

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

SmofKabiven emulzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SmofKabiven se sastoji od plastične vrećice s tri odvojena odjeljka. Svaki odjeljak sadrži sljedeće djelomične volumene, ovisno o pet veličina pakiranja.

	493 ml	986 ml	1477 ml	1970 ml	2463 ml	Na 1000 ml
Otopina aminokiseline i elektrolita	250 ml	500 ml	750 ml	1000 ml	1250 ml	508 ml
Glukoza 42%	149 ml	298 ml	446 ml	595 ml	744 ml	302 ml
Masna emulzija	94 ml	188 ml	281 ml	375 ml	469 ml	190 ml

To odgovara sljedećim ukupnim količinama pripremljene mješavine:

Djelatne tvari	493 ml	986 ml	1477 ml	1970 ml	2463 ml	Na 1000 ml
alanin	3,5 g	7,0 g	10,5 g	14,0 g	17,5 g	7,1 g
arginin	3,0 g	6,0 g	9,0 g	12,0 g	15,0 g	6,1 g
glicin	2,8 g	5,5 g	8,2 g	11,0 g	13,8 g	5,6 g
histidin	0,8 g	1,5 g	2,2 g	3,0 g	3,7 g	1,5 g
izoleucin	1,3 g	2,5 g	3,8 g	5,0 g	6,2 g	2,5 g
leucin	1,9 g	3,7 g	5,6 g	7,4 g	9,4 g	3,8 g
lizinacetat	1,7 g	3,3 g	5,0 g	6,6 g	8,4 g	3,4 g
metionin	1,1 g	2,2 g	3,2 g	4,3 g	5,4 g	2,2 g
fenilalanin	1,3 g	2,6 g	3,8 g	5,1 g	6,4 g	2,6 g
prolin	2,8 g	5,6 g	8,4 g	11,2 g	14,0 g	5,7 g
serin	1,6 g	3,2 g	4,9 g	6,5 g	8,1 g	3,3 g
taurin	0,25 g	0,50 g	0,75 g	1,0 g	1,2 g	0,5 g
treonin	1,1 g	2,2 g	3,3 g	4,4 g	5,4 g	2,2 g
triptofan	0,5 g	1,0 g	1,5 g	2,0 g	2,5 g	1,0 g
tirozin	0,10 g	0,20 g	0,30 g	0,40 g	0,49 g	0,20 g
valin	1,6 g	3,1 g	4,6 g	6,2 g	7,6 g	3,1 g
kalcijev klorid dihidrat <i>što odgovara</i>						
kalcijevom kloridu	0,14 g	0,28 g	0,42 g	0,56 g	0,69 g	0,28 g
natrijev glicerofosfat (hidrat) <i>što odgovara</i>						
natrijevom glicerofosfatu	1,1 g	2,1 g	3,1 g	4,2 g	5,2 g	2,1 g
magnezijev sulfat heptahidrat <i>što odgovara</i>						
magnezijevom sulfatu	0,30 g	0,60 g	0,90 g	1,2 g	1,5 g	0,61 g
kalijev klorid	1,1 g	2,2 g	3,4 g	4,5 g	5,7 g	2,3 g
natrijev acetat trihidrat <i>što odgovara</i>						
natrijevom acetatu	0,9 g	1,7 g	2,6 g	3,4 g	4,2 g	1,7 g

cinkov sulfat heptahidrat

što odgovara

cinkovom sulfatu 0,0033 g 0,0065 g 0,0097 g 0,013 g 0,016 g 0,0066 g

glukoza hidrat

što odgovara

glukozi 63 g 125 g 187 g 250 g 313 g 127 g

pročišćeno sojino ulje 5,6 g 11,3 g 16,9 g 22,5 g 28,1 g 11,4 g

trigliceridi srednje duljine 5,6 g 11,3 g 16,9 g 22,5 g 28,1 g 11,4 g

lanca

pročišćeno maslinovo ulje 4,7 g 9,4 g 14,1 g 18,8 g 23,4 g 9,5 g

riblje ulje obogaćeno 2,8 g 5,6 g 8,4 g 11,3 g 14,0 g 5,7 g

omega-3 masnim

kiselinama

što odgovara:

	493 ml	986 ml	1477 ml	1970 ml	2463 ml	Na 1000 ml
• aminokiseline	25 g	50 g	75 g	100 g	125 g	51 g
• dušik	4 g	8 g	12 g	16 g	20 g	8 g
• elektroliti						
- natrij	20 mmol	40 mmol	60 mmol	80 mmol	100 mmol	41 mmol
- kalij	15 mmol	30 mmol	45 mmol	60 mmol	74 mmol	30 mmol
- magnezij	2,5 mmol	5,0 mmol	7,5 mmol	10 mmol	12 mmol	5,1 mmol
- kalcij	1,3 mmol	2,5 mmol	3,8 mmol	5,0 mmol	6,2 mmol	2,5 mmol
- fosfat ¹	6 mmol	12 mmol	19 mmol	25 mmol	31 mmol	13 mmol
- cink	0,02 mmol	0,04 mmol	0,06 mmol	0,08 mmol	0,1 mmol	0,04 mmol
- sulfat	2,5 mmol	5,0 mmol	7,5 mmol	10 mmol	13 mmol	5,1 mmol
- klorid	18 mmol	35 mmol	52 mmol	70 mmol	89 mmol	36 mmol
- acetat	52 mmol	104 mmol	157 mmol	209 mmol	261 mmol	106 mmol
• ugljikohidrati						
- glukoza (bezvodna)	63 g	125 g	187 g	250 g	313 g	127 g
• lipidi	19 g	38 g	56 g	75 g	94 g	38 g
• energetski sadržaj						
- ukupno	550 kcal	1100 kcal	1600 kcal	2200 kcal	2700 kcal	1100 kcal
(približno)	2,3 MJ	4,6 MJ	6,7 MJ	9,2 MJ	11,3 MJ	4,6 MJ
- neproteinski	450 kcal	900 kcal	1300 kcal	1800 kcal	2200 kcal	900 kcal
(približno)	1,9 MJ	3,8 MJ	5,4 MJ	7,5 MJ	9,2 MJ	3,8 MJ

¹Kontribucija masne emulzije i otopine aminokiseline.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Emulzija za infuziju.

Glukoza i otopine aminokiselina su bistre, bezbojne do žućkaste boje, bez prisustva čestica. Masna emulzija je bijela i homogena.

- osmolalnost: približno 1800 mosmol/kg vode
- osmolarnost: približno 1500 mosmol/l
- pH (nakon miješanja): približno 5,6

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Parenteralna prehrana za odrasle bolesnike i djecu stariju od 2 godine kod kojih oralna ili enteralna prehrana nije moguća, nije dovoljna ili je kontraindicirana.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Izgled proizvoda: nakon što se pomiješaju sadržaji 3 odjeljka dobije se bijela emulzija.

Doziranje i brzina infuzije uvjetovani su bolesnikovom sposobnošću da eliminira masnoće i metabolizira dušik i glukozu te prehranbenim zahtjevima (vidjeti dio 4.4).

Doza se mora odrediti za svakog bolesnika pojedinačno ovisno o njegovom kliničkom stanju, tjelesnoj težini, prehranbenim i energetskim potrebama i prilagoditi u skladu s dodatnom oralnom/entalnom prehranom.

Količine dušika potrebne za održavanje tjelesne mase bjelančevina ovise o stanju bolesnika (npr. prehranbenom stanje te stupnju kataboličkog stresa ili anabolizmu).

Odrasli

Kod normalnog prehranbenog stanja ili kod blagog kataboličkog stresa, potrebe za dušikom su 0,6-0,9 g aminokiselina/kg tt/dan (0,10-0,15 g dušika/kg tt/dan). U bolesnika s blagim do umjerenim metaboličkim stresom ili koji nisu neuhranjeni, potrebe se kreću od 0,9-1,6 aminokiselina/kg tt/dan (0,15-0,25 g dušika/kg tt/dan). U nekim posebnim stanjima (npr. opekline ili izraženi anabolizam), potrebe za dušikom mogu biti i veće.

Doziranje:

Doze se kreću od 13 – 31 ml SmofKabivena/kg tt/dan što osigurava 0,6-1,6 g aminokiselina/kg tt/dan (to odgovara 0,10-0,25 g dušika/kg tt/dan) i 14-35 kcal/kg tt/dan ukupne energije (12-27 kcal/kg tt/dan neproteinske energije). To zadovoljava potrebe većine bolesnika. Kod pretilih bolesnika doza se mora temeljiti na procijenjenoj idealnoj težini.

Brzina infuzije:

Maksimalna brzina infuzije za glukozu je 0,25 g/kg tt/sat, za aminokiseline 0,1 g/kg tt/sat te za masnoću 0,15 g/kg tt/sat.

Brzina infuzije ne smije biti veća od 2,0 ml/kg tt/sat (što odgovara 0,10 g aminokiselina, 0,25 g glukoze i 0,08 g masnoće/kg tt/sat). Preporuka je da se infuzija daje tijekom 14-24 sata.

Maksimalna dnevna doza:

Maksimalna dnevna doza varira ovisno o kliničkom stanju bolesnika, a može se i mijenjati dan za danom. Preporučena maksimalna dnevna doza je 35 ml/kg tt/dan.

Preporučena maksimalna dnevna doza od 35 ml/kg tt/dan osigurava 1,8 g aminokiselina/kg tt/dan (što odgovara 0,28 g dušika/kg tt/dan), 4,5 g glukoze/kg tt/dan, 1,33 g masnoće/kg tt/dan i 39 kcal/kg tt/dan ukupne energije (što odgovara 31 kcal/kg tt/dan neproteinske energije).

Pedijatrijska populacija

Djeca (2-11 godina)

Doziranje:

Dozu do 35 ml/kg tt/ dan treba redovito prilagođavati zahtjevima pedijatrijskog pacijenta koji variraju više nego u odraslih bolesnika.

Brzina infuzije:

Preporučena maksimalna brzina infuzije je 2,4 ml/kg tt /sat (što odgovara 0,12 g aminokiselina/kg/sat, 0,30 g glukoze/kg/sat, i 0,09 g masnoće/kg/sat).

Kod preporučene najveće brzine infuzije, trajanje infuzije ne smije biti dulje od 14 sati i 30 minuta, osim u iznimnim slučajevima i uz pažljivo praćenje.

Preporučeno trajanje infuzije je 12-24 sata.

Maksimalna dnevna doza:

Maksimalna dnevna doza ovisi o kliničkom stanju pacijenta i može se mijenjati iz dana u dan. Preporučena maksimalna dnevna doza je 35 ml/kg tt/dan.

Preporučena maksimalna dnevna doza od 35 ml/kg tt/dan osigurati će 1,8 g aminokiselina/kg tt/dan (što odgovara 0,28 g dušika/kg tt/dan), 4,5 g glukoze/kg tt/dan, 1,33 g masnoća/kg tt /dan, a ukupni energetska sadržaj od 39 kcal/kg tt/ dan (što odgovara 31 kcal/kg tt/dan od energije koja ne potječe od proteina).

Adolescenti (12-16/18 godina)

U adolescencata se SmofKabiven može koristiti kao u odraslih.

Način primjene

Intravenozna uporaba, infuzija u središnju venu.

Četiri različite veličine pakiranja SmofKabivena namijenjene su bolesnicima s visokim, umjereno povećanim ili bazalnim prehrambenim potrebama. Kako bi se osigurala potpuna parenteralna prehrana, a ovisno o potrebama bolesnika, SmofKabivenu je potrebno dodati elemente u tragovima, vitamine i eventualno elektrolite (vođeci računa o elektrolitima koje već sadržava SmofKabiven).

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ribe, jaja, bjelančevine soje ili kikirikija ili bilo koju djelatnu ili pomoćnu tvar navedenih u dijelu 6.1
- Teška hiperlipidemija
- Teška insuficijencija jetre
- Teški poremećaj zgrušavanja krvi
- Prirođene greške u metabolizmu aminokiselina
- Teška bubrežna insuficijencija bez mogućnosti hemofiltracije ili dijalize
- Akutni šok
- Nekontrahirana hiperglikemija
- Patološki povišene serumske razine bilo kojeg prisutnog elektrolita
- Opće kontraindikacije za terapiju infuzijom: akutni plućni edem, hiperhidracija i dekompenzirana srčana insuficijencija
- Hemofagocitotični sindrom
- Nestabilna stanja (npr. teška post-traumatska stanja, nekompensirani dijabetes melitus, akutni infarkt miokarda, moždani udar, embolija, metabolička acidoza, teška sepsa, hipotonična dehidracija, hiperosmolarna koma)
- Dojenčad i djeca ispod 2 godine starosti

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sposobnost eliminacije masnoće je individualna stoga ju kliničar treba rutinski pratiti. To se obično radi provjerom razine triglicerida. Koncentracija triglicerida u serumu tijekom infuzije ne smije biti veća od 4 mmol/l. Predoziranje može dovesti do sindroma preopterećenja masnoćama (vidi odlomak 4.8).

SmofKabiven se mora davati pažljivo ako postoji oštećenje metabolizma lipida do kojeg može doći u bolesnika sa zatajivanjem bubrega, šećernom bolesti, pankreatitisom, oštećenjem jetrene funkcije, hipotireoidizmom i sepsom.

Ovaj medicinski proizvod sadržava sojino ulje, riblje ulje i fosfolipide iz jaja. Isti u rijetkim slučajevima mogu izazvati alergične reakcije. Može doći do križne alergije između soje i kikirikija.

Kako bi se izbjegli rizici povezani s prevelikom brzinom infuzije, preporuča se primjena kontinuirane, dobro kontrolirane infuzije, po mogućnosti uz uporabu volumetričke pumpe.

Poremećaje ravnoteže elektrolita i tekućine (npr. abnormalno visoke ili niske razine elektrolita u serumu) treba ispraviti prije početka infuzije.

SmofKabiven se treba oprezno davati bolesnicima koji su skloni retenciji elektrolita. Na početku bilo koje intravenozne infuzije, potreban je poseban klinički nadzor. U slučaju pojave bilo kakvog abnormalnog znaka, infuziju treba prekinuti.

Budući da je povećani rizik od infekcija povezan s uporabom svake središnje vene, potrebno je poduzeti stroge aseptičke mjere predostrožnosti kako bi se izbjegla svaka kontaminacija tijekom umetanja katetera i rukovanja.

Potrebno je kontrolirati glukozu u serumu, elektrolite i osmolaritet te ravnotežu tekućine. Također treba kontrolirati acidobazni status te nalaze jetrenih enzima.

Ako se masnoća daje dulje vrijeme potrebno je kontrolirati krvnu sliku i koagulaciju.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, unos fosfata i kalija mora se pažljivo kontrolirati da se spriječi hiperfosfatemija i hiperkalijemija.

Količina pojedinih elektrolita koji se dodaju ovisi o kliničkom stanju bolesnika i o čestoj kontroli razina u serumu.

Parenteralna prehrana mora se pažljivo davati kod laktičke acidoze, nedovoljnog staničnog snabdijevanja kisikom i povećanog osmolariteta seruma.

Ako se pojavi bilo koji znak anafilaktičke reakcije (kao što je groznica, drhtanje, osip ili dispneja) infuziju treba odmah prekinuti.

Sadržaj masnoće u SmofKabivenu može poremetiti neke laboratorijske rezultate (npr. bilirubina, laktat dehidrogenaze, zasićenje kisikom, hemoglobina) ukoliko se uzorak krvi uzme prije nego što se masnoća na odgovarajući način ukloni iz krvotoka. Masnoća se u većine bolesnika uklanja tako da se bolesniku ne daju masnoće tijekom 5-6 sati.

Intravenozna infuzija aminokiselina popraćena je povećanim urinarnim izlučivanjem elemenata u tragovima, posebice bakra i cinka. To treba imati u vidu prilikom doziranja elemenata u tragovima, naročito tijekom dugotrajne intravenozne prehrane. Treba voditi računa o količinama cinka primijenjenih SmofKabivenom.

U slabo uhranjenih bolesnika, uvođenje parenteralne prehrane može pospješiti pomicanje tekućine i dovesti do plućnog edema i kongestivnog zatajivanja srca, a također može u serumu sniziti koncentraciju kalija, fosfora, magnezija i vitamina topivih u vodi. Te se promjene mogu dogoditi unutar 24 – 48 sati, stoga se za tu skupinu bolesnika preporuča polagano uvođenje parenteralne prehrane uz strogi nadzor i odgovarajuće prilagođavanje tekućine, elektrolita, minerala i vitamina.

SmofKabiven se ne smije davati istovremeno s krvi u istom kompletu za infuziju zbog rizika od pseudoaglutinacije.

U bolesnika s hiperglikemijom, možda će biti potrebna primjena egzogenog inzulina.

Pedijatrijska populacija

Zbog sastava otopine aminokiselina u SmofKabivenu, on nije pogodan za uporabu u novorođenčadi ili djece mlađe od 2 godine. Postoje klinička iskustva o primjeni SmofKabivena u djece (u dobi i od 2 – 16/18 godina).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neki medicinski proizvodi kao što je inzulin, mogu ometati sustav lipaze u tijelu. Međutim, čini se da ta interakcija ima ograničeno kliničko značenje.

Heparin primijenjen u kliničkim dozama uzrokuje prolazno otpuštanje lipoproteinske lipaze u krvotok. To u početku može izazvati povećanje lipolize u plazmi nakon čega dolazi do prolaznog smanjenog klirensa triglicerida.

Sojino ulje prirodno sadržava vitamin K₁. Međutim, koncentracija u SmofKabivenu je tako niska da neće značajno utjecati na proces koagulacije u bolesnika liječenih s derivatima kumarina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema dostupnih podataka o utjecaju SmofKabivena u trudnica i dojilja. Ispitivanja o toksičnosti na reprodukciju u životinja nisu dostupna. Parenteralna prehrana može se pokazati nužnom tijekom trudnoće i dojenja. SmofKabiven može se primijeniti u trudnica i dojilja samo nakon pažljive procjene.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

SmofKabiven ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rad na strojevima.

4.8 Nuspojave

	Česte ≥1/100 do <1/10	Manje česte ≥1/1000 do <1/100	Rijetke ≥1/10000 do <1/1000
Srčani poremećaji			Tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Dispneja
Poremećaji probavnog sustava		Pomanjkanje apetita, mučnina, povraćanje	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Povišene razine jetrenih enzima u plazmi	
Krvožilni poremećaji			Hipotenzija, hipertenzija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Blago povećanje tjelesne temperature	Zimica, omaglica, glavobolja	Reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, kožni osip, urtikarija, crvenilo, glavobolja), osjećaj vrućine ili hladnoće,

			bljedilo, cijanoza, bolovi u vratu, leđima, kostima, prsima i slabinama.
--	--	--	--

Ako se pojave te nuspojave, infuziju SmofKabivena treba prekinuti, ili ako je to potrebno, nastaviti sa smanjenom dozom.

Sindrom preopterećenja mastima

Kod smanjene sposobnosti eliminacije triglicerida može doći do «Sindroma preopterećenja mastima» koji može biti posljedica predoziranja. Potrebno je obratiti pažnju na moguće znakove preopterećenja metabolizma. Uzrok može biti genetički (individualno različiti metabolizam) ili na metabolizam masti mogu utjecati prisutne ili prethodne bolesti. Ovaj se sindrom može također javiti tijekom teške hipertrigliceridemije, čak i pri preporučenim brzinama infuzije, a mogu biti povezane s naglom promjenom bolesnikovog kliničkog stanja kao što je oštećenje bubrežne funkcije ili infekcija. Značajke sindroma preopterećenja mastima su hiperlipemija, groznica, infiltracija masnoća, hepatomegalija sa ili bez ikterusa, splenomegalija, anemija, leukopenija, trombocitopenija, poremećaj koagulacije, hemoliza i retikulocitoza, abnormalni nalazi jetrenih proba i koma. Simptomi su uglavnom reverzibilni ako se infuzija masne emulzije obustavi.

Prekomjerna infuzija aminokiselina

Kao što je to slučaj i s drugim otopinama aminokiselina, sadržaj aminokiselina u SmofKabivenu može uzrokovati neželjene učinke ako se preporučena brzina infuzije premaši. U te učinke spada mučnina, povraćanje, drhtavica i znojenje. Infuzija aminokiselinama može uzrokovati povišenje tjelesne temperature. Kod oštećenja bubrežne funkcije, može doći do povećanja razina metabolita koji sadržavaju dušik (npr. kreatinin, urea).

Prekomjerna infuzija glukoze

Ako se u bolesnika premaši sposobnost klirensa glukoze, razvit će se hiperglikemija.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Vidjeti dio 4.8 «Sindrom preopterećenja mastima», «Prekomjerna infuzija aminokiselina» i «Prekomjerna infuzija glukoze».

Ako se pojave simptomi predoziranja mastima ili aminokiselinama, infuziju treba usporiti ili prekinuti. Ne postoji određeni antidot za predoziranje. Interventne mjere uključuju opće mjere održavanja organizma, a posebnu pažnju treba obratiti na respiratorni i kardiovaskularni sustav. Bitno je biokemijsko praćenje, a specifične abnormalnosti treba na odgovarajući način liječiti.

Ako dođe do hiperglikemije, istu treba liječiti u skladu s kliničkom situacijom, bilo odgovarajućom primjenom inzulina i/ili prilagodbom brzine infuzije.

Osim toga, predoziranje može izazvati preopterećenje tekućinom, neravnotežu elektrolita i hiperosmolalnost.

U nekim rijetkim, teškim slučajevima, treba razmotriti primjenu hemodijalize, hemofiltracije ili hemo-dijafiltracije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Otopine za parenteralnu prehranu
ATK oznaka: B05BA10

Masna emulzija

Lipidna emulzija SmofKabivena sastoji se od Smoflipida, a veličina čestica i biološka svojstva slična su onima endogenih hilomikrona. Sastojci Smoflipida: sojino ulje, trigliceridi srednje duljine lanca, maslinovo i riblje ulje koji osim energetskog sadržaja imaju i vlastita farmakodinamička svojstva.

Sojino ulje ima visoki sadržaj esencijalnih masnih kiselina. Najviše ima omega-6 linolne kiseline (oko 55-60%). Alfa-linolenska kiselina, omega-3 masna kiselina čini oko 8%. Taj dio SmofKabivena osigurava nužnu količinu esencijalnih masnih kiselina.

Masne kiseline srednje duljine lanca brzo oksidiraju i osiguravaju tijelu trenutačno raspoloživu energiju.

Maslinovo ulje uglavnom osigurava energiju u obliku mononezasićenih masnih kiselina koje mnogo manje podliježu peroksidaciji nego ista količina polinezasićenih masnih kiselina.

Značajka ribljeg ulja je visoki sadržaj eikosapentaenoične kiseline (EPA) i dokosaheksaenoične kiseline (DHA). DHA je važna strukturalna komponenta staničnih membrana dok je EPA prekursor eikosaenoida kao što su prostaglandini, tromboksani i leukotrieni.

Provedena su dva klinička ispitivanja na bolesnicima kojima je potrebna dugoročna parenteralna prehrana. Primarni cilj u oba ispitivanja bila je sigurnost primjene lijeka. Djelotvornost lijeka bila je sekundarni cilj u jednom od ispitivanja, što je učinjeno u pedijatrijskih bolesnika. To ispitivanje je podijeljeno po dobnim skupinama (1 mjesec - < 2 godine, odnosno 2 – 11 godina). Oba ispitivanja su pokazala da Smoflipid ima isti profil sigurnosti kao i komparirani lijek (Intralipid 20%). Djelotvornost primjene u pedijatrijskom ispitivanju je određivana praćenjem debljanja, indeksa tjelesne mase, pre-albumina, retinola kao nositelja proteina i profila masnih kiselina. Nije bilo razlike, među ispitivanim skupinama, u bilo kojem od ispitivanih parametara, osim profila masnih kiselina nakon 4 tjedna liječenja. U bolesnika koji su primali Smoflipid profil masnih kiselina imao je povećan udio omega-3 masnih kiselina u lipoproteinima plazme i fosfolipidima crvenih krvnih stanica.

Aminokiseline i elektroliti

Aminokiseline, koje su sastavni dio bjelančevina u svakodnevnoj hrani, koriste se za sintezu bjelančevina u tkivima, a svaki višak se usmjerava u nekoliko metaboličkih putova. Ispitivanja su pokazala da infuzija aminokiselina ima termogeni učinak.

Glukoza

Glukoza ne bi trebala imati farmakodinamički učinak osim što doprinosi održavanju ili prezasićenju normalnog prehranbenog statusa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Masna emulzija

Pojedinačni trigliceridi u SMOFlipidu imaju različitu brzinu klirensa, ali se SMOFlipid kao mješavina eliminira brže od triglicerida dugog lanca (LCT). Maslinovo ulje ima najsporiju brzinu klirensa komponenti (nešto sporiju nego LCT), a trigliceridi srednje duljine lanca (MCT) najbržu. Riblje ulje u mješavini s LCT-om ima istu brzinu klirensa kao i sam LCT.

Aminokiseline i elektroliti

Glavna farmakokinetička svojstva aminokiselina i elektrolita iz infuzije uglavnom su ista kao i aminokiselina i elektrolita iz svakodnevne hrane. Međutim, aminokiseline bjelančevina iz hrane najprije ulaze u portalnu venu, a zatim u sistemski krvotok dok infuzija aminokiselina primijenjena intravenozno ulazi izravno u krvotok.

Glukoza

Farmakokinetička svojstva glukoze u infuziji u biti su ista kao i ona glukoze primljene hranom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja neškodljivosti SmofKabivena nisu provedena. Međutim, neklinički podaci za Smoflipid kao i otopine aminokiselina i glukoze različitih koncentracija te natrijevog glicerofosfata, temeljeno na konvencionalnim ispitivanjima farmakologije sigurnosti primjene te toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne rizike za ljude. Nisu uočeni teratogeni učinci ili embriotoksična oštećenja u kunića uzrokovana aminokiselinama niti ih se zbog primjene masnih emulzija i natrijevog glicerofosfata očekuje ako se primjenjuju u preporučenim dozama kao nadomjesna terapija. Ne očekuje se da bi prehrambeni proizvodi (aminokiseline, masne emulzije i natrijev glicerolfosfat) koji se koriste kao nadomjesna terapija u fiziološkim količinama mogli imati embriotoksični ili teratogeni učinak niti utjecati na reprodukciju ili plodnost.

U pokusima sa zamorcima (test maksimizacije) emulzija ribljeg ulja izazvala je umjerenu iritaciju kože. Sistemski test antigeničnosti nije dokazao anafilaktički potencijal ribljeg ulje.

U ispitivanju lokalne podnošljivosti Smoflipida u kunića, uočena je lagana prolazna upala nakon primjene u arteriju, paravenozne ili potkožne primjene. Nakon primjene u mišić, u nekih životinja uočena je umjerena prolazna upala i nekroza tkiva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

glicerol bezvodni
pročišćeni fosfolipidi jaja
rac- α -tokoferol
natrijev hidroksid (sredstvo za prilagođavanje pH)
natrijev oleat
acetatna kiselina, ledena (sredstvo za prilagođavanje pH),
kloridna kiselina (sredstvo za prilagođavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6..

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon miješanja

Dokazana je kemijska i fizička uporabna stabilnost sadržaja vrećice nakon miješanja sadržaja triju odjeljaka od 36 sati na 25°C. S mikrobiološkog stajališta, proizvod treba odmah upotrijebiti. Ako se ne uporabi odmah, za uporabna vremena skladištenja i uvjete odgovara korisnik, a isti normalno ne smiju biti duži od 24 sata na 2-8 °C.

Rok valjanosti nakon miješanja s aditivima

S mikrobiološkog stajališta, proizvod treba upotrijebiti odmah nakon dodavanja aditiva. Ako se ne uporabi odmah, za uporabna vremena skladištenja i uvjete odgovara korisnik, a isti normalno ne smiju biti duži od 24 sata kod 2-8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C u zaštitnoj vrećici. Ne zamrzavati.

Rok valjanosti nakon miješanja: vidjeti dio 6.3.

Rok valjanosti nakon miješanja s aditivima: vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Spremnik se sastoji od unutarnje vrećice s više odjeljaka i vanjske zaštitne vrećice. Unutarnja vrećica je podijeljena u tri odjeljka varom koji se može odlijepiti. Između unutarnje i vanjske vrećice umetnut je absorber kisika. Unutarnja vrećica je napravljena od višeslojnog polimerskog filma, Biofine-a.

Biofine film za unutarnju vrećicu se sastoji od poli(propilen-ko-etilena), sintetičke gume poli[stiren-blok-(butilen-ko-etilena)] (SEBS) i sintetičke gume poli(stiren-blok-izoprena) (SIS). Otvori za infuziju i aditive napravljeni su od polipropilena i sintetičke gume poli[stiren-blok-(butilen-ko-etilena)] (SEBS) sa sintetičkim poliizoprenskim čepovima (bez lateksa). Slijepi otvor, koji se koristi samo tijekom proizvodnje napravljen je od polipropilena i ima sintetički poliizoprenski čep (bez lateksa).

Veličine pakiranja:

1 x 493 ml, 6 x 493 ml (Biofine)

4 x 986 ml (Biofine)

4 x 1477 ml (Biofine)

4 x 1970 ml (Biofine)

3 x 2463 ml (Biofine)

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu

Ne koristiti ako je pakiranje oštećeno. Smije se koristiti samo ako su otopine aminokiseline i glukoze bistre i bezbojne ili žućkaste, a masna emulzija bijela i homogena. Sadržaji tri odvojena odjeljka moraju se prije uporabe pomiješati kao i prije nego što se bilo što doda kroz otvor za dodavanje.

Nakon odljepljivanja vara vrećicu treba više puta preokrenuti kako bi se dobila homogena smjesa i kako ne bi došlo do odvajanja faza.

Izgled proizvoda: nakon što se pomiješaju sadržaji 3 odjeljka dobije se bijela emulzija.

Kompatibilnost

Podaci o kompatibilnosti dostupni su za sljedeće lijekove: Dipeptiven, Addaven, Glycophos, Addiphos, Vitalipid N Adult/Infant i Soluvit N u definiranim količinama te generici elektrolita u definiranim koncentracijama. Kod pripreme dodataka elektrolita, u obzir se moraju uzeti količine već prisutne u vrećici kako bi se zadovoljile kliničke potrebe bolesnika. Dobiveni podaci potkrepljuju dodavanja u aktiviranu vrećicu prema donjem tabličnom sažetku:

	Volumen	
SmofKabiven	986 ml, 1477 ml, 1970 ml, 2463 ml	493 ml
Aditiv		
Dipeptiven	0 - 300 ml	0 - 100 ml
Addaven	0 - 10 ml	0 - 10 ml
Soluvit N	0 - 1 bočica	0 - 1 bočica
Vitalipid N Adult/Infant	0 - 10 ml	0 - 10 ml
	Raspon elektrolita¹	
Natrij	≤ 150 mmol/l	≤ 150 mmol/l
Kalij	≤ 150 mmol/l	≤ 150 mmol/l
Kalcij	≤ 5 mmol/l	≤ 5 mmol/l
Magnezij	≤ 5 mmol/l	≤ 5 mmol/l
Fosfat anorganski (Addiphos)	≤ 15 mmol/l	≤ 15 mmol/l
ili	ili	ili
Fosfat organski (Glycophos)	≤ 30 mmol/l	≤ 30 mmol/l
Cink	≤ 0,2 mmol/l	≤ 0,2 mmol/l

Selen	≤ 1 μmol/l	≤ 1 μmol/l
-------	------------	------------

¹ Uključujući količine od svih proizvoda

Napomena: ova tablica namijenjena je za prikaz kompatibilnosti (nije smjernica za doziranje).

Dodavanje se provodi u aseptičkim uvjetima.

Samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

FRESENIUS KABI d.o.o., Radnička cesta 37a, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-521669305

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. prosinca 2009./24. Svibanj 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.travnja 2021.