

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Oliclinomel N7-1000E, emulzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovaj lijek se nalazi u vrećici s 3 odjeljka.

Lijek je dostupan u sljedećim volumenima:

Odjeljak	1000 ml	2000 ml
emulzija lipida	200 ml	400 ml
otopina aminokiselina	400 ml	800 ml
otopina glukoze	400 ml	800 ml

Sastav vrećice od 1000 ml:

Djelatne tvari	Odjeljak s 20%- tnom emulzijom lipida (odgovara 20 g/100 ml) (200 ml)	Odjeljak s 10%- tnom otopinom aminokiselina (odgovara 10 g/100 ml) (400 ml)	Odjeljak s 40%- tnom otopinom glukoze (odgovara 40 g/100 ml) (400 ml)
rafinirano maslinovo ulje + rafinirano sojino ulje*	40,00 g		
alanin		8,28 g	
arginin		4,60 g	
glicin		4,12 g	
histidin		1,92 g	
izoleucin		2,40 g	
leucin		2,92 g	
lizin (kao lizinklorid)		2,32 g (2,90 g)	
metionin		1,60 g	
fenilalanin		2,24 g	
prolin		2,72 g	
serin		2,00 g	
treonin		1,68 g	
triptofan		0,72 g	
tirozin		0,16 g	
valin		2,32 g	
natrijev acetat, 3H ₂ O		2,45 g	
natrijev glicerofosfat, 5H ₂ O		2,14 g	
kalijev klorid		1,79 g	
magnezijev klorid, 6H ₂ O		0,45 g	
glukoza (kao glukoza hidrat)			160,00 g (176,00 g)
kalcijev klorid, 2H ₂ O			0,30 g

* Mješavina se sastoji od rafiniranog maslinovog ulja (približno 80%) i rafiniranog sojinog ulja (približno 20%)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Konačni sastav trojne mješavine nastale poslije miješanja sadržaja triju odjeljaka u vrećici je sljedeći:

Po vrećici	1000 ml	2000 ml
dušik (g)	6,6	13,2
aminokiseline (g)	40	80
glukoza (g)	160	320
lipidi (g)	40	80
ukupne kalorije (kcal)	1200	2400
neproteinske kalorije (kcal)	1040	2080
kalorije glukoze (kcal)	640	1280
kalorije lipida (kcal)	400	800
omjer neproteinskih kalorija i dušika (kcal/g N)	158	158
natrij (mmol)	32	64
kalij (mmol)	24	48
magnezij (mmol)	2,2	4,4
kalcij (mmol)	2	4
fosfat (mmol)**	10	20
acetat (mmol)	57	114
klorid (mmol)	48	96
pH	6	6
osmolarnost (mOsm/l)	1450	1450

** Uključujući fosfate iz emulzije lipida

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Nakon rekonstitucije:
emulzija za infuziju.

Izgled prije rekonstitucije:

- Emulzija lipida je homogena tekućina mlječnog izgleda.
- Otopine aminokiselina i glukoze su bistre i bezbojne ili žućkaste.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Parenteralna prehrana za odrasle i djecu stariju od 2 godine života kada je peroralna ili enteralna prehrana nemoguća, nedovoljna ili kontraindicirana.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje ovisi o potrošnji energije bolesnika, kliničkom stanju, tjelesnoj težini kao i o njegovoj sposobnosti metaboliziranja sastojaka lijeka Oliclinomel te ovisi i o dodatnoj energiji ili proteinima unesenim peroralno/enteralno; stoga, sukladno tome potrebno je odabrati veličinu vrećice.

Primjena se može nastaviti tako dugo dok to zahtijeva kliničko stanje bolesnika.

Najveća dnevna doza:

Najveća dnevna doza ne smije se prekoračiti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. Zbog nepromjenjivog sastava vrećice s više odjeljaka, postoji mogućnost da se istodobno ne zadovolje sve nutritivne potrebe bolesnika. Mogu postojati određene kliničke situacije gdje se potrebe bolesnika za nutrijentima razlikuju od nepromjenjivog sastava vrećice.

Doziranje u odraslih

Potrebe:

Prosječne potrebe organizma za dušikom su od 0,16 do 0,35 g/kg/dan (približno 1 do 2 g aminokiselina/kg/dan). Energetske potrebe variraju ovisno o stanju uhranjenosti bolesnika i razini katabolizma. Prosječno je to 20 do 40 kcal/kg/dan.

Najveća dnevna doza:

Najveća dnevna doza definirana je energetske sastavom. Najveća dnevna doza je 33 ml/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1,32 g aminokiselina, 5,28 g glukoze, 1,32 g lipida, 1,06 mmol natrija i 0,79 mmol kalija / kg), to jest 2310 ml ove emulzije za infuziju za bolesnika teškog 70 kg.

Doziranje u adolescenata i djece starije od 2 godine života

Nisu provedena ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji.

Doziranje:

Doziranje se temelji na unosu tekućine i dnevnim potrebama za dušikom. Unos tekućine potrebno je prilagoditi dječjem hidracijskom statusu.

Dnevne potrebe za tekućinom, dušikom i energijom se kontinuirano smanjuju sa starenjem.

Smjernice za najveću preporučenu brzinu infuzije po satu i volumen po danu za pedijatrijske bolesnike su:

Najveća dnevna doza

Sastojak	2 do 11 godina		12 do 18 godina	
	Preporučena najveća dnevna doza ^a	OLICLINOMEL N7E najveća dnevna doza ^b	Preporučena najveća dnevna doza ^a	OLICLINOMEL N7E najveća dnevna doza ^c
tekućine (ml/kg/d)	60 – 120	45	50 – 80	36
aminokiseline (g/kg/d)	1 – 2 (do 2,5)	1,8	1 – 2	1,4
glukoza (g/kg/d)	1,4 – 8,6	7,2	0,7 – 5,8	5,8
lipidi (g/kg/d)	0,5 – 3	1,8	0,5 – 2 (do 3)	1,4
ukupna energija (kcal/kg/d)	30 – 75	54,0	20 – 55	43,2
natrij (mmol/kg/dan)	1 – 3	1,4	1 – 3	1,2
kalij (mmol/kg/dan)	1 – 3	1,1	1 – 3	0,9

a: Preporučene vrijednosti iz smjernica 2018 ESPGHAN/ESPEN/ESPR

b: Koncentracija magnezija je limitirajući čimbenik za najveću dnevnu dozu u dobnoj skupini od 2-11 godina

c: Koncentracija glukoze je limitirajući čimbenik za najveću dnevnu dozu u dobnoj skupini od 12-18 godina

Najveća brzina primjene po satu

Sastojak	2 do 11 godina		12 do 18 godina	
	Preporučena najveća brzina primjene po satu ^a	OLICLINOMEL N7E najveća brzina primjene po satu ^b	Preporučena najveća brzina primjene po satu ^a	OLICLINOMEL N7E najveća brzina primjene po satu ^b
tekućina (ml/kg/h)	N/P	2,2	N/P	1,5
aminokiseline (g/kg/h)	0,20	0,09	0,12	0,06
glukoza (g/kg/h)	0,36	0,35	0,24	0,24
lipidi (g/kg/h)	0,13	0,09	0,13	0,06

a: Preporučene vrijednosti iz smjernica 2018 ESPGHAN/ESPEN/ESPR

b: Koncentracija glukoze je limitirajući čimbenik za najveću brzinu primjene po satu za obje dobne skupine

Način i trajanje primjene

Samo za jednokratnu uporabu.

Nakon otvaranja vrećice, lijek se mora upotrijebiti odmah i ne smije se čuvati za daljnju infuziju.

Nakon rekonstitucije, nastala mješavina je homogena tekućina mliječnog izgleda.

Za upute o pripremi i rukovanju emulzijom za infuziju vidjeti dio 6.6.

INTRAVENSKA PRIMJENA U CENTRALNU VENU

(Zbog visoke osmolarnosti lijeka Oliclinomel)

Preporučeno trajanje infuzije parenteralne prehrane je između 12 i 24 sata.

Brzina primjene mora biti prilagođena dozi koja se primjenjuje, svojstvima konačne mješavine koja se primjenjuje u infuziji, dnevnim volumenom unosa i vremenu trajanja infuzije (vidjeti dio 4.4.).

Obično je brzinu davanja potrebno postupno povećavati tijekom prvog sata primjene.

Najveća brzina infuzije u odraslih

Općenito, ne smije prijeći 1,5 ml/kg/sat ove emulzije za infuziju, to jest 0,06 g aminokiselina, 0,24 g glukoze i 0,06 g lipida / kg tjelesne težine / satu.

Općenito, ne smije se prijeći brzina infuzije od 0,10 g/kg/sat aminokiselina i/ili 0,25 g/kg/sat glukoze i/ili 0,15 g/kg/sat lipida, osim u iznimnim slučajevima.

4.3. Kontraindikacije

Uporaba lijeka Oliclinomel kontraindicirana je u sljedećim situacijama:

- U nedonoščadi, dojenčadi i djece mlađe od 2 godine života jer su za njih omjer kalorije-dušik i opskrba energijom neodgovarajući.
- Preosjetljivost na proteine jaja, soje, kikirikija ili kukuruz/proizvode od kukuruza (vidjeti dio 4.4.) ili na neku od djelatnih ili pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Prirođeni poremećaji metabolizma aminokiselina.

- Teška hiperlipidemija ili teški poremećaji metabolizma lipida praćeni hipertrigliceridemijom.
- Teška hiperglikemija.
- Patološki visoka koncentracija natrija, kalija, magnezija, kalcija i/ili fosfora u plazmi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne smije se primjenjivati u perifernu venu.

Primjena otopina za potpunu parenteralnu prehranu, uključujući Oliclinomel, iznimno velikom brzinom može imati teške ili fatalne posljedice.

Infuzija se mora odmah prekinuti ako se razviju znakovi ili simptomi alergijske reakcije (poput znojenja, vrućice, zimice, glavobolje, osipa po koži, dispneje ili bronhospazma). Ovaj lijek sadrži sojino ulje i fosfolipide jaja. Proteini soje i jaja mogu izazvati reakcije preosjetljivosti. Ustanovljene su i križne alergijske reakcije između proteina soje i kikirikija.

Oliclinomel sadrži glukozu dobivenu iz kukuruza, što može izazvati reakcije preosjetljivosti u bolesnika alergičnih na kukuruz ili proizvode od kukuruza (vidjeti dio 4.3.).

Pri započinjanju intravenske infuzije potrebno je posebno kliničko praćenje.

Prije započinjanja s infuzijom moraju se korigirati teški poremećaji ravnoteže vode i elektrolita, teška stanja opterećenja tekućinom i teški metabolički poremećaji.

Ceftriakson se ne smije miješati niti primjenjivati istodobno s drugim intravenskim otopinama koje sadrže kalcij, čak niti putem različitih infuzijskih linija ili na različitim mjestima primjene infuzije. Ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij mogu se primjenjivati jedna nakon druge ako se primjenjuju infuzijskim linijama na različitim mjestima ili ako se infuzijske linije zamijene ili temeljito isperu između dviju infuzija fiziološkom otopinom kako bi se izbjeglo taloženje. U bolesnika kojima je potrebna kontinuirana infuzija otopina za potpunu parenteralnu prehranu koje sadrže kalcij, zdravstveni radnici mogu razmotriti primjenu drugih antibiotika koji sa sobom ne nose sličan rizik od taloženja.

Ako se primjena ceftriaksona smatra neophodnom u bolesnika kojima je potrebna kontinuirana prehrana, otopine za potpunu parenteralnu prehranu i ceftriakson mogu se primjenjivati istodobno, ali kroz različite infuzijske linije i na različitim mjestima. Druga mogućnost je prekinuti infuziju otopine za potpunu parenteralnu prehranu tijekom infuzije ceftriaksona te isprati infuzijske linije između primjene tih dviju otopina (vidjeti dijelove 4.5. i 6.2.).

Zabilježeni su slučajevi taloženja u krvnim žilama pluća koji uzrokuju pulmonalnu vaskularnu emboliju i respiratorni distres u bolesnika koji su primali parenteralnu prehranu. U nekim slučajevima prijavljeni su fatalni ishodi. Prekomjerno dodavanje kalcija i fosfata povećava rizik od stvaranja taloga kalcijevog fosfata (vidjeti dio 6.2.).

Također, postoje prijave o sumnji na taloženje u krvotoku. Osim pregleda otopine, moraju se redovito pregledavati infuzijski set i kateter na stvaranje taloga. Ako se jave znakovi respiratornog distresa, infuzija se mora zaustaviti i mora se započeti medicinska procjena.

Nemojte dodavati druge lijekove ili tvari u bilo koji odjeljak vrećice ili pripremljene emulzije bez da prethodno provjerite njihovu kompatibilnost i stabilnost nastale mješavine (potrebno je osobito pripaziti na stabilnost lipidne emulzije). Stvaranje taloga ili destabilizacija lipidne emulzije može uzrokovati vaskularnu okluziju (vidjeti dijelove 6.2. i 6.6.).

U bolesnika koji primaju parenteralnu prehranu mogu se javiti komplikacije poput infekcije vaskularnog pristupa i sepse, osobito u slučajevima kad se kateteri slabo održavaju ili kod imunosupresivnih učinaka bolesti ili lijekova. Pozorno nadgledanje znakova, simptoma kao i rezultata laboratorijskih pretraga poput vrućice/zimice, leukocitoze, tehničkih komplikacija s priborom za primjenu i hiperglikemije može pomoći u raspoznavanju ranih znakova infekcije. Bolesnici kojima je indicirana parenteralna prehrana obično su skloni komplikacijama s infekcijama zbog pothranjenosti

i/ili osnovnog stanja bolesti. Učestalost pojave komplikacija vezanih uz sepsu može se smanjiti ako se pojačano vodi računa o primjeni aseptične tehnike kod postavljanja i održavanja katetera, kao i pripremi emulzije za parenteralnu prehranu u aseptičnim uvjetima.

Za vrijeme liječenja potrebno je pratiti ravnotežu vode i elektrolita, serumsku osmolarnost, serumske trigliceride, acidobaznu ravnotežu, glukozu u krvi, funkciju jetre i bubrega, pretrage koagulacije i broj krvnih stanica, uključujući trombocite.

Mogu se pojaviti metaboličke komplikacije ako unos nutrijenata nije prilagođen potrebama bolesnika ili ako metabolički kapacitet bilo kojeg danog dijetalnog sastojka nije na pravi način procijenjen. Metaboličke nuspojave mogu se javiti zbog primjene neodgovarajućeg nutrijenta ili njegove prekomjerne primjene ili zbog neodgovarajućeg sastava mješavine koja nije u skladu s potrebama bolesnika.

Redovno se moraju pratiti koncentracije serumskih triglicerida i sposobnost tijela da uklanja lipide.

Koncentracije serumskih triglicerida ne smiju prijeći 3 mmol/l tijekom infuzije. Navedene koncentracije potrebno je određivati najranije 3 sata nakon početka kontinuiranog davanja infuzije.

Ako se sumnja na neuobičajen metabolizam lipida, preporučuje se dnevno mjerenje razina triglicerida u serumu, 5 do 6 sati nakon prestanka uzimanja lipida. Serum odraslih mora biti bistar u manje od 6 sati nakon zaustavljanja infuzije koja sadrži emulziju lipida. Sljedeća infuzija se smije primijeniti samo ako su se koncentracije triglicerida u serumu vratile na osnovne vrijednosti.

Pojava „sindroma preopterećenja mastima“ prijavljena je s lijekom Oliclinomel i sa sličnim lijekovima. Smanjena ili ograničena sposobnost metaboliziranja lipida sadržanih u lijeku Oliclinomel može rezultirati „sindromom preopterećenja mastima“ koji može biti uzrokovan predoziranjem, iako se znakovi i simptomi ovog sindroma mogu također javiti i kad je lijek primijenjen sukladno uputama (vidjeti također dio 4.8.).

U slučaju hiperglikemije, brzinu infuzije lijeka Oliclinomel mora se prilagoditi i/ili primijeniti inzulin.

Kod dodavanja dodataka, konačna osmolarnost mješavine mora se izmjeriti prije primjene. Dobivena mješavina mora se primijeniti u centralnu ili perifernu venu ovisno o konačnoj osmolarnosti. Ako je primijenjena konačna mješavina hipertonična, može izazvati iritaciju vene ako je primijenjena u perifernu venu.

Iako ovaj lijek sadrži elemente u tragovima i vitamine, te razine su nedovoljne da bi se zadovoljile tjelesne potrebe, stoga ih je potrebno dodati kako bi se spriječio razvoj njihovog nedostatka u bolesnika. Vidjeti upute za dodavanje dodataka ovom lijeku. (Vidjeti dio 6.6.).

Oliclinomel je potrebno primjenjivati s posebnim oprezom bolesnicima s povišenom osmolarnošću, adrenalnom insuficijencijom, zatajenjem srca ili plućnom disfunkcijom.

Prehrana (*refeeding*) teško pothranjenih bolesnika može izazvati *refeeding* sindrom koji je karakteriziran premještanjem kalija, fosfora i magnezija u stanični prostor budući da bolesnik dolazi u anaboličko stanje. Može se također razviti nedostatak tiamina i zadržavanje tekućine. Ove komplikacije mogu se izbjeći pažljivim nadzorom i polaganim povećavanjem unosa nutrijenata čime se izbjegava prekomjerno hranjenje. Ovaj sindrom prijavljen je sa sličnim lijekovima.

Ne spajati vrećice u serije jer takav način korištenja može imati za posljedicu zračnu emboliju uslijed zaostalog zraka u primarnoj vrećici.

Insuficijencija jetre

Zbog rizika od razvoja ili pogoršanja neuroloških poremećaja povezanih s hiperamonemijom, ovaj lijek potrebno je koristiti s oprezom u bolesnika s insuficijencijom jetre. Redovito je potrebno

provoditi kliničke i laboratorijske pretrage, osobito parametre jetrene funkcije, provjeru glukoze u krvi, elektrolita i triglicerida.

Insuficijencija bubrega

Zbog rizika od razvoja ili pogoršanja metaboličke acidoze i hiperazotemije ako nije provedeno naknadno uklanjanje otpadnih tvari iz bubrega, ovaj lijek potrebno je koristiti s oprezom u bolesnika s insuficijencijom bubrega, naročito ako je prisutna hiperkalijemija. Mora se pomno nadzirati status tekućine, triglicerida i elektrolita u ovih bolesnika.

Hematološki parametri

Koristiti s oprezom u bolesnika s poremećajima koagulacije i anemijom. Mora se pomno nadzirati krvna slika i koagulacijski parametri.

Endokrinologija i metabolizam

Koristiti s oprezom u bolesnika s:

- metaboličkom acidozom. Primjena ugljikohidrata se ne preporučuje u slučaju prisutnosti laktacidoze. Potrebno je provoditi redovite kliničke i laboratorijske pretrage.
- dijabetes melitusom. Potrebno je nadzirati koncentracije glukoze, glikozuriju, ketonuriju te kada je potrebno, prilagoditi doziranje inzulina.
- hiperlipidemijom, zbog prisutnosti lipida u emulziji za infuziju. Potrebno je provoditi redovite kliničke i laboratorijske pretrage.
- poremećajem metabolizma aminokiselina.

Ekstravazacija

Mjesto gdje je umetnut kateter mora se redovito pratiti na znakove ekstravazacije. Ako se javi ekstravazacija, primjena se mora odmah zaustaviti, pri čemu umetnuti kateter ili kanila moraju ostati kako bi se bolesnika moglo u slučaju potrebe hitno zbrinuti. Ako je moguće, mora se provesti aspiracija putem umetnutog katetera/kanile kako bi se smanjila količina tekućine prisutne u tkivima prije uklanjanja katetera/kanile.

Ovisno o ekstravazaciji lijeka (uključujući dodatke koji su dodani u Oliclinomel, ako je primjenjivo) i stanju/opsegu bilo koje ozljede, moraju se poduzeti odgovarajuće specifične mjere. Mjere mogu biti ne-farmakološke, farmakološke i/ili kirurška intervencija. U slučaju pogoršanja na zahvaćenom području (kontinuirana bol, nekroza, ulceracija, sumnja na sindrom odjeljka (eng. compartment syndrome)), potrebno je odmah konzultirati kirurga.

Mjesto ekstravazacije se mora nadzirati najmanje svaka 4 sata tijekom prvih 24 sata, a nakon toga jednom dnevno.

Infuzija se ne smije ponovno primijeniti u istu centralnu venu.

Posebne mjere opreza u djece

Kad se primjenjuje djeci starijoj od 2 godine života, neophodno je koristiti vrećicu čiji volumen odgovara dnevnoj dozi.

Uvijek je potrebno nadomještanje vitamina i elemenata u tragovima. Kod djece je potrebna primjena pedijatrijskih formulacija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Do taloženja ceftriaksona sa soli kalcija može doći kada se ceftriakson miješa s otopinama koje sadrže kalcij u istoj intravenskoj liniji. Ceftriakson se ne smije miješati niti primjenjivati istodobno s intravenskim otopinama koje sadrže kalcij, uključujući Oliclinomel, putem iste infuzijske linije (primjerice putem Y katetera). Međutim, ceftriakson i otopine koje sadrže kalcij mogu se primjenjivati jedna nakon druge ako se infuzijske linije temeljito isperu između dviju infuzija kompatibilnom otopinom (vidjeti dijelove 4.4. i 6.2.).

Oliclinomel sadrži vitamin K, koji se prirodno nalazi u lipidnim emulzijama. Količina vitamina K prisutna u preporučenim dozama lijeka Oliclinomel ne bi trebala utjecati na učinke kumarinskih derivata.

Ova emulzija za infuziju se ne smije primjenjivati istodobno s krvlju putem istog infuzijskog seta zbog moguće pseudoaglutinacije.

Lipidi koji se nalaze u ovoj emulziji mogu utjecati na rezultate određenih laboratorijskih pretraga (npr. bilirubin, laktat dehidrogenaza, zasićenje kisikom, hemoglobin u krvi) ako je uzorak krvi uzet prije nego su lipidi eliminirani (općenito se eliminiraju nakon razdoblja od 5 do 6 sati bez naknadnog primanja lipida).

Zbog sadržaja kalija u lijeku Oliclinomel, posebna pozornost se mora posvetiti bolesnicima koji se liječe diureticima koji štede kalij (npr. amilorid, spironolakton, triamteren), inhibitorima enzima konvertaze angiotenzina (ACE inhibitori), antagonistima angiotenzin II receptora ili imunosupresivima takrolimusom i ciklosporinom, zbog rizika od razvoja hiperkalijemije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trenutno nema dovoljno relevantnih kliničkih nalaza za ocjenu tolerancije na sastojke u lijeku Oliclinomel u žena koje su trudne ili doje.

U nedostatku podataka, osoba koja propisuje Oliclinomel mora razmotriti omjer rizika i koristi prije odluke o davanju emulzije tijekom trudnoće ili dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Moguće nuspojave se mogu javiti uslijed nepravilnog korištenja (npr. predoziranje ili prevelika brzina infuzije) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.).

Infuzija se mora odmah prekinuti ako se na početku infuzije javi bilo koji od sljedećih neuobičajenih znakova ili simptoma alergijske reakcije (npr. znojenje, vrućica, drhtanje, glavobolja, osip po koži, dispneja, bronhospazam).

Oliclinomel N4-550E, N7-1000E i N8-800 su se koristili kod 286 bolesnika u četiri (4) klinička ispitivanja.

U tri (3) klinička ispitivanja procjenjivane su lakoća primjene, sigurnost primjene i nutritivna djelotvornost lijeka. Dva od 3 ispitivanja bila su otvorena i nekomparativna u bolesnika podvrgnutih gastrointestinalnom operativnom zahvatu zbog raka želuca. U ovim ispitivanjima, ukupno 36 bolesnika primalo je lijek u dozi do 40 ml/kg/dan tijekom 5 dana u Oliclinomel N4-550E ispitivanju (N = 20) i do 36 ml/kg/dan tijekom 5 dana u Oliclinomel N7-1000E ispitivanju (N = 16).

Treće ispitivanje bilo je ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene koje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo s aktivnom kontrolom a provodilo se s lijekom Oliclinomel N8-800 u dozi do 40 ml/kg/dan tijekom 5 dana u 28 hospitaliziranih bolesnika s različitim medicinskim stanjima koja zahtijevaju parenteralnu prehranu (primjerice postoperativni post, teška malnutricija, nedovoljan enteralni unos ili u slučaju zabrane istog), a koja su povezana s bolestima srca, respiratornog, gastrointestinalnog i živčanog sustava te metaboličkim, infektivnim, bubrežnim i neoplastičnim bolestima.

Posljednje ispitivanje bilo je randomizirano, otvoreno, s aktivnom kontrolom, a procjenjivala se sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Oliclinomel N4-550E u 226 bolesnika primljenih u kirurški

odjel. Od toga broja, 86,3% bilo je podvrgnuto operativnom zahvatu (većinom abdominalne operacije zbog bolesti probavnog sustava). Svrha liječenja u toku ispitivanja bila je osigurati 25 kcal/kg/dan tijekom 5 do 14 dana. Zbirni podaci iz kliničkih ispitivanja i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na sljedeće nuspojave vezane s primjenom lijeka Oliclinomel:

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni MedDRA naziv	Učestalost ^a
POREMEĆAJI IMUNOLOŠKOG SUSTAVA	preosjetljivost	manje često ^b
	bronhospazam (kao manifestacija preosjetljivosti)	nepoznato ^c
OZLJEDE, TROVANJA I PROCEDURALNE KOMPLIKACIJE	sindrom preopterećenja mastima	nepoznato ^c
POREMEĆAJI ŽIVČANOG SUSTAVA	tremor	nepoznato ^c
POREMEĆAJI PROBAVNOG SUSTAVA	proljevanje povraćanje mučnina	nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	eritem ^d hiperhidroza	nepoznato ^c nepoznato ^c
POREMEĆAJI MIŠIĆNO-KOŠTANOG SUSTAVA I VEZIVNOG TKIVA	bol u udovima grčevi u mišićima	nepoznato ^c nepoznato ^c
OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE	edem / oticanje na mjestu infuzije ^d bol na mjestu infuzije ^d ekstravazacija na mjestu infuzije reakcija na mjestu infuzije pireksija mjehurići na mjestu infuzije ^d malaksalost zimica flebitis na mjestu katetera ^d lokalizirani edem ^d periferni edem ^d osjećaj vrućine ^d upala nekroza na mjestu infuzije /čir ^d	nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c nepoznato ^c

a: Učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

b: Nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja. Ova ispitivanja provodila su se samo s 286 bolesnika

c: Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka Oliclinomel u promet.

d: Nuspojave koje se mogu dovesti u vezu s ekstravazacijom

Reakcije svojstvene ovoj skupini lijekova

Sljedeće nuspojave opisane su sa sličnim lijekovima:

- Krvožilni poremećaji (učestalost nepoznata - ne može se procijeniti iz dostupnih podataka): taloženje u krvnim žilama pluća (pulmonalna vaskularna embolija i respiratorni distress) (vidjeti dio 4.4.)
- Poremećaji krvi i limfnog sustava (učestalost nepoznata): trombocitopenija
- Poremećaji jetre i žuči (učestalost nepoznata): kolestaza, hepatomegalija, žutica
- Poremećaji imunološkog sustava (učestalost nepoznata): preosjetljivost
- Pretrage (učestalost nepoznata): povišena gama-glutamilttransferaza, povišeni jetreni enzimi u krvi (uključujući povišenu aspartat aminotransferazu, alanin aminotransferazu, transaminazu), povišeni trigliceridi u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišen bilirubin u krvi
- Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava (učestalost nepoznata): azotemija

Opis odabranih nuspojava

- Sindrom preopterećenja mastima

Sindrom preopterećenja mastima uočen je prilikom primjene lijeka Oliclinomel i/ili sličnih lijekova. Uzrok može biti nepravilna primjena (npr. predoziranje i/ili brzina infuzije viša od preporučene);

međutim znakovi i simptomi ovog sindroma se također mogu pojaviti i na početku infuzije kad se lijek primjenjuje u skladu s uputama. Smanjena ili ograničena sposobnost metaboliziranja lipida sadržanih u lijeku Oliclinomel u kombinaciji s odgođenim klirensom iz plazme može rezultirati „sindromom preopterećenja mastima“. Sindrom je povezan s naglim pogoršanjem bolesnikovog kliničkog stanja i karakteriziran je parametrima kao što su hiperlipidemija, vrućica, nakupljanje masnoća u jetri (hepatomegalija), pogoršanje funkcije jetre, anemija, leukopenija, trombocitopenija, poremećaji koagulacije i posljedice po središnji živčani sustav (npr. koma) koje zahtijevaju hospitalizaciju. Sindrom je obično reverzibilan nakon zaustavljanja infuzije emulzije lipida.

Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi trombocitopenije u djece koja su primala infuziju lipida.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

U slučajevima nepravilne primjene (predoziranje i/ili brzina infuzije veća od preporučene) mogu se pojaviti znaci hipervolemije i acidoze.

Primjena otopina za potpunu parenteralnu prehranu, uključujući Oliclinomel, iznimno velikom brzinom može imati teške ili fatalne posljedice. (Vidjeti dio 4.4.).

Kod prekomjerne infuzije glukoze može doći do hiperglikemije, glikozurije i hiperosmolarnog sindroma.

Prebrza infuzija ili primjena neodgovarajućih volumena ovog lijeka mogu izazvati mučninu, povraćanje, zimicu, bol u prsnom košu, glavobolju, nepravilnu srčanu frekvenciju ili tahikardiju i poremećaje elektrolita. U tim slučajevima mora se odmah prekinuti infuzija.

Smanjena ili ograničena sposobnost metaboliziranja lipida može rezultirati „sindromom preopterećenja mastima“, čiji su rezultati obično reverzibilni nakon zaustavljanja infuzije emulzije lipida (vidjeti također dio 4.8.).

U nekoliko ozbiljnih situacija mogu biti potrebne hemodijaliza, hemofiltracija ili hemodijafiltracija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Zamjene za krv i perfuzijske otopine; otopine za parenteralnu prehranu, ATK oznaka: B05BA10.

Oliclinomel N7-1000E je trojna mješavina koja omogućava održavanje ravnoteže između dušika i energije iz izvora dušika (aminokiseline L serije) i energije u obliku glukoze i esencijalnih masnih kiselina. Osim toga, ova formulacija sadrži elektrolite.

Otopina aminokiselina sadrži 15 aminokiselina serije L (uključujući 8 esencijalnih aminokiselina) koje su neophodne u sintezi proteina.

Aminokiseline također predstavljaju izvor energije čija oksidacija rezultira izlučivanjem dušika u obliku ureje.

Profil aminokiselina je sljedeći:

- esencijalne aminokiseline/ukupne aminokiseline: 40,5%
- esencijalne aminokiseline (g)/ukupni dušik (g): 2,5
- aminokiseline razgranatog lanca/ukupne aminokiseline: 19%

Izvor ugljikohidrata je glukoza (160 g/l).

Emulzija lipida sastoji se od rafiniranog maslinovog ulja i rafiniranog sojinog ulja (omjer 80/20) sa sljedećim prosječnim sastavom masnih kiselina:

- 15% zasićene masne kiseline
- 65% jednostruko nezasićene masne kiseline
- 20% polinezasićene esencijalne masne kiseline

Omjer fosfolipidi/trigliceridi iznosi 0,06.

Esencijalne masne kiseline (EMK), koje su sadržane u emulziji u umjerenim količinama poboljšavaju status derivata viših esencijalnih masnih kiselina tako da nadoknađuju manjak EMK.

Maslinovo ulje sadrži značajnu količinu alfa-tokoferola, koji u kombinaciji s umjerenim unosom polinezasićenih esencijalnih masnih kiselina pridonosi poboljšanju statusa vitamina E i redukciji peroksidacije lipida.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Sastojci emulzije za infuziju (aminokiseline, elektroliti, glukoza, lipidi) se raspodjeljuju, metaboliziraju i izlučuju na isti način kao da su primijenjeni odvojeno.

Farmakokinetička svojstva aminokiselina primijenjenih intravenski su u principu ista kao u aminokiselina danih peroralno. Ipak, aminokiseline iz proteina hrane prolaze kroz portalnu venu prije nego uđu u sistemsku cirkulaciju.

Brzina izlučivanja emulzije lipida ovisi o veličini čestica. Čini se da se kod malih lipidnih čestica odgađa klirens budući da one povećavaju lipolizu pomoću lipoprotein lipaze.

Veličina lipidnih čestica u Oliclinomel emulziji slična je hilomikronima i stoga ova emulzija ima sličnu brzinu izlučivanja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja za lijek Oliclinomel.

Neklinička ispitivanja koja su bila izvođena s otopinama aminokiselina i glukoze sadržanih u lijeku Oliclinomel, različitog sastava i koncentracija, nisu pokazala bilo kakvu posebnu toksičnost.

Neklinička toksikološka ispitivanja koja su bila izvođena s emulzijom lipida sadržanom u lijeku Oliclinomel pokazala su promjene koje se inače obično javljaju pri visokom unosu emulzije lipida: masna jetra, trombocitopenija i povišeni kolesterol.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Odjeljak s emulzijom lipida:

- pročišćeni fosfolipidi jaja
- glicerol

- natrijev oleat
- natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
- voda za injekcije

Odjeljak s otopinom aminokiselina:

- acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH)
- voda za injekcije

Odjeljak s otopinom glukoze:

- kloridna kiselina (za podešavanje pH)
- voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Prije nego dodate druge lijekove ili tvari u bilo koju komponentu vrećice ili pripremljenu emulziju, provjerite njihovu kompatibilnost sa sadržajem trojne mješavine te stabilnost nastale mješavine (posebno stabilnost emulzije lipida ili stvaranje taloga) (vidjeti dio 6.6.).

Kao sa svim mješavinama za parenteralnu prehranu, mora se uzeti u obzir omjer kalcija i fosfata. Prekomjerno dodavanje kalcija i fosfata, osobito u obliku mineralnih soli, može rezultirati stvaranjem taloga kalcijeva fosfata.

Inkompatibilnosti mogu nastati, npr. zbog povećane kiselosti (niska pH vrijednost) ili neodgovarajućeg sadržaja dvovalentnih kationa (Ca^{2+} i Mg^{2+}) koji mogu destabilizirati emulziju lipida.

Ceftriakson se ne smije miješati ili primjenjivati istodobno s intravenskim otopinama koje sadrže kalcij, uključujući Oliclinomel, kroz istu infuzijsku liniju (primjerice putem Y katetera) zbog rizika od nastanka taloga ceftriakson-kalcijeve soli (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Provjerite kompatibilnost otopina koje se istodobno primjenjuju kroz isti set za primjenu, kateter ili kanilu.

Nemojte primjenjivati Oliclinomel prije, istodobno ili nakon davanja krvi putem istog infuzijskog seta zbog rizika od moguće pseudoaglutinacije.

Oliclinomel sadrži kalcijeve ione koji predstavljaju dodatni rizik od koagulacije zbog taloženja s citratom iz antikoagulirane krvi/očuvane krvi ili krvnih komponenti.

6.3. Rok valjanosti

2 godine, ako zaštitna vrećica nije oštećena.

Preporučuje se korištenje lijeka odmah nakon otvaranja nepropusnih pregrada između 3 odjeljka.

Međutim, pokazalo se da je rekonstituirana emulzija stabilna najviše 7 dana na temperaturi od 2°C do 8°C nakon čega se može čuvati još najviše 48 sati na temperaturi ispod 25°C.

Nakon dodavanja dodataka (elektroliti, organski fosfati, elementi u tragovima, vitamini; vidjeti dio 6.6.), kemijska i fizikalna stabilnost određenih mješavina prije primjene je održana kroz 7 dana na temperaturi od 2°C do 8°C nakon čega je fizikalno i kemijski stabilna još najviše 48 sati na temperaturi ispod 25°C. S mikrobiološkog stajališta, emulzija za infuziju se mora iskoristiti odmah nakon dodavanja bilo kojeg dodatka. Ako se ne koristi odmah, odgovornost o vremenu i uvjetima čuvanja prije primjene preuzima korisnik (odgoda u normalnim uvjetima ne bi smjela biti dulja od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim kad je dodavanje dodataka izvedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima).

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

Čuvati u zaštitnoj vrećici.

Vrećicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja rekonstituirane emulzije vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećica s 3 odjeljka je višeslojna plastična vrećica. Unutarnji sloj vrećice (onaj koji je u kontaktu s lijekom) sastavljen je od poliolefinskih kopolimera i kompatibilan je s otopinama aminokiselina i glukoze i emulzijom lipida. Ostali slojevi sastavljeni su od poli(etilen-vinil acetata) (EVA) i kopoliestera.

Vrećica je upakirana u zaštitnu vrećicu s barijerom za kisik koja sadrži apsorbens kisika.

Odjeljak s otopinom glukoze ima nastavak za dodavanje dodataka.

Odjeljak s otopinom aminokiselina ima nastavak za uvođenje seta za infuziju.

Nakon pucanja nepropusnih pregrada, kapacitet vrećice je dovoljan za primanje dodatnih vitamina, elektrolita i elemenata u tragovima.

VELIČINE PAKIRANJA:

1000 ml u vrećici s 3 odjeljka (400 ml 10%-tne otopine aminokiselina (odgovara 10 g/100 ml) + 400 ml 40%-tne otopine glukoze (odgovara 40 g/100 ml) + 200 ml 20%-tne emulzije lipida (odgovara 20 g/100 ml)). Kartonska kutija sa 6 vrećica.

2000 ml u vrećici s 3 odjeljka (800 ml 10%-tne otopine aminokiselina (odgovara 10 g/100 ml) + 800 ml 40%-tne otopine glukoze (odgovara 40 g/100 ml) + 400 ml 20%-tne emulzije lipida (odgovara 20 g/100 ml)). Kartonska kutija sa 4 vrećice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

a. Otvaranje

- Poderite zaštitnu vrećicu.
- Ako je prisutna vrećica apsorbensa kisika, uklonite ju nakon otvaranja zaštitnog omota.
- Provjerite je li unutarnja vrećica cijela i jesu li cijele nepropusne pregrade.
- Lijek se smije koristiti samo ako je vrećica neoštećena, ako nepropusne pregrade nisu uklonjene (npr. ako nije došlo do miješanja sadržaja 3 odjeljka), ako su otopine aminokiselina i glukoze bistre, bezbojne ili žućkaste i praktički bez vidljivih čestica, te ako je emulzija lipida homogena tekućina mliječnog izgleda.

b. Miješanje otopina i emulzije

Osigurajte da lijek bude zagrijan na sobnu temperaturu tijekom otvaranja nepropusnih pregrada.

Ručno presavijajte vrećicu, počevši na gornjem dijelu (gdje se nalazi otvor za vješalicu). Nepropusne pregrade će se otvoriti. Savijajte vrećicu dok se nepropusne pregrade ne otvore do približno pola njihove dužine. Miješajte okrećući vrećicu najmanje 3 puta.

c. Postavljanje infuzije

Moraju se poštovati aseptični uvjeti rada.
Privremeno odložite vrećicu.
Uklonite plastični štitnik s nastavka za primjenu.
Čvrsto utaknite infuzijski šiljak u nastavak za primjenu.

d. Dodaci

Kapacitet vrećice je dovoljan za primanje dodatnih vitamina, elektrolita i elemenata u tragovima. Bilo koji dodaci (uključujući vitamine) mogu se uvesti u pripremljenu mješavinu (nakon što su otvorene nepropusne pregrade i kad je sadržaj 3 odjeljka izmiješan).

Vitamini se također mogu dodati i u odjeljak s glukozom prije nego što je mješavina pripremljena (prije nego su uklonjene nepropusne pregrade i prije miješanja otopina i emulzije).

Kod izrade dopune formulacije, konačna osmolarnost mješavine mora se izmjeriti prije primjene u perifernu venu.

U Oliclinomel se mogu dodati:

- Elektroliti: potrebno je uračunati elektrolite već prisutne u vrećici: stabilnost emulzije nije narušena ako ukupna količina elektrolita ne prelazi 150 mmol natrija, 150 mmol kalija, 5,6 mmol magnezija i 5 mmol kalcija po litri trojne mješavine.
- Organski fosfati: stabilnost emulzije nije narušena ako je u vrećici prisutno do 15 mmol organskih fosfata.
- Elementi u tragovima i vitamini: stabilnost emulzije nije narušena ako se dodaju komercijalni preparati vitamina i elemenata u tragovima (do sadržaja željeza od najviše 1 mg). Podaci o kompatibilnosti ostalih aditiva biti će dostupni na zahtjev.

Dodavanje dodataka smije obavljati samo stručno medicinsko osoblje, a sam postupak mora se provoditi u aseptičnim uvjetima.

Dodavanje se izvodi kroz nastavak za dodavanje korištenjem igle:

- Pripremite nastavak za dodavanje.
- Ubodite iglu u nastavak za dodavanje i ubrizgajte.
- Izmiješajte sadržaj vrećice s dodacima.

e. Primjena

Samo za jednokratnu uporabu.

Primijenite lijek samo onda kada su uklonjene nepropusne pregrade između 3 odjeljka i kada su sadržaji 3 odjeljka potpuno izmiješani.
Provjerite da u konačnoj emulziji za infuziju nema dokaza odvajanja faza.

Nakon otvaranja vrećice, lijek se mora upotrijebiti odmah. Otvorena vrećica se nikada ne smije čuvati za daljnju infuziju.

Ne priključujte ponovno djelomično iskorištenu vrećicu.

Ne spajajte vrećice u niz kako bi se izbjegla mogućnost zračne embolije koja bi mogla nastati zbog zraka koji se nalazi u prvoj vrećici.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.
Nemojte čuvati djelomično iskorištene vrećice i uklonite sav korišteni materijal nakon uporabe.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxter d.o.o.
Letališka cesta 29A
1000 Ljubljana
Slovenija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-848775735

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. srpnja 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. svibnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. studenoga 2021.