

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita, emulzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita sastoji se od vrećice s tri odvojena odjeljka. Svaka vrećica sadržava sljedeće djelomične volumene ovisno o pet veličina pakiranja.

	506 ml	1012 ml	1518 ml	2025 ml	2531 ml	na 1000 ml
Otopina aminokiseline 10%	331 ml	662 ml	993 ml	1325 ml	1656 ml	654 ml
Glukoza 42%	102 ml	204 ml	306 ml	408 ml	510 ml	202 ml
Lipidna emulzija 20%	73 ml	146 ml	219 ml	292 ml	365 ml	144 ml

To odgovara sljedećim ukupnim količinama pripremljene mješavine:

Djelatne tvari	506 ml	1012 ml	1518ml	2025 ml	2531 ml	na 1000 ml
Alanin	4,6 g	9,3 g	14 g	19 g	23 g	9,2 g
Arginin	4,0 g	7,9 g	12 g	16 g	20 g	7,9 g
Glicin	3,6 g	7,3 g	11 g	15 g	18 g	7,2 g
Histidin	1,0 g	2,0 g	3,0 g	4,0 g	5,0 g	2,0 g
Izoleucin	1,7 g	3,3 g	5,0 g	6,6 g	8,3 g	3,3 g
Leucin	2,4 g	4,9 g	7,3 g	9,8 g	12 g	4,8 g
Lizin (u obliku acetata)	2,2 g	4,4 g	6,6 g	8,7 g	11 g	4,3 g
Metionin	1,4 g	2,8 g	4,3 g	5,7 g	7,1 g	2,8 g
Fenilalanin	1,7 g	3,4 g	5,1 g	6,8 g	8,4 g	3,3 g
Prolin	3,7 g	7,4 g	11 g	15 g	19 g	7,3 g
Serin	2,2 g	4,3 g	6,5 g	8,6 g	11 g	4,3 g
Taurin	0,33 g	0,66 g	1,0 g	1,3 g	1,7 g	0,65 g
Treonin	1,5 g	2,9 g	4,4 g	5,8 g	7,3 g	2,9 g
Triptofan	0,66 g	1,3 g	2,0 g	2,7 g	3,3 g	1,3 g
Tirozin	0,13 g	0,26 g	0,40 g	0,53 g	0,66 g	0,26 g
Valin	2,1 g	4,1 g	6,2 g	8,2 g	10 g	4,1 g
Glukoza hidrat <i>što odgovara</i> glukozi	43 g	86 g	129 g	171 g	214 g	85 g
Pročišćeno sojino ulje	4,4 g	8,8 g	13 g	18 g	22 g	8,7 g
Trigliceridi, srednje duljine lanca	4,4 g	8,8 g	13 g	18 g	22 g	8,7 g
Pročišćeno maslinovo ulje	3,7 g	7,3 g	11 g	15 g	18 g	7,2 g
Riblje ulje obogaćeno omega-3- kiselinama	2,2 g	4,4 g	6,6 g	8,8 g	11 g	4,3 g

Što odgovara

	506 ml	1012 ml	1518ml	2025 ml	2531 ml	na 1000 ml
• Aminokiseline	33,1 g	66,3 g	99,4 g	133 g	166 g	65,5 g
• Dušik	5,3 g	10,6 g	15,9 g	21,2 g	26,5 g	10,5 g
• Ugljikohidrati						
- glukoza (bezvodna)	42,8 g	85,7 g	129 g	171 g	214 g	84,7 g
• Lipidi	14,6 g	29,2 g	43,8 g	58,4 g	73,0 g	28,9 g

H A L M E D
24 - 10 - 2023
ODOBRENO

• Acetat ¹⁾	48,6 mmol	97,2 mmol	146 mmol	194 mmol	243 mmol	96,0 mmol
• Fosfat ²⁾	1,1 mmol	2,2 mmol	3,3 mmol	4,4 mmol	5,5 mmol	2,2 mmol
• Energetski sadržaj						
- ukupno (približno)	450 kcal 1,9MJ	900 kcal 3,8MJ	1350 kcal 5,6MJ	1800 kcal 7,5MJ	2250 kcal 9,4MJ	889 kcal 3,7 MJ
- neproteinski (približno)	317 kcal 1,3 MJ	635 kcal 2,7 MJ	952 kcal 4,0 MJ	1270 kcal 5,3 MJ	1590 kcal 6,6 MJ	627 kcal 2,6 MJ

¹⁾ Udio iz otopine aminokiselina

²⁾ Udio iz lipidne emulzije

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Emulzija za infuziju.

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

Osmolalnost: približno 1400 mosmol/kg vode

Osmolarnost: približno 1200 mosmol/l

pH (nakon miješanja): približno 5,6

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Parenteralna prehrana za odrasle 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 miješanja sadržaja 3 odjeljka dobije se bijela emulzija.

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

Doza se mora odrediti za svakog bolesnika pojedinačno ovisno o njegovom kliničkom stanju tjelesnoj težini (TT), prehrambenim i energetskim potrebama i prilagoditi u skladu sa dodanom oralnom/enteralnom prehranom.

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

Odrasli

Kod normalnog prehrambenog stanja ili kod blagog kataboličkog stresa, potrebe za dušikom su 0,10-0,15 g dušika/kg tjelesne težine/dan (0,6-0,9 g aminokiselina/kg tjelesne težine/dan). U bolesnika s umjerenim do jakim metaboličkim stresom koji jesu ili nisu neuhranjeni, potrebe se kreću u rasponu od 0,15-0,25 g dušika/kg tjelesne težine/dan (0,9-1,6 g aminokiselina/kg tjelesne težine/dan). Kod nekih vrlo posebnih stanja (npr. opekline ili izraženi anabolizam), potrebe za dušikom mogu biti i veće.

Doziranje:

Doze se kreću u rasponu od 13-31 ml SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita/kg tjelesne težine/dan što je ekvivalentno 0,14-0,32 g dušika/kg tjelesne težine/dan (0,85-2,0 g aminokiselina/kg tjelesne težine/dan) i 12-28 kcal/kg tjelesne težine/dan ukupne energije (8-19 kcal/kg tjelesne težine/dan neproteinske energije). To zadovoljava potrebe većine bolesnika. Kod pretilih bolesnika doza se mora temeljiti na procijenjenoj idealnoj težini.

Brzina infuzije:

Uobičajena maksimalna brzina infuzije za glukozu je 0,25 g/kg TT/h, za aminokiseline 0,1 g/kg TT/h, te za lipide 0,15 g/kg TT/h.

Brzina infuzije ne smije biti veća od 1,5 ml/kg TT/h (što je ekvivalentno 0,13 g glukoze, 0,10 g aminokiselina i 0,04 g lipida/kg tm/h). Preporučeno vrijeme infuzije je 14-24 sata.

Intradijalitička parenteralna prehrana (engl. IDPN; intradialytic parenteral nutrition):

Maksimalna brzina infuzije za intradijalitičku parenteralnu prehranu (IDPN) u stabilnih odraslih bolesnika na kroničnoj bubrežnoj nadomjesnoj terapiji je 3,0 ml/kg/h (što je ekvivalentno 0,20 g aminokiselina/kg/h, 0,25 g glukoze/kg/h i 0,09 g lipida/kg/h). Volumen infuzije za IDPN mora se voditi razmakom između oralnog unosa hrane i preporučenih unosa nutrijenata, neizbježnih gubitaka hranjivih tvari uzrokovanih bubrežnom nadomjesnom terapijom kao i individualnom metaboličkom tolerancijom bolesnika. Uobičajeno vrijeme infuzije za uporabu u IDPN-u je 3-5 sati, ovisno o potrebama bolesnika i predviđenom trajanju bubrežne nadomjesne terapije. Maksimalna preporučena dnevna doza ostaje nepromijenjena.

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 31 ml/kg TT/dan.

Preporučena maksimalna dnevna doza od 31 ml/kg TT/dan osigurava 2,0 g aminokiselina/kg TT/dan (što je ekvivalentno 0,32 g dušika/kg TT/dan), 2,6 g glukoze/kg TT/dan, 0,9 g lipida/kg TT/dan i ukupan sadržaj energije od 28 kcal/kg TT/dan (što je ekvivalentno 19 kcal/kg TT/dan neproteinske energije).

Pedijatrijska populacija

Djeca (2-11 godina)

Doziranje:

Doza do 31 ml/kg TT/dan koju treba redovito prilagođavati zahtjevima pedijatrijskog bolesnika koja varira više nego u odraslih bolesnika.

Brzina infuzije:

Preporučena maksimalna brzina infuzije je 1,8 ml/kg TT/h (što je ekvivalentno 0,12 g aminokiselina/kg/h, 0,15 g glukoze/kg/h i 0,05 g lipida/kg/h). Kod preporučene najveće brzine infuzije, trajanje infuzije ne smije biti dulje od 17 sati, osim u iznimnim slučajevima i uz pažljivo praćenje.

Preporučeno trajanje infuzije je 12-24 sata.

Maksimalna dnevna doza:

Maksimalna dnevna doza varira ovisno o kliničkom stanju bolesnika i može se mijenjati iz dana u dan. Preporučena maksimalna dnevna doza je 31 ml/kg TT/dan.

Preporučena maksimalna dnevna doza od 31 ml/kg TT/dan osigurati će 2 g aminokiselina/kg TT/dan (što je ekvivalentno 0,32 g dušika/kg TT/dan), 2,6 g glukoze/kg TT/dan, 0,9 g lipida/kg TT/dan te ukupan energetske sadržaj od 28 kcal/kg TT/dan (što je ekvivalentno 19 kcal/kg TT/dan neproteinske energije).

Adolescenti (12-16/18 godina)

Kod adolescenata, SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita može se koristiti kao kod odraslih.

Način primjene

Intravenska primjena, infuzija u središnju venu.

Pet različitih veličina pakiranja SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita namijenjene su bolesnicima s visokim, umjereno povećanim ili bazalnim prehrambenim potrebama. Kako bi se osigurala potpuna parenteralna prehrana, a ovisno o potrebama bolesnika, SmofKabivenu extra Nitrogen bez elektrolita potrebno je dodati elemente u tragovima, elektrolite i vitamine.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na proteine iz ribe, jaja, soje ili kikirikija ili bilo koju djelatnu ili pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1
- Teška hiperlipidemija
- Teška insuficijencija jetre
- Teški poremećaj zgrušavanja krvi
- Prirodne greške u metabolizmu aminokiselina
- Teška bubrežna insuficijencija bez mogućnosti hemofiltracije ili dijalize
- Akutni šok
- Nekontrolirana hiperglikemija
- Opće kontraindikacije za terapiju infuzijom: akutni plućni edem, hiperhidracija i dekompenzirana kardijalna insuficijencija
- Hemofagocitotični sindrom
- Nestabilna stanja (npr. teška post-traumatska stanja, nekompenzirani dijabetes melitus, akutni infarkt miokarda, moždani udar, embolija, metabolička acidoza, teška sepsa, hipotonična dehidracija, hiperosmolarna koma)
- Novorođenčad i djeca mlađa od 2 godine

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sposobnost eliminacije lipida 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. Preoziranje može dovesti do sindroma preopterećenja masnoćama, vidjeti dio 4.8.

SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita mora se pažljivo davati u stanjima narušenog metabolizma lipida, koja se mogu pojaviti kod bolesnika sa zatajenjem bubrega, šećernom bolesti, pankreatitisom, oštećenjem funkcije jetre, hipotireoidizmom i sepsom.

Ovaj lijek sadrži sojino ulje, riblje ulje i fosfolipide jaja, koji mogu rijetko uzrokovati alergijske reakcije. Može doći do križne alergijske reakcije 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 volumetrijske pumpe.

Budući da je povećani rizik od infekcije povezan sa svakim korištenjem centralnog venskog puta, potrebno je poduzeti stroge aseptičke mjere predostrožnosti kako bi se izbjegla svaka kontaminacija tijekom uvođenja katetera te pri ostalim postupcima.

Potrebno je kontrolirati glukozu u serumu, elektrolite i osmolarnost kao i ravnotežu tekućine, acido-bazni status te jetrene probe.

Ako se lipidi daju dulje vrijeme potrebno je kontrolirati krvnu sliku i koagulaciju.

SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita proizvodi se gotovo bez elektrolita za bolesnike s posebnim i/ili ograničenim potrebama za elektrolitima. Dodaju se natrij, kalij, kalcij, magnezij i dodatna količina fosfata ovisno o kliničkom stanju bolesnika uz često praćenje razina u serumu.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, unos fosfata i kalija se mora 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 oprezno davati kod laktacidoze, nedovoljne stanične opskrbe kisikom i povećane osmolarnosti seruma.

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

Sadržaj lipida SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita može utjecati na određena laboratorijska mjerenja (npr. bilirubin, laktat dehidrogenaza, zasićenje kisikom, hemoglobin) ukoliko se uzorak krvi uzme prije nego što se lipidi na odgovarajući način uklone iz krvotoka. Lipidi se kod većine bolesnika uklanjaju nakon ustezanja lipida tijekom razdoblja od 5-6 sati.

Intravenska infuzija aminokiselina popraćena je povećanim izlučivanjem elemenata u tragovima mokraćom, osobito bakra i cinka. To treba imati u vidu prilikom doziranja elemenata u tragovima, naročito tijekom dugotrajne intravenske prehrane.

U pothranjenih bolesnika, uvođenje parenteralne prehrane može izazvati poremećaje u raspodjeli 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 pažljivo i polagano uvođenje parenteralne prehrane uz strogi nadzor i odgovarajuće prilagođavanje tekućine, elektrolita, minerala i vitamina.

SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita se ne smije davati istovremeno s krvi u istom infuzijskom setu zbog rizika od pseudoaglutinacije.

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

SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita pripravak je kompleksnog sastava. Stoga se ne preporučuje dodavanje drugih otopina ako nije dokazana njihova kompatibilnost (vidjeti dio 6.2).

Pedijatrijska populacija

Zbog sastava otopine aminokiselina u SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita on nije pogodan za primjenu u novorođenčadi ili djece mlađe od 2 godine. Ne postoje klinička iskustva o primjeni SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 16/18 godina).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neki lijekovi, poput inzulina, mogu utjecati na 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 SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita tako je niska te se ne očekuje da će značajno utjecati na proces koagulacije u bolesnika liječenih s derivatima kumarina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema dostupnih podataka o izlaganju SmofKabiven extra Nitrogenu bez elektrolita kod trudnica i dojilja. Nisu dostupna ispitivanja o reproduktivnoj toksičnosti kod životinja. Parenteralna prehrana može se pokazati nužnom tijekom trudnoće i dojenja. SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita može se primijeniti u trudnica i dojilja samo nakon pažljive procjene.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

	<i>Česte</i> ≥1/100 do <1/10	<i>Manje česte</i> ≥1/1000, do <1/100	<i>Rijetke</i> ≥1/10000 do <1/1000
<i>Srčani poremećaji</i>			Tahikardija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>			Dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		Pomanjkanje apetita, mučnina, povraćanje	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		Povišene razine jetrenih enzima u plazmi	
<i>Krvožilni poremećaji</i>			Hipotenzija, hipertenzija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	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, infuzija SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita mora se 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, vrućica, infiltracija lipida, hepatomegalija sa ili bez žutice, splenomegalija, anemija, leukopenija, trombocitopenija, poremećaj koagulacije, hemoliza i retikulocitoza, abnormalni nalazi jetrenih proba i koma. Simptomi su uglavnom reverzibilni ako se infuzija lipidne emulzije obustavi.

Prekomjerna infuzija aminokiselina

Kao što je to slučaj i s drugim otopinama aminokiselina, sadržaj aminokiselina u SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita 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 lipidima ili aminokiselinama, infuzija se mora usporiti ili prekinuti. Ne postoji specifični antidot za predoziranje. Interventne mjere uključuju opće suportivne mjere, 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 hemodijafiltracije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Otopine za parenteralnu prehranu.

ATK oznaka: B05BA10

Lipidna emulzija

Lipidna emulzija SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita 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 linolenske kiseline (oko 55-60%). Alfa-linolenska kiselina, omega-3 masna kiselina čini oko 8%. Taj dio SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita 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 eikozapentaenoatne kiseline (EPA) i dokozaheksaenoatne kiseline (DHA). DHA je važna strukturalna komponenta staničnih membrana dok je EPA prekursor eikosanoida 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 provedeno 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 usporedni lijek (Intralipid 20%). Djelotvornost primjene u pedijatrijskom ispitivanju je određivana praćenjem debljanja, indeksa tjelesne mase, pre-albumina, proteina koji veže retinol 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 plazmatskim lipoproteinima i fosfolipidima crvenih krvnih stanica stoga odražava sastav lipidne emulzije primljene infuzijom.

Aminokiseline

Aminokiseline, koje su sastavni dio bjelančevina u svakodnevnoj hrani, koriste se za sintezu bjelančevina u tkivima, a svaki suvišak 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 postizanju normalnog prehrambenog statusa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Lipidna 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

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 intravenski 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 o sigurnosti primjene SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita nisu provedena. Međutim, neklinički podaci za Smoflipid kao i otopine aminokiselina i glukoze različitih koncentracija, temeljeno na konvencionalnim ispitivanjima farmakologije sigurnosti primjene lijeka te toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebne rizike za ljude. Nisu uočeni teratogeni učinci ili embriotoksična oštećenja u kunića uzrokovana otopinama aminokiselina niti ih se zbog primjene lipidnih emulzija očekuje ako se primjenjuju u preporučenim dozama kao nadomjesna terapija. Ne očekuje se da bi prehrambeni proizvodi (aminokiseline i lipidne emulzije) koji se koriste kao nadomjesna terapija u fiziološkim razinama 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 ulja.

Intravenska infuzija SmofKabivena (namijenjeni način primjene), kao i intraarterijalne, intramuskularne, paravenozne i supkutane injekcije nisu otkrili nikakve promjene u kunića vezane uz tvari iz lijeka. SmofKabiven je proizvod s istim kvalitativnim sastavom kao SmofKabiven extra Nitrogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Glicerol
Fosfolipidi jaja, pročišćeni
sav-*rac*- α -tokoferol
Natrijev hidroksid (sredstvo za prilagođavanje pH)
Natrijev oleat
Acetatna kiselina, ledena (za prilagođavanje pH)
Kloridna kiselina (za prilagođavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita se može miješati isključivo s drugim proizvodima namijenjenim za prehranu za koje je kompatibilnost dokazana, vidjeti dio 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka kad je zapakiran za prodaju
2 godine

Rok valjanosti nakon miješanja odjeljaka vrećice

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost nakon miješanja sadržaja triju odjeljaka vrećice od 48 sati na 20-25°C. S mikrobiološkog stajališta, proizvod treba odmah upotrijebiti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanje prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi smjeli biti duži od 24 sata na 2-8°C, osim ako se miješanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Rok valjanosti nakon miješanja s aditivima

Dokazana je fizikalno-kemijska stabilnost nakon miješanja sadržaja triju odjeljaka vrećice s aditivima (vidjeti dio 6.6.) od 7 dana, odnosno 6 dana na 2-8°C, a nakon toga 24 sata na 20-25°C, uključujući trajanje primjene.

S mikrobiološkog stajališta, proizvod treba upotrijebiti odmah nakon dodavanja aditiva. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi smjeli biti duži od 24 sata na 2-8°C osim ako se dodavanje aditiva provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne zamrzavati. Čuvati u vanjskoj zaštitnoj vrećici.

Rok valjanosti nakon miješanja odjeljaka vrećice: 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 zaštitne vrećice umetnut je apsorber kisika. Unutarnja vrećica je napravljena od višeslojnog polimernog 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 506 ml, 6 x 506 ml
1 x 1012 ml, 4 x 1012 ml
1 x 1518 ml, 4 x 1518 ml
1 x 2025 ml, 4 x 2025 ml
1 x 2531 ml, 3 x 2531 ml

Na tržištu 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 blago žućkaste, a lipidna 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.

Kompatibilnost

Podaci o kompatibilnosti dostupni su s imenovanim brendiranim proizvodima Dipeptiven, Addamel N/Addaven, Glycophos, Addiphos, Vitalipid N Adult/Infant i Soluvit N u definiranim količinama te genericima 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:

Raspon kompatibilnosti stabilan 7 dana, tj. 6 dana skladištenja na 2-8°C nakon čega slijede 24 sata na 20-25°C.

	Jedinica	Maksimalni ukupni sadržaj				
Veličina vrećice SmofKabiven extra Nitrogen bez elektrolita	ml	506	1012	1518	2025	2531
Aditiv		Volumen				
Dipeptiven	ml	0 - 150	0 - 300	0 - 300	0 - 300	0 - 300
Addaven/Addamel N	ml	0 - 10	0 - 20	0 - 20	0 - 20	0 - 20
Soluvit N	bočica(e)	0 - 1	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
Vitalipid N Adult/Infant	ml	0 - 10	0 - 20	0 - 20	0 - 20	0 - 20
Granice elektrolita¹		Koncentracija				
Natrij	mmol/l	≤ 150	≤ 150	≤ 150	≤ 150	≤ 150
Kalij	mmol/l	≤ 150	≤ 150	≤ 150	≤ 150	≤ 150
Kalcij	mmol/l	≤ 5	≤ 5	≤ 5	≤ 5	≤ 5
Magnezij	mmol/l	≤ 5	≤ 5	≤ 5	≤ 5	≤ 5
Anorganski fosfat (Addiphos)	mmol/l	≤ 15	≤ 15	≤ 15	≤ 15	≤ 15
ILI Organski fosfat(Glycophos)		≤ 30	≤ 30	≤ 30	≤ 30	≤ 30
Cink	mmol/l	≤ 0,2	≤ 0,2	≤ 0,2	≤ 0,2	≤ 0,2
Selen	μmol/l	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2

¹ uključuje količine svih proizvoda

Napomena: ova tablica namijenjena je prikazati kompatibilnost. Nije smjernica za doziranje.

H A L M E D
24 - 10 - 2023
O D O B R E N O

Za brendirane proizvode, prije propisivanja pogledajte nacionalno odobrene informacije o propisivanju.

Kompatibilnost s drugim aditivima i vrijeme skladištenja različitih aditiva bit će dostupni na zahtjev.

Dodavanje se mora izvršiti aseptički.

Samo za jednokratnu uporabu. Sva se preostala mješavina nakon infuzije mora baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim 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-967446225

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

12. lipnja 2017./ 25. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.06.2023.