POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PERIOLIMEL N4E emulzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo PERIOLIMEL N4E je na voljo v triprekatni vreči.

V vsaki vreči je raztopina glukoze s kalcijem, emulzija lipidov in raztopina aminokislin in drugih elektrolitov:

	vsebnost na vrečo			
	1000 ml	**1500 ml**	**2000 ml**	**2500 ml**
18,75 % raztopina glukoze (ustreza 18,75 g/100 ml)	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
6,3 % raztopina aminokislin (ustreza 6,3 g/100 ml)	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
15 % emulzija lipidov (ustreza 15 g/100 ml)	200 ml	300 ml	400 ml	500 ml

Sestava pripravljene emulzije po zmešanju vsebine 3 prekatov:

učinkovine	**1000 ml**	**1500 ml**	**2000 ml**	**2500 ml**
rafinirano olivno olje + rafinirano sojino olje[a]	30,00 g	45,00 g	60,00 g	75,00 g
alanin	3,66 g	5,50 g	7,33 g	9,16 g
arginin	2,48 g	3,72 g	4,96 g	6,20 g
asparaginska kislina	0,73 g	1,10 g	1,46 g	1,83 g
glutaminska kislina	1,26 g	1,90 g	2,53 g	3,16 g
glicin	1,76 g	2,63 g	3,51 g	4,39 g
histidin	1,51 g	2,26 g	3,02 g	3,77 g
izolevcin	1,26 g	1,90 g	2,53 g	3,16 g
levcin	1,76 g	2,63 g	3,51 g	4,39 g
lizin (enakovredno lizinijevemu acetatu)	1,99 g (2,81 g)	2,99 g (4,21 g)	3,98 g (5,62 g)	4,98 g (7,02 g)
metionin	1,26 g	1,90 g	2,53 g	3,16 g
fenilalanin	1,76 g	2,63 g	3,51 g	4,39 g
prolin	1,51 g	2,26 g	3,02 g	3,77 g
serin	1,00 g	1,50 g	2,00 g	2,50 g
treonin	1,26 g	1,90 g	2,53 g	3,16 g
triptofan	0,42 g	0,64 g	0,85 g	1,06 g
tirozin	0,06 g	0,10 g	0,13 g	0,16 g

valin	1,62 g	2,43 g	3,24 g	4,05 g
natrijev acetat trihidrat	1,16 g	1,73 g	2,31 g	2,89 g
natrijev glicerilfosfat, hidratirani	1,91 g	2,87 g	3,82 g	4,78 g
kalijev klorid	1,19 g	1,79 g	2,38 g	2,98 g
magnezijev klorid heksahidrat	0,45 g	0,67 g	0,90 g	1,12 g
kalcijev klorid dihidrat	0,30 g	0,44 g	0,59 g	0,74 g
glukoza (enakovredno glukozi monohidrat)	75,00 g (82,50 g)	112,50 g (123,75 g)	150,00 g (165,00 g)	187,50 g (206,25 g)

[a] mešanica rafiniranega olivnega olja (približno 80 %) in rafiniranega sojinega olja (približno 20 %) ustreza razmerju esencialne maščobne kisline : skupne maščobne kisline = 20 %

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Prehranski vnosi pripravljene emulzije za vsako velikost vreče*:

	1000 ml	**1500 ml**	**2000 ml**	**2500 ml**
lipidi	30 g	45 g	60 g	75 g
aminokisline	25,3 g	38,0 g	50,6 g	63,3 g
dušik	4,0 g	6,0 g	8,0 g	10,0 g
glukoza	75,0 g	112,5 g	150,0 g	187,5 g
energija:				
skupne kalorije pribl.	700 kcal	1050 kcal	1400 kcal	1750 kcal
nebeljakovinske kalorije	600 kcal	900 kcal	1200 kcal	1500 kcal
kalorije iz glukoze	300 kcal	450 kcal	600 kcal	750 kcal
kalorije iz lipidov[a]	300 kcal	450 kcal	600 kcal	750 kcal
razmerje nebeljakovinske kalorije/dušik	150 kcal/g	150 kcal/g	150 kcal/g	150 kcal/g
razmerje kalorije iz glukoze/kalorije iz lipidov	50/50	50/50	50/50	50/50
kalorije iz lipidov/skupne kalorije	43 %	43 %	43 %	43 %
elektroliti:				
natrij	21 mmol	31,5 mmol	42,0 mmol	52,5 mmol
kalij	16,0 mmol	24,0 mmol	32,0 mmol	40,0 mmol
magnezij	2,2 mmol	3,3 mmol	4,4 mmol	5,5 mmol
kalcij	2,0 mmol	3,0 mmol	4,0 mmol	5,0 mmol
fosfat[b]	8,5 mmol	12,7 mmol	17,0 mmol	21,2 mmol
acetat	27 mmol	41 mmol	55 mmol	69 mmol
klorid	24 mmol	37 mmol	49 mmol	61 mmol
pH	6,4	6,4	6,4	6,4
osmolarnost	760 mosm/l	760 mosm/l	760 mosm/l	760 mosm/l

[a] vključno s kalorijami iz prečiščenih jajčnih fosfolipidov
[b] vključno s fosfatom iz lipidne emulzije

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Po pripravi:
emulzija za infundiranje

Videz pred pripravo:
- raztopini aminokislin in glukoze sta bistri, brezbarvni do rahlo rumenkasti,
- lipidna emulzija je homogena in mlečnega videza.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PERIOLIMEL N4E je indicirano za parenteralno prehrano odraslih bolnikov in otrok, starejših od 2 let, če peroralna ali enteralna prehrana nista možni, če sta nezadostni ali kontraindicirani.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zaradi neprimerne sestave in volumna uporaba zdravila PERIOLIMEL N4E pri otrocih, mlajših od 2 let, ni priporočljiva (glejte poglavja 4.4, 5.1, 5.2).

Največjega spodaj navedenega dnevnega odmerka ne smete preseči. Zaradi statične sestave večprekatne vreče sočasno pokrivanje vseh bolnikovih prehranskih potreb morda ni mogoče. Lahko obstajajo klinični primeri, ko bolniki potrebujejo hranila v količinah, ki se razlikujejo od sestave statične vreče. V tem primeru je treba pri kakršni koli prilagoditvi količine (odmerka) upoštevati nastali učinek, ki ga bo to imelo na odmerjanje drugih prehranskih sestavin zdravila PERIOLIMEL N4E.
Odrasli

Odmerjanje je odvisno od bolnikove porabe energije, kliničnega statusa, telesne mase in sposobnosti presnove sestavin zdravila PERIOLIMEL N4E ter dodatne energije ali beljakovin, ki jih bolnik prejme peroralno/enteralno, zato je treba ustrezno izbrati velikost vreče.

Povprečne dnevne potrebe so:
- od 0,16 do 0,35 g dušika/kg telesne mase (od 1 do 2 g aminokislin/kg), odvisno od prehranskega statusa bolnika in stopnje kataboličnega stresa,
- od 20 do 40 kcal/kg,
- od 20 do 40 ml tekočine/kg ali od 1 do 1,5 ml na porabljeno kcal.

Za zdravilo PERIOLIMEL N4E je največji dnevni odmerek določen z vnosom tekočin, tj. 40 ml/kg, kar ustreza 1,0 g/kg aminokislin, 3,0 g/kg glukoze, 1,2 g/kg lipidov, 0,8 mmol/kg natrija in 0,6 mmol/kg kalija. Za bolnika s telesno maso 70 kg je to enakovredno 2800 ml zdravila PERIOLIMEL N4E dnevno, pri čemer je vnos aminokislin 71 g, glukoze 210 g in lipidov 84 g (tj. 1680 nebeljakovinskih kcal in 1960 skupnih kcal).

Običajno je treba hitrost pretoka postopoma povečevati v prvi uri in jo potem prilagoditi glede na dani odmerek, dnevni vnos volumna in trajanje infuzije.

Za zdravilo PERIOLIMEL N4E je največja hitrost infundiranja 3,2 ml/kg/h, kar ustreza 0,08 g aminokislin/kg/h, 0,24 g glukoze/kg/h in 0,10 g lipidov/kg/h.

Otroci, starejši od dveh let in mladostnikih

Študije v pediatrični populaciji niso bile opravljene.

Odmerjanje je odvisno od bolnikove porabe energije, kliničnega statusa, telesne mase in sposobnosti presnove sestavin zdravila PERIOLIMEL N4E ter dodatne energije ali beljakovin, ki jih bolnik prejme peroralno/enteralno, zato je treba izbrati ustrezno velikost vreče.

Poleg tega s starostjo ves čas upadajo dnevne potrebe po tekočini, dušiku in energiji. Upoštevamo dve skupini bolnikov, bolniki stari od 2 do 11 let in bolniki stari od 12 do 18 let.

Za uporabo zdravila PERIOLIMEL N4E pri obeh starostnih skupinah je omejujoči dejavnik, ki vpliva na dnevni odmerek zdravila koncentracija magnezija. Pri starostni skupini od 2 do 11 let je koncentracija lipidov omejujoči dejavnik, ki vpliva na hitrost pretoka na uro. Pri starostni skupini od 12 do 18 let je omejujoči dejavnik koncentracija glukoze, ki vpliva na hitrost pretoka na uro.
Priporočeni vnosi so naslednji:

	2 do 11 let		**12 do 18 let**	
sestavina	priporočeno[a]	PERIOLIMEL N4E max. volumen	priporočeno[a]	PERIOLIMEL N4E max. volumen
največji dnevni odmerek				
tekočine (ml/kg/d)	60 – 120	45	50 – 80	45
aminokisline (g/kg/d)	1 – 2 (do 2,5)	1,1	1 – 2	1,1
glukoza (g/kg/d)	1,4 – 8,6	3, 4	0,7 – 5,8	3,4
lipidi (g/kg/d)	0,5 - 3	1,4	0,5 - 2 (do 3)	1,4
skupna energija (kcal/kg/d)	30 – 75	31,5	20– 55	31,5
največja hitrost na uro				
PERIOLIMEL N4E (ml/kg/h)		4,3		3,2
aminokisline (g/kg/h)	0,20	0,11	0,12	0,08
glukoza (g/kg/h)	0,36	0,33	0,24	0,24
lipidi (g/kg/h)	0,13	0,13	0,13	0,10

a: Priporočene vrednosti iz smernic ESPGHAN/ESPEN/ ESPR 2018

Običajno je treba hitrost pretoka postopoma povečevati v prvi uri in jo potem prilagoditi glede na dani odmerek, dnevni vnos volumna in trajanje infuzije.

Na splošno je priporočljivo pri majhnih otrocih začeti infundiranje z majhnim dnevnim odmerkom, nato pa odmerek postopno povečevati do največjega odmerka (glejte zgoraj).

Način in trajanje uporabe

Samo za enkratno uporabo.

Priporočljivo je, da vsebino uporabite nemudoma po odprtju vreče in je ne shranjujete za naslednje infundiranje.

Po pripravi je mešanica homogena in mlečnega videza.

Navodilo za pripravo emulzije za infundiranje in ravnanje z njo je podano v poglavju 6.6.

Zdravilo PERIOLIMEL N4E lahko zaradi nizke osmolarnosti dajete skozi periferno ali centralno veno.

Priporočeno trajanje infundiranja vsebine vreče za parenteralno prehrano je od 12 do 24 ur.

Z zdravljenjem s parenteralno prehrano lahko nadaljujete, dokler je to potrebno glede na bolnikovo klinično stanje.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila PERIOLIMEL N4E je kontraindicirana v naslednjih primerih:
- pri prezgodaj rojenih novorojenčkih, dojenčkih in otrocih, mlajših od 2 let,
- preobčutljivost na beljakovine jajc, soje, arašidov, koruze/koruznih izdelkov (glejte poglavje 4.4) ali katero koli učinkovino ali pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- kongenitalne motnje presnove aminokislin,
- huda hiperlipidemija ali hude motnje presnove lipidov, za katere je značilna navzočnost hipertrigliceridemije,
- huda hiperglikemija,
- patološko zvišane plazemske koncentracije natrija, kalija, magnezija, kalcija in/ali fosforja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čezmerno hitro dajanje raztopin popolne parenteralne prehrane (PPP) lahko povzroči hude posledice ali smrtni izid.

Infuzijo morate nemudoma prekiniti, če se pojavijo kakršnikoli znaki ali simptomi alergijske reakcije (npr. potenje, povišana telesna temperatura, mrzlica, glavobol, kožni izpuščaji ali dispneja). To zdravilo vsebuje sojino olje in jajčne fosfolipide. Beljakovine soje in jajc lahko povzročijo preobčutljivostne reakcije. Opazili so tudi navzkrižne alergijske reakcije z beljakovinami soje in arašidov.

Zdravilo PERIOLIMEL N4E vsebuje glukozo, pridobljeno iz koruze, ki lahko pri bolnikih z alergijo na koruzo ali koruzne izdelke povzroči preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.3).

Ceftriaksona ne smete mešati ali dajati sočasno z i.v. raztopinami, ki vsebujejo kalcij, niti prek različnih intravenskih linij ali različnih infuzijskih mest. Ceftriakson in raztopine, ki vsebujejo kalcij, lahko dajete zaporedno enega za drugim, če uporabljate intravenske linije na različnih mestih ali če intravenske linije zamenjate ali jih med infuzijami temeljito sperete s fiziološko raztopino soli, da preprečite obarjanje. Pri bolnikih, ki potrebujejo neprekinjeno infundiranje raztopin PPP, ki vsebujejo kalcij, naj zdravstveni delavci razmislijo o uporabi drugega antibakterijskega zdravljenja, ki ne pomeni takšnega tveganja za obarjanje. Če je uporaba ceftriaksona pri bolnikih, ki potrebujejo neprekinjeno parenteralno prehrano, nujno potrebna, lahko raztopine PPP in ceftriakson dajete sočasno, a prek različnih intravenskih linij na različnih mestih. Druga možnost je, da infundiranje raztopine PPP med infundiranjem ceftriaksona prekinete in upoštevate nasvet o spiranju intravenskih linij med raztopinama (glejte poglavji 4.5 in 6.2).

Pri bolnikih, ki so prejemali parenteralno prehrano, so poročali o pljučnih vaskularnih oborinah, ki so povzročile pljučno vaskularno embolijo in dihalno stisko. V nekaterih primerih je prišlo do smrti. Čezmeren dodatek kalcija in fosforja poveča tveganje za nastajanje oborin kalcijevega fosfata (glejte poglavje 6.2).
Poročali so tudi o sumu nastajanja oborine v krvnem obtoku.
Poleg pregledovanja videza raztopine je treba zaradi suma nastajanja oborin redno pregledovati tudi infuzijski sistem in kateter.
Če se pojavijo znaki dihalne stiske, je treba infundiranje prekiniti in opraviti zdravniški pregled.

V sestavne dele vreče ali rekonstituirano emulzijo ne dodajajte drugih zdravil ali snovi brez predhodnega preverjanja združljivosti in obstojnosti nastalega pripravka (zlasti obstojnosti lipidne emulzije). Nastanek oborin ali destabilizacija lipidne emulzije lahko povzroči vaskularno okluzijo (glejte poglavji 6.2 in 6.6).

Pred začetkom infundiranja morate odpraviti hude motnje ravnovesja vode in elektrolitov, huda stanja preobremenitve s tekočino in hude presnovne motnje.

Ob začetku intravenskega infundiranja je potrebno specifično klinično spremljanje bolnika.

Okužba in sepsa žilnega dostopa sta zapleta, do katerih lahko pride pri bolnikih, ki prejemajo parenteralno prehrano, zlasti pri slabem vzdrževanju katetrov in imunosupresivnih učinkih bolezni ali zdravil. Skrbno spremljanje znakov, simptomov in rezultatov laboratorijskih preiskav za zvišano telesno temperaturo/mrzlico, levkocitozo, tehnične zaplete z dostopnim pripomočkom in hiperglikemijo lahko pripomore k zgodnjemu prepoznavanju okužb. Bolniki, ki potrebujejo parenteralno prehrano, so pogosto nagnjeni k zapletom z okužbami zaradi podhranjenosti in/ali osnovne bolezni. Pojavnost septičnih zapletov lahko zmanjšamo z večjim poudarkom na aseptičnih tehnikah pri nameščanju katetra, njegovem vzdrževanju ter pripravi prehranske formule.

Ves čas zdravljenja je potrebno spremljajti ravnovesje vode in elektrolitov, osmolarnost seruma, serumske trigliceride, kislinsko-bazno ravnovesje, vrednosti glukoze v krvi, izvide preiskav delovanja jeter in ledvic, test koagulacije krvi in krvno sliko, vključno s trombociti.

Pri uporabi podobnih zdravil so poročali o zvišanih vrednostih jetrnih encimov in o holestazi. Če sumite na jetrno insuficienco, po potrebi spremljajte serumske vrednosti amoniaka.

Če vnos hranilnih snovi ni prilagojen bolnikovim potrebam ali če presnovna kapaciteta za katero od sestavin ni bila pravilno ocenjena, lahko pride do presnovnih zapletov. Pri dajanju nezadostne ali čezmerne količine hranilnih snovi oziroma pri neustrezni sestavi dodatkov glede na potrebe posameznega bolnika lahko pride do neželenih učinkov na presnovo.

Uporaba raztopine aminokislin lahko vodi do akutnega pomanjkanja folatov, zato je priporočljivo vsakodnevno dajanje folne kisline.

Ekstravazacija
Mesto vstavitve katetra je treba redno pregledovati, da ugotovite morebitne znake ekstravazacije. Če pride do ekstravazacije, morate dajanje zdravila nemudoma ustaviti, kateter ali kanila pa naj ostaneta še naprej vstavljena, da bo mogoče takojšnje zdravljenje bolnika. Če je mogoče, opravite aspiracijo skozi vstavljen kateter ali kanilo, da boste zmanjšali količino tekočine v tkivih pred odstranitvijo katetra ali kanile. Če se to zgodi na udu, mora biti prizadeti ud dvignjen.
Uvedite tudi ustrezne specifične ukrepe odvisno od zdravila, pri katerem je prišlo do ekstravazacije (vključno z morebitnimi drugimi zdravil(i), ki se mešajo z zdravilom PERIOLIMEL N4E), in stadija oz. obsega morebitnih poškodb. Možnosti njihovega zdravljenja so lahko nefarmakološke, farmakološke in/ali kirurški poseg. V primeru obsežne ekstravazacije se je treba v prvih 72 urah posvetovati tudi s plastičnim kirurgom.
Mesto ekstravazacije je treba v prvih 24 urah nadzirati najmanj na vsake 4 ure, potem pa enkrat na dan.
Infuzije ne smete ponovno uvesti na isti periferni ali centralni veni.

Jetrna insuficienca
Zdravilo morate uporabljati previdno pri bolnikih z jetrno insuficienco zaradi tveganja za razvoj ali poslabšanje nevroloških bolezni, povezanih s hiperamoniemijo. Potrebne so redne klinične in laboratorijske preiskave, zlasti parametrov delovanja jeter ter vrednosti glukoze, elektrolitov in trigliceridov v krvi.

Ledvična insuficienca
Zdravilo morate uporabljati previdno pri bolnikih z ledvično insuficienco, še zlasti ob prisotnosti hiperkalemije zaradi tveganja za razvoj ali poslabšanje presnovne acidoze in hiperazotemije, če se ne izvaja dodatno odstranjevanje ledvičnih odpadnih snovi. Pri teh bolnikih je potrebno skrbno spremljanje statusa tekočin, trigliceridov in elektrolitov.

Hematološka stanja
Zdravilo morate uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi in anemijo. Pri teh bolnikih je potrebno skrbno spremljanje krvne slike in koagulacijskih parametrov.

Endokrini sistem in presnova
Zdravilo morate uporabljati previdno pri bolnikih:
- s presnovno acidozo: dajanje ogljikovih hidratov ni priporočljivo v prisotnosti mlečne acidoze; potrebne so redne klinične in laboratorijske preiskave,
- s sladkorno boleznijo: spremljajte ravni glukoze, glukozurijo, ketonurijo in po potrebi prilagodite odmerjanje insulina,
- s hiperlipidemijo zaradi prisotnosti lipidov v emulziji za infundiranje; potrebne so redne klinične in laboratorijske preiskave,
- z boleznimi presnove aminokislin.

Hepatobiliarni trakt

Znano je, da se pri nekaterih bolnikih s parenteralno prehrano pojavijo motnje hepatobiliarnega trakta vključno s holestazo, jetrno steatozo, fibrozo in cirozo, ki lahko povzročijo odpoved jeter kot tudi holecistitis in holelitiozo. Izvor motenj hepatobiliarnega trakta ima lahko več vzrokov in ti se lahko razlikujejo med bolniki. Z namenom ugotavljanja vzrokov in dejavnikov teh motenj kot tudi možnih terapevtskih in profilaktičnih posegov mora bolnike z nenormalnimi laboratorijskimi izvidi ali drugimi znaki motenj hepatobiliarnega trakta zgodaj obravnavati zdravnik seznanjen s področjem jetrnih bolezni.

Redno preverjajte koncentracije trigliceridov v serumu in sposobnost telesa za odstranjevanje lipidov.

Med infundiranjem koncentracije trigliceridov v serumu ne smejo preseči 3 mmol/l.

Ob sumu na nenormalno presnovo lipidov je priporočljivo, da vsak dan določite koncentracije trigliceridov v serumu 5 do 6 ur po zadnjem odmerku lipidov. Pri odraslih bolnikih se morajo trigliceridi odstraniti iz seruma v manj kot 6 urah po prekinitvi infundiranja lipidne emulzije. Naslednjo infuzijo začnite šele, ko se koncentracije trigliceridov v serumu vrnejo na izhodiščne vrednosti.

Pri podobnih zdravilih so poročali o sindromu preobremenitve z maščobami. Zmanjšana ali omejena sposobnost presnavljanja lipidov, ki jih bolnik prejme s prekomernim odmerjanjem zdravila PERIOLIMEL N4E lahko povzroči sindrom preobremenitve z maščobami. Znaki in simptomi tega sindroma se lahko pojavijo tudi, če se zdravilo uporabi po navodilih (glejte tudi poglavje 4.8).

V primeru hiperglikemije je treba spremeniti hitrost infundiranja zdravila PERIOLIMEL N4E in/ali dati insulin.

Če uporabite periferne vene, se lahko pojavi tromboflebitis. Mesto vstavitve katetra morate pregledovati vsak dan, da boste čimprej ugotovili morebitne lokalne znake tromboflebitisa.

V primeru dodajanja zdravila Periolimel N4E morate pred uporabo določiti končno osmolarnost mešanice. Pripravljeno mešanico morate infundirati skozi centralni ali periferni venski kateter, odvisno od njene končne osmolarnosti. Če je končna mešanica, ki jo boste uporabili, hipertonična, lahko pri dajanju v periferno veno povzroči draženje vene.

Čeprav so v zdravilu naravno prisotni elementi v sledovih in vitamini, njihove količine ne zadostujejo potrebam telesa. . Elementi v sledovih in vitamini morajo biti dodani v zadostnih količinah, da so individualne potrebe bolnika zadoščene in da preprečimo pojav njihovega pomanjkanja. Glejte navodilo za izvedbo dodatkov temu zdravilu.

Pri dajanju zdravila PERIOLIMEL N4E bolnikom s povečano osmolarnostjo, insuficienco nadledvične žleze, srčnim popuščanjem ali motnjami delovanja pljuč je potrebna previdnost.

Pri podhranjenih bolnikih lahko uvedba parenteralne prehrane vodi v premik tekočine, kar povzroči pljučni edem in srčno popuščanje ter znižanje serumskih koncentracij kalija, fosforja, magnezija ali vodotopnih vitaminov. Do teh sprememb pride v 24 do 48 urah; zaradi tega je priporočljivo previdno in počasno uvajanje parenteralne prehrane ter natančno spremljanje z ustreznimi prilagoditvami količine danih tekočin, elektrolitov, elementov v sledeh in vitaminov.

Vreč ne povezujte v zaporedje, da ne bi prišlo do plinske embolije zaradi prisotnosti rezidualnega zraka v prvi vreči.

Da preprečite tveganje, ki je povezano s prehitrim infundiranjem, je priporočljivo, da uporabite neprekinjeno in nadzorovano infundiranje.

Zdravilo PERIOLIMEL N4E uporabljajte previdno pri bolnikih, ki so nagnjeni k zadrževanju elektrolitov.

Intravensko infuzijo aminokislin spremlja povečano izločanje elementov v sledovih v urin, zlasti bakra in cinka. To je treba upoštevati pri odmerjanju elementov v sledeh, zlasti pri dolgotrajni uporabi intravenske prehrane.

Motnje laboratorijskih testov

Lipidi v tej emulziji lahko motijo rezultate nekaterih laboratorijskih testov (glejte poglavje 4.5).

Posebni varnostni ukrepi pri otrocih

Pri dajanju zdravila PERIOLIMEL N4E otrokom, ki so starejši od 2 let, je nujna uporaba vreče z volumnom, ki ustreza dnevnemu odmerku zdravila.

Zdravilo PERIOLIMEL N4E ni primerno za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let, ker:
- je vnos glukoze premajhen, kar povzroči nizko razmerje med glukozo in lipidi,
- je aminokislinski profil neprimeren zaradi odsotnosti cisteina,
- je vsebnost kalcija premajhna,
- volumni vreč niso primerni.

Največja hitrost infundiranja je 4,3 ml/kg/h pri otrocih, starih od 2 do 11 let in 3,2 ml/kg/h pri otocih starih od 12 do 18 let.

Vedno morate dodajati vitamine in elemente v sledeh. Uporabiti morate pediatrične formulacije.

Uporaba pri starejših

Odmerek za starejše bolnike je potrebno določiti previdno zaradi večje pogostosti zmanjšanega delovanja jeter, ledvic ali srca ter sočasnih bolezni ali sočasne terapije z zdravili.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zdravila PERIOLIMEL N4E ne smete dajati sočasno s krvjo skozi isto infuzijsko cevko zaradi nevarnosti psevdoaglutinacije.

Lipidi v tej emulziji lahko povzročijo napačne izvide določenih laboratorijskih preiskav (npr. za bilirubin, laktat-dehidrogenazo, nasičenost s kisikom, vrednost hemoglobina v krvi), če vzorec krvi odvzamete, preden se lipidi odstranijo (običajno se odstranijo v 5 do 6 urah po prejemu zdravila).

Če ceftriakson v isti liniji za intravensko dajanje mešate z raztopinami, ki vsebujejo kalcij, lahko pride do obarjanja kalcijeve soli ceftriaksona. Ceftriaksona ne smete mešati ali dajati sočasno z intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij, vključno z zdravilom PERIOLIMEL N4E, skozi isto intravensko linijo (npr. prek priključka v obliki črke Y). Vendar pa ceftriakson in raztopine, ki vsebujejo kalcij, lahko dajete zaporedno enega za drugim, če intravenske linije med infuzijami temeljito sperete z združljivo tekočino (glejte poglavji 4.4 in 6.2).

Zdravilo PERIOLIMEL N4E vsebuje vitamin K, ki je naravno prisoten v lipidnih emulzijah. Priporočeni odmerki zdravila PERIOLIMEL N4E privedejo do dodajanja majhnih količin vitamina K, za katere se ne pričakuje, da bi vplivali na učinke derivatov kumarina.

Ker zdravilo PERIOLIMEL N4E vsebuje kalij, morate biti posebej previdni pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, ki varčujejo s kalijem (npr. amilorid, spironolakton, triamteren), zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), antagoniste angiotenzina II ali imunosupresiva takrolimus ali ciklosporin zaradi nevarnosti hiperkaliemije.

Nekatera zdravila, kot je insulin, lahko vplivajo na lipazni sistem telesa. Kljub temu ima ta interakcija omejeno klinično pomembnost.

Heparin v kliničnih odmerkih povzroči prehodno sproščanje lipoproteinske lipaze v krvni obtok. To lahko na začetku povzroči povečano lipolizo v plazmi, ki ji sledi prehodno zmanjšanje očistka trigliceridov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni kliničnih podatkov o uporabi zdravila PERIOLIMEL N4E pri nosečnicah. Na živalih študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja niso bile opravljene (glejte poglavje 5.3). Ob upoštevanju uporabe in indikacij zdravila se lahko zdravilo uporablja , če je potrebno. Zdravilo PERIOLIMEL N4E se daje nosečnicam samo po skrbnem premisleku.

Dojenje

Ni zadostnih podatkov o izločanju komponent / metabolitov zdravila PERIOLIMEL N4E v materinem mleku. Parenteralna prehrana je lahko med dojenjem potrebna. Zdravilo PERIOLIMEL N4E je treba dati le doječim materam po skrbnem premisleku.

Plodnost

Na voljo ni ustreznih podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Možni neželeni učinki so lahko posledica neprimerne uporabe (na primer: preveliko odmerjanje, prevelika hitrost infundiranja) (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Na začetku infundiranja naj vsak od naslednjih nenormalnih znakov (potenje, povišana telesna temperatura, drgetanje, glavobol, kožni izpuščaji, dispneja) vodi do takojšnje prekinitve infundiranja.

V randomizirani, dvojno slepi, aktivno kontrolirani študiji učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila OLIMEL N9-840 so poročali o neželenih učinkih navedenih v spodnji tabeli. Vključili in zdravili so 28 bolnikov z različnimi zdravstvenimi stanji (tj. po kirurškem posegu, huda podhranjenost, nezadosten ali kontraindiciran enteralni vnos). Bolniki v skupini, ki je prejemala zdravilo OLIMEL, so 5 dni prejemali odmerke do 40 ml/kg/dan.

Podatki, zbrani v kliničnih preskušanjih in z izkušnjami v obdobju trženja, kažejo naslednje neželene učinke, povezane z zdravilom PERIOLIMEL N4E.

Organski sistemi	**Izraz poMedDRA**	**Pogostnost[a]**
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije vključno z znojenjem, vročino, mrazenjem, glavobolom, kožnim izpuščajem (eritematozni, papularni, pustularni, makularni, generalizirani izpuščaj), srbenje, vročinski obliv, dispneja	neznana[b]

Srčne bolezni	tahikardija	pogosti[a]
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetithipertrigliceridemija	pogosti[a] pogosti[a]
Bolezni prebavil	trebušne bolečine driska navzea bruhanje	pogosti[a] pogosti[a] pogosti[a] neznana[b]
Žilne bolezni	hipertenzija	pogosti[a]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	ekstravazacija, ki lahko na mestu infundiranja povzroči bolečine, draženje, otekanje oz. edem, eritem ali občutek toplote, kožno nekrozo, nastanek mehurjev/veziklov, vnetje, zatrdlino, napetost kože	neznana[b]

a: pogostnost je opredeljena s pojmi: zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1.000 do <1/100); redki (≥1/10.000 do <1/1.000); zelo redki (<1/10.000); in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).
b: Neželeni učinki, o katerih so poročali v času trženja zdravila PERIOLIMEL N4E.

Naslednje neželene učinke so opisali v drugih virih v povezavi s podobnimi zdravili za parenteralno prehrano. Pogostnost teh dogodkov ni znana:

- Bolezni krvi in limfatičnega sistema: trombocitopenija;
- Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: holestaza, hepatomegalija, zlatenica;
- Bolezni imunskega sistema: preobčutljivost;
- Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih: bolezni jeter povezane s parenteralno prehrano (glejte poglavje 4.4);
- Preiskave: zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost transaminaz, zvišan bilirubin v krvi, zvišane vrednosti jetrnih encimov:
- Bolezni sečil: azotemija;
- Žilne bolezni: pljučne vaskularne oborine (pljučna vaskularna embolija in dihalna stiska) (glejte poglavje 4.4).

<u>Sindrom preobremenitve z maščobami (zelo redki)</u>

Pri podobnih zdravilih so poročali o sindromu preobremenitve z maščobami.. Do njega lahko pride zaradi neustreznega infundiranja (npr. preveliko odmerjanje in/ali višja hitrost infundiranja od priporočene, glejte poglavje 4.9). Znaki in simptomi tega sidroma se lahko pojavijo tudi na začetku dajanja, če se zdravilo uporabi po navodilih. Zmanjšana ali omejena sposobnost

presnavljanja lipidov, ki jih bolnik prejme z zdravilom PERIOLIMEL N4E, lahko skupaj s podaljšanim očistkom iz plazme vodi do nastanka sindroma preobremenitve z maščobami. Ta sindrom je povezan z nenadnim poslabšanjem bolnikovega kliničnega stanja. Zanj so značilni izvidi, kot so zvišana telesna temperatura, anemija, levkopenija, trombocitopenija, motnje strjevanja krvi, hiperlipidemija, maščobna infiltracija jeter (hepatomegalija), poslabševanje delovanja jeter in znaki s strani osrednjega živčevja (npr. koma). Ta sindrom je ponavadi reverzibilen po prenehanju infundiranja lipidne emulzije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru nepravilne uporabe (preveliko odmerjanje in/ali če je hitrost infundiranja večja od priporočene) se lahko pojavijo znaki hipervolemije in acidoze.

Prevelika hitrost infundiranja ali uporaba neprimerno velikega volumna zdravila lahko povzroči navzeo, bruhanje, mrzlico, glavobol, vročinske oblive, hiperhidrozo in porušitev ravnovesja elektrolitov. Če do tega pride, je treba infundiranje nemudoma prekiniti.

Če je hitrost infundiranja glukoze večja od očistka, se lahko pojavijo hiperglikemija, glukozurija in hiperosmolarni sindrom.

Zmanjšana ali omejena sposobnost presnavljanja lipidov lahko povzroči sindrom preobremenitve z maščobami, katerega posledice so običajno reverzibilne po prekinitvi infundiranja lipidne emulzije (glejte tudi poglavje 4.8).

V določenih resnih primerih bodo morda potrebne hemodializa, hemofiltracija ali hemodiafiltracija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Raztopine za parenteralno prehrano/kombinacije
Oznaka ATC: B05 BA10.

Vsebnost dušika (L-aminokisline) in energije (glukoza in trigliceridi) v zdravilu PERIOLIMEL N4E omogoča ohranjanje zadostnega ravnovesja dušika in energije.

Ta formulacija vsebuje tudi elektrolite.
Lipidna emulzija v zdravilu PERIOLIMEL N4E je kombinacija rafiniranega olivnega olja in rafiniranega sojinega olja (v razmerju 80:20) z naslednjo približno porazdelitvijo maščobnih kislin:
- 15 % nasičenih maščobnih kislin (SFA)
- 65 % mononenasičenih maščobnih kislin (MUFA)
- 20 % polinenasičenih maščobnih kislin (PUFA)

Razmerje med fosfolipidi in trigliceridi je 0,06.

Olivno olje vsebuje pomembne količine alfa-tokoferola, ki skupaj z zmernim vnosom PUFA prispeva k izboljšanju stanja glede vitamina E in zmanjša peroksidacijo lipidov.
Raztopina aminokislin vsebuje 17 L-aminokislin (vključno z 8 esencialnimi aminokislinami), ki so potrebne za sintezo beljakovin.

Aminokisline so tudi vir energije. Pri njihovi oksidaciji se dušik izloča v obliki sečnine.

Aminokislinski profil je naslednji:
- esencialne aminokisline/skupne aminokisline: 44,8 %
- esencialne aminokisline (g)/skupni dušik (g): 2,8 %
- razvejane aminokisline/skupne aminokisline: 18,3 %

Vir ogljikovih hidratov je glukoza.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sestavine zdravila PERIOLIMEL N4E (aminokisline, elektroliti, glukoza, lipidi) se porazdelijo, presnovijo in odstranijo na enak način, kot če bi jih uporabili posamezno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih študij zdravila PERIOLIMEL N4E niso izvedli.

V predkliničnih študijah toksičnosti lipidne emulzije, ki jo vsebuje zdravilo PERIOLIMEL N4E, so ugotovili spremembe, ki so običajne pri velikem vnosu lipidne emulzije: zamaščena jetra, trombocitopenija in zvišane ravni holesterola.

V predkliničnih z raztopinami raztopin aminokislin in glukoze, ki sta v zdravilu PERIOLIMEL N4E, vendar z drugačno kakovostno sestavo in koncentracijami, niso ugotovili nobene specifične toksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prekat z lipidno emulzijo:
prečiščeni jajčni fosfolipidi
glicerol
natrijev oleat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

Prekat z raztopino aminokislin in elektrolitov:
koncentrirana ocetna kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

Prekat z raztopino glukoze in kalcija:
klorovodikova kislina za (uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Komponentam v vreči ali pripravljeni emulziji smete dodati druga zdravila ali snovi šele po preverjanju njihove združljivosti in stabilnosti nastalega pripravka (zlasti stabilnosti lipidne emulzije).

Do inkompatibilnosti lahko pride npr. zaradi čezmerne kislosti (nizek pH) ali neustrezne vsebnosti dvovalentnih kationov (Ca^{2+} in Mg^{2+}), kar lahko destabilizira lipidno emulzijo.
Kakor pri uporabi vseh mešanic za parenteralno prehrano je treba tudi pri tej upoštevati razmerje kalcija in fosfata. Čezmerno dodajanje kalcija in fosfata, še posebej v obliki mineralnih soli, lahko vodi do nastanka oborine kalcijevega fosfata.

Zdravilo PERIOLIMEL N4E vsebuje kalcijeve ione, ki predstavljajo dodatno tveganje strjevanja krvi ali krvnih sestavin, ki kot antikoagulans oz. konzervans vsebujejo citrat.
Ceftriaksona zaradi nevarnosti obarjanja kalcijeve soli ceftriaksona ne smete mešati ali dajati sočasno z intravenskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij, vključno z zdravilom PERIOLIMEL N4E, skozi isto intravensko linijo (npr. prek priključka v obliki črke Y) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Zaradi tveganja za obarjanje se zdravila PERIOLIMEL N4E ne sme dajati po isti infuzijski liniji kot ampicilin ali fosfenitoin ali mešati z njima.

Preverite združljivost z raztopinami, ki jih dajete sočasno skozi isti infuzijski set, kateter ali kanilo.

Zdravila ne infundirajte pred, sočasno ali po dajanju krvi skozi isti infuzijski pripomoček, ker obstaja nevarnost psevdoaglutinacije.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti, če je zunanji ovoj nepoškodovan

Po pripravi:

Priporočljivo je, da zdravilo uporabite nemudoma po odprtju začasnih zapor med tremi prekati. Vendar pa je bila za pripravljeno emulzijo stabilnost dokazana za 7 dni (pri temperaturi med 2 °C in 8 °C), čemur je sledilo 48 h pri temperaturi do 25 °C.

Po primešanju dodatkov (elektrolitov, elementov v sledeh in vitaminov; glejte poglavje 6.6):

Za specifične dodatke je bila stabilnost med uporabo dokazana za 7 dni (pri temperaturi med 2 °C in 8 °C), čemur je sledilo 48 h pri temperaturi do 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo s primešanimi dodatki nemudoma uporabiti. Če se ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja in pogoje po mešanju in pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno to ne sme trajati več kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če se dodatki primešajo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.
Shranjujte v zaščitnem ovoju.

Za pogoje shranjevanja pripravljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Triprekatna vreča je večplastna vreča iz umetne mase. Notranja (stična) plast vreče je izdelana iz mešanice poliolefinskih kopolimerov, ki je združljiva z raztopino aminokislin, raztopinami glukoze in lipidnimi emulzijami. Druge plasti so izdelane iz polietilenvinilacetata (EVA) in kopoliestra.

Prekat z raztopino glukoze ima mesto za injiciranje, ki se uporabi za dajanje dodatkov.

Prekat z raztopino aminokislin ima mesto za dajanje zdravila, kamor se vstavi konica infuzijskega seta.

Vreča je pakirana v zunanji, za kisik neprepustni ovoj z vrečico absorbenta kisika.

Velikosti pakiranj:
Vreča s 1000 ml: 1 škatla s 6 vrečami; 1 škatla s 5 vrečami
Vreča s 1500 ml: 1 škatla s 4 vrečami; 1 škatla s 5 vrečami
Vreča z 2000 ml: 1 škatla s 4 vrečami; 1 škatla s 5 vrečami
Vreča z 2500 ml: 1 škatla z 2 vrečama
1 vreča s 1000 ml, 1500 ml, 2000 ml in 2500 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Odpiranje

Odstranite zaščitni zunanji ovoj.

Zavrzite vrečko z absorbentom kisika.

Preverite celovitost vreče in začasnih zapor. Zdravilo uporabite le, če je vreča nepoškodovana, če so začasne zapore nepoškodovane (t.j. če ni prišlo do mešanja vsebine treh prekatov), če sta raztopini aminokislin in glukoze bistri, brezbarvni ali rahlo rumeni in praktično brez vidnih delcev ter če je lipidna emulzija homogena mlečna tekočina.

Mešanje raztopin in emulzije

Preden predrete začasne zapore, morate zdravilo segreti na sobno temperaturo.

Zvijte vrečo, začnite na vrhu vreče (pri obešalniku). Začasne zapore na strani poleg dovodov bodo izginile. Vrečo zvijajte, dokler se zapore ne odprejo do približno polovice dolžine.

Vsebino zmešajte, tako da vrečo obrnete vsaj 3-krat.

Po pripravi je mešanica homogena emulzija mlečnega videza.

Dodatki

Volumen vreče omogoča dodajanje vitaminov, elektrolitov in elementov v sledeh.

Vse dodatke (vključno z vitamini) lahko dodajate v pripravljeno mešanico (po predrtju začasnih zapor in zmešanju vsebine treh prekatov).

Vitamine lahko dodajate v glukozni prekat tudi pred pripravo mešanice (pred predrtjem začasnih zapor in pred zmešanjem treh prekatov).

Pri dodajanju raztopinam, ki vsebujejo elektrolite, je treba upoštevati količine elektrolitov, ki so že v vreči.

Dodajanje mora opraviti usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih.

Zdravilu PERIOLIMEL N4E lahko dodate elektrolite skladno s spodnjo preglednico:

na 1000 ml			
	zdravilo vsebuje	**največji dodatek**	**največja skupna vsebnost**
natrij	21 mmol	129 mmol	150 mmol
kalij	16 mmol	134 mmol	150 mmol
magnezij	2,2 mmol	3.4 mmol	5.6 mmol
kalcij	2,0 mmol	3,0 (1.5[a]) mmol	5,0 (3,5[a]) mmol
anorganski fosfat	0 mmol	8,0 mmol	8,0 mmol
organski fosfat	8,5 mmol[b]	15,0 mmol	23,5 mmol[b]

[a] vrednost ustreza dodatku anorganskega fosfata
[b] vključno s fosfatom iz lipidne emulzije

Elementi v sledeh in vitamini
Stabilnost je bila dokazana s komercialno dostopnimi pripravki vitaminov in elementov v sledovih (ki so vsebovali do 1 mg železa).

Podatki o združljivosti z drugimi dodatki so na voljo na zahtevo.

V primeru dajanja dodatkov morate pred dajanjem v periferno veno določiti končno osmolarnost zmesi.

Dajanje dodatka:
- Pazite na aseptične pogoje dela.
- Pripravite mesto za injiciranje na vreči.
- Prebodite mesto za injiciranje in vbrizgajte dodatke z iglo ali s pripomočkom za pripravo.
- Zmešajte vsebino vreče in dodatke.

Priprava infuzije

Pazite na aseptične pogoje dela.
Vrečo obesite.
Odstranite plastični ščitnik z odprtine za uporabo zdravila.
Konico infuzijskega seta odločno potisnite v odprtino za uporabo zdravila.

Uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Zdravilo lahko uporabite le po predrtju začasnih zapor med tremi prekati in po zmešanju vsebine teh prekatov.

Končna emulzija ne sme kazati znakov ločevanja faz.

Ko vrečo odprete, morate vsebino nemudoma uporabiti. Odprte vreče ne smete nikoli shraniti za kasnejše infundiranje. Delno porabljenih vreč ne smete ponovno priključiti.

Vreč ne povezujte v zaporedje, da ne bi prišlo do plinske embolije zaradi navzočnosti zraka v primarni vreči.

Zavrzite neuporabljeno zdravilo ali odpadni material in vse uporabljene pripomočke.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01165/016-019, 030-031, 037

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09.02.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 16.05.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.01.2026