétního pacienta nebo není přesně zhodnocena metabolická kapacita některé z podávaných dietních složek, může dojít k metabolickým komplikacím. Dojde-li k podání neadekvátní nebo nadměrné výživy nebo směsi o nevhodném složení (vzhledem k potřebám pacienta), mohou se vyskytnout nežádoucí účinky na metabolismus.

Je nutná pravidelná kontrola hladiny triglyceridů v séru a schopnosti organismu odbourávat tuky.

Koncentrace triglyceridů v séru nesmí v průběhu infuze překročit 3 mmol/l. Tyto koncentrace nesmí být stanoveny dříve než po nejméně 3 hodinách kontinuálního podávání infuze.

Při podezření na poruchu metabolismu lipidů se doporučuje každodenní provádění testů - měření hladiny triglyceridů v séru po uplynutí 5 až 6 hodin bez podávání lipidů. U dospělých musí být sérum čiré dříve než za 6 hodin po ukončení infuze s obsahem emulze lipidů. Další infuzi je možno podat pouze tehdy, až se hladina triglyceridů v séru vrátí k normálním hodnotám.

Po podání přípravku OLICLINOMEL N4-550E a u podobných přípravků byl hlášen „syndrom přetížení tuky“. Snížená nebo limitovaná schopnost metabolizovat tuky obsažené v přípravku OLICLINOMEL N4-550E může vést k „syndromu přetížení tuky“, který může být způsoben

předávkováním, nicméně příznaky a symptomy tohoto syndromu se mohou rovněž objevit při podávání přípravku v souladu s pokyny (také viz bod 4.8).

V případě hyperglykémie musí být upravena rychlost podávání infuze přípravku OLICLINOMEL N4-550E a/nebo musí být podán inzulín.

Pokud by se přípravek OLICLINOMEL N4-550E podával periferní žilou, může se rozvinout tromboflebitida. Místo aplikace infuze se musí denně sledovat pro rozvoj místních příznaků tromboflebitidy.

Pokud se přidávají přísady, musí se před podáním změřit konečná osmolarita směsi. Výsledná směs by se měla podat centrálním nebo periferním venózním přístupem v závislosti na konečné osmolaritě směsi. Pokud je konečná směs hypertonická, může při podávání do periferní žíly dojít k jejímu podráždění. Ačkoliv přípravek má přirozený obsah stopových prvků a vitamínů, jejich množství není vzhledem k tělesným potřebám dostatečné a měly by být přidávány, aby nedocházelo k jejich deficitu. Viz bod 6.6 .

U pacientů se zvýšenou osmolaritou, adrenální insuficiencí, srdečním selháním nebo pulmonární dysfunkcí by se měla aplikace přípravku OLICLINOMEL N4-550E provádět s opatrností. 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, čímž se vyvaruje přesytení. Tento syndrom byl zaznamenán u podobných přípravků.

Nepřipojujte vaky do série, aby nedošlo k plynové embolii reziduálním vzduchem v primárním vaku.

Jaterní nedostatečnost

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.

Renální insuficience

U pacientů s renální insuficiencí používejte přípravek s opatrností, zejména v případě hyperkalémie, protože existuje riziko rozvoje nebo zhoršení metabolické acidózy a hyperazotémie, pokud se neprovádí extrarenální odstraňování odpadních látek. U těchto pacientů je potřeba důsledně monitorovat stav tekutin, triglyceridů a elektrolytů.

Hematologie

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

Endokrinní systém a metabolismus

Přípravek používejte s opatrností u pacientů s:

- Metabolickou acidózou. Podávání sacharidů není doporučeno u probíhající laktátové acidózy. Je třeba pravidelně provádět klinické a laboratorní testy.
- Diabetem mellitus. Sledujte koncentraci glukózy, glykosurii, ketonurii a kde je to možné, tam upravte dávkování inzulínu.
- Hyperlipidémií kvůli přítomnosti lipidů v emulzi pro infuze. Je třeba pravidelně provádět klinické a laboratorní testy.
- Poruchou metabolismu aminokyselin.

Extravazace

Místo zavedení katétru je třeba pravidelně sledovat, aby se zachytily příznaky extravazace. Pokud dojde k extravazaci, je třeba aplikaci ihned zastavit a ponechat zavedený katétr nebo kanylu na svém místě pro okamžitá léčebná opatření. Je-li to možné, je třeba před vyjmutím katétru/kanyly provést přes zavedený katétr/kanylu aspiraci, aby se snížilo množství tekutiny přítomné v tkáních. Pokud se jedná o končetinu, měla by být dotyčná končetina zvednuta.

Podle druhu extravazátu (včetně přípravku/přípravků smíšených s přípravkem OLICLINOMEL N4-550E, pokud jde o tento případ) a stadia/rozsahu poranění je třeba učinit příslušná opatření. Možnosti léčby mohou zahrnovat nefarmakologickou, farmakologickou a/nebo chirurgickou intervenci. Pokud dojde ke zhoršení postižené oblasti (přetrvávající bolest, nekróza, ulcerace, podezření na kompartment syndrom), má být konzultován okamžitý operativní zákrok.

Místo extravazace je třeba sledovat alespoň každé 4 hodiny během prvních 24 hodin, poté jednou denně.

Infuze nesmí být znovu zavedena do stejné centrální nebo periferní žíly.

Zvláštní upozornění v pediatrii

Při podání dětem starším 2 let je zapotřebí použít vak, který má objem odpovídající denní dávce.

Vždy je nutná suplementace vitamínů a stopových prvků. Je třeba užít pediatrické směsi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U přípravku OLICLINOMEL N4-550E nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Infuzní roztoky obsahující vápník, včetně přípravku OLICLINOMEL N4-550E, nesmí být podávány společně s antibiotikem ceftriaxonem stejným infuzním setem, z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vápenatých solí. Pokud se použije stejný set pro sekvenční podání, musí se mezi infuzemi set propláchnout kompatibilní tekutinou (např. fyziologickým roztokem), aby se zabránilo vzniku precipitátů.

Přípravek OLICLINOMEL N4-550E obsahuje vitamín K, přirozeně přítomného v emulzích tuků. U množství vitamínu K v doporučené dávce přípravku OLICLINOMEL N4-550E se neočekává vliv na účinek kumarinových derivátů.

Vzhledem k možnosti pseudoaglutinace nesmí být tato infuzní emulze podávána současně s podáváním krve stejným infuzním setem.

Lipidy obsažené v této emulzi mohou ovlivnit výsledky určitých laboratorních testů (například bilirubin, laktát dehydrogenáza, saturace kyslíku, hemoglobin v krvi), pokud je vzorek krve odebrán dříve, než došlo k eliminaci lipidů (lipidy jsou zpravidla eliminovány po uplynutí 5 až 6 hodin bez podávání lipidů).

Přípravek OLICLINOMEL N4-550E s elektrolyty obsahuje draslík. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům užívajícím draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolacton, triamterene), angiotenzin konvertující enzym (ACE) inhibitorů, antagonisty receptoru angiotensinu II nebo imunosupresiva tarketimolimus a cyklosporin z pohledu rizika hyperkalémie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

V současnosti nejsou k dispozici dostatečné odborné klinické údaje pro posouzení snášenlivosti složek přípravku OLICLINOMEL N4-550E těhotnými nebo kojícími ženami.

Před rozhodnutím podat přípravek těhotným nebo kojícím ženám musí předepisující lékař při absenci údajů zvážit rizika podání této emulze vzhledem k přínosu léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují údaje o účincích na schopnost obsluhovat motorové vozidlo nebo jiné těžké stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Potenciální nežádoucí účinky se mohou objevit následkem nevhodného použití; např. předávkování, příliš rychlého podávání infuze (viz bod 4.4 a 4.9).

Na začátku infuze, abnormální příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třesavka, bolest hlavy, kožní vyrážka, dyspnoe, bronchospasmus) by měly být důvodem k okamžitému přerušení infuze.

Přípravky OLICLINOMEL N4-550E, N7-1000E a N8-800 byly použity u 286 pacientů ve čtyřech (4) klinických studiích.

Tři (3) studie vyhodnocovaly snadnost použití, bezpečnost a nutriční účinnost přípravku. Dvě ze 3 studií byly otevřené, nekontrolované studie na pacientech podstupujících operaci gastrointestinálního traktu pro rakovinu žaludku. V těchto studiích, dostávalo léčivý přípravek celkem 36 pacientů v dávce až 40 ml/kg/den po dobu 5 dnů ve studii OLICLINOMEL N4-550E (N = 20) a v dávce až 36 ml/kg/den po dobu 5 dnů ve studii OLICLINOMEL N7-1000E (N = 16).

Třetí studie byla randomizovaná, dvojitě zaslepená aktivně kontrolovaná studie účinnosti a bezpečnosti prováděná s přípravkem OLICLINOMEL N8-800 v dávce až 40 ml/kg/den po dobu 5 dnů u 28 hospitalizovaných pacientů v různém zdravotním stavu vyžadujícím parenterální nutrici (např. na lačno po operačním výkonu, s vážnou malnutricí, s nedostatečným nebo zakázaným enterálním příjmem) spojené se srdečním, plicním, gastrointestinálním onemocněním, poruchou metabolismu, nervového systému, s infekcí, onemocněním ledvin a nádory.

Poslední studie byla randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnosti přípravku OLICLINOMEL N4-550E u 226 pacientů přijatých k chirurgickému zákroku. Z nich 86,3% podstoupilo chirurgický zákrok (u většiny z nich šlo o abdominální chirurgický zákrok z důvodu gastrointestinálního onemocnění). V této studii se měla zajistit dávka 25 kcal/kg/den po dobu 5 až 14 dnů.

Získaná data z klinických studií a postamerketinového sledování ukazují následující nežádoucí účinky léku související s přípravkem OLICLINOMEL

Třídy orgánových systémů (SOC)	Upřednostňovaný termín MedDRA	Frekvence^a
PORUCHY IMUNITNÍHO SYSTÉMU	Přecitlivělost Bronchospasmus (jako manifestace hypersenzitivity)	Méněčasté ^b Není známo ^c
PORUCHY METABOLISMU A VÝŽIVY	Syndrom přetížení tuky	Není známo ^c
PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU	Tremor	Není známo ^c
GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY	Průjem Zvracení Nauzea	Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c
PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁŇ	Erytém* Hyperhydróza	Není známo ^c Není známo ^c
PORUCHY SVALOVÉ A KOSTERNÍ SOUSTAVY A POJIVOVÉ TKÁŇ	Bolest v končetině Svalové spazmy	Není známo ^c Není známo ^c
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCE V MÍSTĚ APLIKACE	Edém / otok v místě infuze ^d Bolest místa infuze ^d Extravazace v místě infuze Reakce v místě infuze Pyrexie Puchýře v místě infuze ^d Malátnost Třesavka Flebitida v místě katétru ^d Lokalizovaný edém ^d Periferní edém ^d Pocit horka ^d Zánět Nekróza/vřed v místě infuze*	Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c Není známo ^c

- a: Frekvence je definována jako 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 ($< 1/10000$); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).
- b: ADR zaznamenané během klinických studií. Tyto studie zahrnovaly pouze 286 pacientů
- c: ADR zaznamenané během použití přípravku OLICLINOMEL po uvedení na trh.
- d: Nežádoucí účinky mohou mít spojitost s extravazací

Skupinový účinek (tzv. class effect)

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u jiných podobných přípravků:

- Cévní poruchy (frekvence není známo - z dostupných údajů nelze určit)
Pulmonální vaskulární precipitáty (embolie a plicní nedostatečnost) (viz bod 4.4)
- Poruchy krve a lymfatického systému (frekvence není známo): trombocytopenie
- Poruchy jater a žlučových cest (frekvence není známo): cholestáza, hepatomegalie, žloutenka
- Poruchy imunitního systému (frekvence není známo): hypersenzitivita
- Vyšetření (frekvence není známo): zvýšená gama-glutamyltransferáza, zvýšené jaterní enzymy (včetně zvýšené asparát aminotransferázy, zvýšené alanin aminotransferázy, zvýšené transaminázy), zvýšené sérové triglyceridy, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšený sérový bilirubin
- Poruchy ledvin a močových cest (frekvence není známo): azotémie

Popis vybraných nežádoucích účinků

- Syndrom přetížení tuky
Syndrom přetížení tuky byl popsán po podání přípravku OLICLINOMEL N4-550E a podobných přípravků. Může být způsoben nevhodným podáním (např. předávkováním a/nebo rychlostí infuze vyšší než doporučenou); nicméně příznaky a symptomy syndromu se mohou též vyskytnout na začátku infuze i při podávání přípravku dle návodu. Snížená nebo limitovaná schopnost metabolizovat lipidy obsažené v přípravku OLICLINOMEL N4-550E doprovázená prodloužením plazma clearance může mít za následek „syndrom přetížení tuky“. Tento syndrom je spojen s náhlým zhoršením klinického stavu pacienta a vyznačuje se nálezy jako je hyperlipidémie, horečka, tuková infiltrace jater (hepatomegalie), zhoršená funkce jater, anémie, leukopenie, trombocytopenie, poruchy srážlivosti krve a projevy centrálního nervového systému (např. koma) vyžadujícími hospitalizaci.

Tento syndrom je obvykle reverzibilní pokud je podávání infuze lipidů zastaveno.

Pediatrická populace

U dětí, kterým byly podávány infuze lipidů, byla zaznamenána trombocytopenie.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při nesprávném podávání přípravku (při předávkování nebo překročení doporučené rychlosti podání) může dojít k výskytu příznaků hypervolémie a acidózy.

Nadměrně rychlé podání roztoků plné parenterální výživy (TPN), jako je i přípravek OLICLINOMEL N4-550E, může vést k závažným nebo fatálním následkům. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Při podání nadměrného množství glukózy se může rozvinout hyperglykémie, glykosurie a hyperosmolární syndrom.

Příliš rychlá infuze nebo podání nevhodně velkého objemu může způsobit nauzeu, zvracení, třesavku, bolest na hrudi, bolest hlavy, nepravidelnou frekvenci srdeční nebo tachykardii a poruchy elektrolytů. V takových případech je třeba podávání infuze ihned ukončit.

Snížená nebo limitovaná schopnost metabolizovat lipidy může mít za následek „syndrom přetížení tuky“, jehož následky jsou obvykle reverzibilní po ukončení podávání infuze lipidové emulze (viz též bod 4.8).

V některých závažných případech může být nutné provedení hemodialýzy, hemofiltrace nebo hemodiafiltrace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Roztoky pro parenterální výživu/kombinace, kód ATC: B05 BA 10.

Jedná se o třísloužkovou směs umožňující zachování rovnováhy dusíku a energie ze zdroje dusíku (L-aminokyseliny) a energie ve formě glukózy a esenciálních mastných kyselin. Tato směs dále obsahuje elektrolyty.

Roztok aminokyselin obsahuje 15 L-aminokyselin (včetně 8 esenciálních aminokyselin), které jsou nezastupitelné při syntéze proteinů.

Aminokyseliny také představují zdroj energie, jejich oxidace má za následek exkreci dusíku ve formě močoviny.

Profil zastoupených aminokyselin:

- esenciální aminokyseliny/aminokyseliny celkem: 40,5 %
- esenciální aminokyseliny (g)/ celkový dusík (g): 2,5
- aminokyseliny s rozvětveným řetězcem/aminokyseliny celkem: 19 %

Zdrojem sacharidů je glukóza (80 g/l).

Emulze lipidů je kombinací rafinovaného olivového oleje a rafinovaného sojového oleje (poměr 80:20) s tímto přibližným zastoupením mastných kyselin:

- 15 % nasycených mastných kyselin (saturated fatty acids – SFA)
- 65 % mononenasycených mastných kyselin (monounsaturated fatty acids – MUFA)
- 20 % esenciálních polynenasycených mastných kyselin (polyunsaturated essential fatty acids – PUFA)

Poměr fosfolipidů a triglyceridů je 0,06.

Středně vysoký obsah esenciálních mastných kyselin (essential fatty acids - EFA) zlepšuje stav jejich vyšších derivátů korekcí deficitu EFA.

Olivový olej obsahuje významné množství tokoferolu alfa, který v kombinaci se středně vysokým příjmem PUFA přispívá ke zlepšení stavu vitamínu E a snížení peroxidace lipidů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce, metabolismus a odbourávání složek obsažených v infuzní emulzi (aminokyselin, elektrolytů, glukózy a lipidů) probíhá stejným způsobem, jako kdyby byly podány jednotlivě.

Farmakokinetické vlastnosti aminokyselin podaných intravenózně jsou v zásadě stejné jako u aminokyselin podaných při perorální výživě. Aminokyseliny z bílkovin potravy však před průnikem do systémové cirkulace nejprve projdou venou portae.

Rychlost eliminace emulzí lipidů je závislá na velikosti částic. Zdá se, že drobné částice lipidů zpomalují clearance, přitom ale zvyšují lipolýzu zprostředkovanou lipoproteinovou lipázou.

Velikost lipidových částic obsažených v emulzi přípravku OLICLINOMEL se blíží velikosti chylomikronů, a proto tato emulze vykazuje podobnou rychlost eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U přípravku OLICLINOMEL nebyly provedeny preklinické studie.

Preklinické studie provedené s použitím roztoků aminokyselin a glukózy obsažených v přípravku OLICLINOMEL v různých kvalitativních složeních a koncentracích však neodhalily žádnou specifickou toxicitu.

Preklinické studie toxicity provedené s použitím emulze lipidů obsažené v přípravku OLICLINOMEL odhalily změny, k nimž běžně dochází při vysokém příjmu emulzí lipidů: steatózu jater, trombocytopenii a zvýšenou hladinu cholesterolu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Komora s emulzí lipidů:

- vaječné fosfolipidy přečištěné frakcionací
- glycerol
- natrium-oleát
- hydroxid sodný (k úpravě pH)
- voda pro injekci

Komora s roztokem aminokyselin:

- kyselina octová (k úpravě pH)
- voda pro injekci

Komora s roztokem glukózy:

- kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
- voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Nepřidávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo substanci k jedné nebo více než jedné ze 3 komor vaku nebo rekonstituované emulzi bez předchozího ověření jejich kompatibility a stability výsledného přípravku (především stability lipidové emulze nebo vzniku sraženin) (viz bod 6.6).

Stejně jako u jiných parenterálních výživových směsí musí být zváženy poměry vápníku a fosfátů. Následkem nadměrného přidání vápníku a fosfátu, a to zejména v podobě minerálních solí, může dojít k tvorbě vápenato –fosfátových precipitátů.

Inkompatibility mohou být navozeny například nadměrnou aciditou (nízké pH) nebo nevhodným obsahem dvojmocných kationtů (Ca^{2+} a Mg^{2+}), které mohou destabilizovat emulzi lipidů.

Infuzní roztoky obsahující vápník, včetně přípravku OLICLINOMEL N4-550E, nesmí být podávány společně s antibiotikem ceftriaxonem stejným infuzním setem (např. přes Y-konektor), z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vápenatých solí (viz body 4.4 a 4.5).

Ověřte si kompatibilitu s roztoky podávanými současně stejným infuzním setem, katétrem, nebo kanylou.

Vzhledem k riziku pseudoaglutinace nepodávejte před, současně, ani po podání krve stejným infuzním setem.

Přípravek OLICLINOMEL N4-550E obsahuje ionty vápníku, které představují další riziko vzniku koagulačních precipitátů v citrátem antikoagulované/ošetřené krvi nebo krevních komponent.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky v neporušeném obalu.

Doporučuje se přípravek použít ihned po protržení těsnicích švů mezi třemi komorami.

Stabilita po smísení emulze byla prokázána po dobu nejvýše 7 dnů při teplotě mezi +2 °C a +8 °C a následně nejvýše 48 hodin při teplotě do +25 °C.

Po přidání aditiv (elektrolytů, organických fosfátů, stopových prvků, vitamínů; viz bod 6.6) byla u specifických příměsí chemická a fyzikální stabilita doložena po dobu nejvýše 7 dnů při teplotě mezi +2 °C a +8 °C a následně nejvýše 48 hodin při teplotě do +25 °C. Z mikrobiologického hlediska musí být po přidání jakéhokoliv aditiva směs ihned použita. Není-li použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po rekonstituci a před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě mezi +2 °C a +8 °C, pokud nebylo přidání aditiv provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem. Uchovávejte v ochranném obalu.

Vaky uchovávejte ve vnějším kartonu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávání rekonstituované emulze viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

3komorový vícevrstevný vak (PP/SEBS/EVA/EVA2/PCCE) podélně rozdělený na 3 části, absorber kyslíku, vše zataveno v průsvitné folii, karton.

Komora obsahující glukózu je opatřena injekčním portem použitelným pro přidání aditiv.

Komora obsahující aminokyseliny je vybavena aplikačním místem pro zavedení hrotu infuzního setu.

Po protržení těsnicích švů je obsah vaku dostatečně velký, aby umožnil přidání vitamínů, elektrolytů a stopových prvků.

Velikost balení: 1000 ml ve 3komorovém vaku (400 ml 5,5% roztoku aminokyselin(odpovídá 5,5g/100 ml) + 400 ml 20% roztoku glukózy(odpovídající 20g/100ml) + 200 ml 10% emulze lipidů(odpovídající 10g/100ml))

karton s 6 vaky

1500 ml ve 3komorovém vaku (600 ml 5,5% roztoku aminokyselin(5,5g/100ml) + 600 ml 20% roztoku glukózy(odpovídající 20g/100ml)+ 300 ml 10% emulze lipidů(odpovídající 10g/100ml))

karton se 4 vaky

2 000 ml ve 3komorovém vaku (800 ml 5,5% roztoku aminokyselin(odpovídající 20g/100ml) + 800 ml 20% roztoku glukózy(20g/100ml) + 400 ml 10% emulze lipidů(odpovídající 10g/100ml))

karton se 4 vaky

2500 ml ve 3komorovém vaku (1 000 ml 5,5% roztoku aminokyselin(odpovídající 5,5g/100ml) + 1 000 ml 20% roztoku glukózy(odpovídající 20g/100ml) + 500 ml 10% emulze lipidů(odpovídající 10g/100ml))

karton se 2 vaky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

a. Otevření

- Roztrhněte ochranný přebal.
- Po odstranění přebalu zlikvidujte sáček s absorbentem kyslíku, je-li přítomen.
- Ověřte neporušenost vaku a těsnicích švů.
- Použijte pouze v případě, že vak není poškozen, těsnicí švy jsou neporušeny (t.j. nedošlo k smíchání obsahu tří komor) a roztok aminokyselin a roztok glukózy jsou čiré, bezbarvé nebo

lehce nažloutlé a prakticky bez viditelných částic a emulze lipidů je homogenní tekutina mléčného vzhledu.

b. *Smíchání roztoků a emulze*

Před protržením těsnicích švů se ujistěte, že má přípravek pokojovou teplotu.

Rukou srolujte vak; začněte přitom od jeho horní části (závěsný konec).

Těsnicí švy se protrhnou počínaje místem blízko vstupů. Pokračujte v rolování, dokud se těsnicí švy neprotrhnou na polovinu své délky. Smíchejte otočením vaku nejméně 3krát.

Popis přípravku po smíchání: homogenní tekutina mléčného vzhledu.

c. *Příprava infuze*

Je třeba zachovávat aseptické podmínky.

Zavěste vak.

Z aplikačního místa odstraňte umělohmotný kryt.

Hrot infuzního setu pevně zapíchněte do aplikačního místa.

d. *Přidání aditiv*

Kapacita vaku je dostačující pro přidání látek, jako jsou vitamíny, elektrolyty a stopové prvky.

Veškerá aditiva (včetně vitamínů) mohou být přidána do finální směsi (po protržení těsnicích švů a smíchání obsahu 3 komor vaku).

Vitamíny mohou být přidány také do komory s glukózou před smícháním jednotlivých složek (před protržením těsnicích švů a smícháním roztoků a emulze).

Pokud se dodávají přísady do roztoků, je nezbytné před podáním do periferní žíly změřit konečnou osmolaritu směsi.

Do přípravku OLICLINOMEL N4-550E je možno přidat tato aditiva:

- elektrolyty: vezměte v úvahu elektrolyty, které jsou ve vaku již obsaženy: stabilita byla prokázána do celkového množství 150 mmol sodíku, 150 mmol draslíku, 5,6 mmol hořčíku a 5 mmol vápníku na jeden litr tříložkové směsi.
- organické fosfáty: stabilita po jejich přidání byla prokázána až do celkového množství 15 mmol na jeden vak.
- stopové prvky a vitamíny: stabilita byla prokázána na komerčně dostupných přípravcích vitamínů a stopových prvků (obsahujících až 1 mg železa). Kompatibilita dalších aditiv je k dispozici na vyžádání.

Přidání mikro-nutričních látek musí být provedeno za aseptických podmínek kvalifikovaným personálem.

Tato přidání jsou provedena do injekčního portu za použití jehly:

- připravte si injekční port
- propíchněte injekční port a injikujte
- smíchejte obsah vaku a aditiva

e. *Podání*

Pouze k jednorázovému použití.

Přípravek podávejte až po protržení těsnicích švů mezi komorami a promísení obsahu všech 3 komor.

Ujistěte se, že výsledná emulze nevykazuje známky oddělení fází.

Po otevření vaku musí být obsah ihned spotřebován. Otevřený vak nesmí být nikdy uchováván pro pozdější infuzi.

Částečně použité vaky znovu nenapojujte. Vaky nepropojujte do série. Plyn přítomný v primárním vaku by mohl způsobit vzduchovou embolii.

Veškerý nespotebovaný přípravek nebo odpadní materiál a veškeré příslušenství je třeba zlikvidovat. Částečně použité vaky neuchovávejte a po použití všechny přípravky zlikvidujte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

76/224/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11.9. 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 29.7.2009/ 12.8.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

6.3.2020