

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SMOFlipid 200 mg/ml emulzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1000 ml emulzije za infundiranje vsebuje:

rafinirano sojino olje	60,0 g
nasičeni srednjeveržni trigliceridi	60,0 g
rafinirano olivno olje	50,0 g
ribje olje, bogato z omega-3-kislinami	30,0 g
skupna energija:	8,4 MJ/l (= 2.000 kcal/l)
pH:	približno 8
osmolalnost:	približno 380 mosm/kg

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1000 ml emulzije vsebuje do 5 mmol natrija (v obliki natrijevega hidroksida in natrijevega oleata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Emulzija za infundiranje.
Bela, homogena emulzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Oskrba bolnikov z energijo, esencialnimi maščobnimi kislinami in omega-3 maščobnimi kislinami kot del parenteralne prehrane, kadar peroralna ali enteralna prehrana ni mogoča, ni zadostna ali je kontraindicirana.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje in hitrost infundiranja je treba izbrati glede na bolnikovo sposobnost za izločanje infundiranih maščob; glejte poglavje 4.4.

Odrasli

Standardni odmerek je od 1,0 do 2,0 g maščob/kg telesne mase (t. m.)/dan, kar ustreza od 5 do 10 ml/kg t. m./dan.

Priporočena hitrost infundiranja je 0,125 g maščob/kg t. m./uro, kar ustreza 0,63 ml zdravila Smoflipid/kg t. m./uro; hitrost ne sme preseči 0,15 g maščob/kg t. m./uro, kar ustreza 0,75 ml zdravila Smoflipid/kg t. m./uro.

Pediatrična populacija

Novorojenčki in dojenčki

Začetni odmerek mora biti od 0,5 do 1,0 g maščob/kg t. m./dan. Temu sledi postopno povečevanje od 0,5 do 1,0 g maščob/kg t. m./dan do največ 3,0 g maščob/kg t. m./dan.

Priporočljivo je, da ne prekoračite dnevnega odmerka 3 g maščob/kg t. m./dan (kar ustreza 15 ml zdravila Smoflipid/kg t. m./dan).

Hitrost infundiranja ne sme preseči 0,125 g maščob/kg t. m./uro.

Nedonošenčkom in novorojenčkom z nizko porodno maso je treba zdravilo Smoflipid infundirati kontinuirano približno 24 ur.

Otroci

Priporočljivo je, da ne prekoračite dnevnega odmerka 3 g maščob/kg t. m./dan (kar ustreza 15 ml zdravila Smoflipid/kg t. m./dan).

Dnevni odmerek je treba prvi teden uporabe povečevati postopoma.

Hitrost infundiranja ne sme preseči 0,15 g maščob/kg t. m./uro.

Način uporabe

Intravensko infundiranje v periferno ali centralno veno.

Ob uporabi pri novorojenčkih in otrocih, mlajših od 2 let, je treba raztopino (v vrečah in kompletih za dajanje zdravila) do zaključka dajanja zaščititi pred izpostavljenostjo svetlobi (glejte poglavja 4.4., 6.3 in 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na ribje, jajčne, sojine ali arašidove beljakovine ali katero koli zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda hiperlipidemija.
- Huda insuficienca jeter.
- Hude motnje koagulacije krvi.
- Huda ledvična insuficienca brez dostopa do hemofiltracije ali dialize.
- Akutni šok.
- Splošne kontraindikacije za infuzijsko zdravljenje: akutni pljučni edem, hiperhidracija, dekompenzirano srčno popuščanje.
- Nestabilna stanja (npr. huda posttravmatska stanja, nekompenziran diabetes mellitus, akutni miokardni infarkt, možganska kap, embolija, metabolična acidoza in huda sepsa in hipotonična dehidracija).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmožnost izločanja maščob se od posameznika do posameznika razlikuje in jo je zato treba nadzorovati v skladu z uveljavljeno klinično prakso. Za nadzor se ponavadi uporablja merjenje koncentracije trigliceridov. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z izrazitim tveganjem za hiperlipidemijo (npr. bolnikih z velikim odmerjanjem lipidov, hudo sepsa in dojenčkih z izredno nizko porodno maso). Koncentracija trigliceridov v serumu med infundiranjem na splošno ne sme preseči 3 mmol/l. Če koncentracija trigliceridov v serumu ali plazmi med infuzijo ali po njej preseže 3 mmol/l, pride v poštev zmanjšanje odmerjanja ali prenehanje uporabe lipidne emulzije. Preveliko odmerjanje lahko povzroči sindrom preobremenitve z maščobami, glejte poglavje 4.8.

To zdravilo vsebuje sojino olje, ribje olje in jajčne fosfolipide, ki lahko v redkih primerih povzročijo alergijske reakcije. Opazili so navzkrižno alergijsko reakcijo med sojo in arašidi.

Zdravilo Smoflipid je treba uporabljati previdno v primerih okvarjene presnove maščob, ki se lahko pojavi pri bolnikih z ledvično odpovedjo, diabetesom mellitusom, pankreatitisom, okvarjenim delovanjem jeter, hipotiroidizmom in sepsa.

Kliničnih podatkov o uporabi pri bolnikih z diabetesom mellitusom ali ledvično odpovedjo je malo.

Dajanje srednjeveržnih maščobnih kislin samih lahko povzroči metabolično acidozo. To tveganje je v veliki meri odpravljeno, če so hkrati infundirane dolgoverižne maščobne kisline, ki jih vsebuje zdravilo Smoflipid. Sočasno dajanje ogljikovih hidratov še dodatno zmanjša to tveganje. Zato je priporočljivo hkrati infundirati ogljikove hidrate ali raztopino aminokislin, ki vsebuje ogljikove hidrate. Redno je treba preverjati laboratorijske vrednosti, ki se običajno uporabljajo pri spremljanju intravenske prehrane. Mednje spadajo koncentracija glukoze v krvi, jetrni funkcijski testi, acido-bazna presnova, ravnovesje tekočin, celotna krvna slika in elektroliti.

Ob kakršnem koli znaku ali simptomu anafilaktične reakcije (npr. povišana telesna temperatura, drgetanje, izpuščaj ali dispneja) je treba infundiranje takoj prekiniti.

Zdravilo Smoflipid je treba previdno uporabljati pri novorojenčkih in pri nedonošenčkih s hiperbilirubinemijo in v primerih pljučne hipertenzije. Pri novorojenčkih, še posebej pri nedonošenčkih, ki dolgoročno dobivajo parenteralno prehrano, je treba kontrolirati število trombocitov v krvi, teste jetrne funkcije in trigliceride v serumu.

Izpostavljenost raztopin za intravensko parenteralno prehrano svetlobi, zlasti po mešanju z elementi v sledih in/ali vitamini, ima lahko zaradi nastajanja peroksidov in drugih razgradnih produktov škodljive učinke na klinični izid pri novorojenčkih. Ob uporabi pri novorojenčkih in otrocih, mlajših od 2 let, je treba zdravilo Smoflipid do zaključka dajanja zaščititi pred svetlobo okolice (glejte poglavja 4.2., 6.3. in 6.6).

Visoka koncentracija lipidov v plazmi lahko ovira nekatere laboratorijske preiskave krvi, npr. določitev hemoglobina.

Zdravilo Smoflipid vsebuje do 5 mmol natrija na 1000 ml. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilu Smoflipid se praviloma ne sme dodajati drugih zdravil ali snovi, če ni znano, da so z njim kompatibilne (glejte poglavji 6.2 in 6.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih odmerkih uporabljeni heparin prehodno poveča sproščanje lipoproteinske lipaze v krvni obtok. Uvodoma je lahko posledica tega povečana lipoliza v plazmi, ki ji sledi prehodno zmanjšanje očistka trigliceridov.

Sojino olje naravno vsebuje vitamin K₁. Vendar je vsebnost v zdravilu Smoflipid tako majhna, da ni pričakovati pomembnega vpliva na proces koagulacije pri bolnikih, ki dobivajo kumarinske derivate.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Podatkov o izpostavljenosti nosečnic ali doječih žensk zdravilu Smoflipid ni na voljo. Raziskav o reprodukcijski toksičnosti pri živalih niso opravili. Lahko se zgodi, da postane parenteralna prehrana potrebna med nosečnostjo in dojenjem. Pri nosečnicah in doječih ženskah se sme zdravilo Smoflipid uporabiti le po natančnem premisleku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, opaženi med dajanjem maščobnih emulzij:

	<i>pogosti</i> ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	<i>občasni</i> ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	<i>redki</i> ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	<i>zelo redki</i> ($< 1/10.000$)
<i>Žilne bolezni</i>			hipotenzija, hipertenzija	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>			dispneja	
<i>Bolezni prebavil</i>		pomanjkanje apetita, navzea, bruhanje		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				priapizem
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	rahlo povišanje telesne temperature	mrzlica	preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije, izpuščaj na koži, urtikarija, zardevanje, glavobol), občutek vročine ali mraza, bledica, cianoza, bolečina v vratu, hrbtu, kosteh, prsih in ledjih	

Če se pojavijo ti neželeni učinki ali če se koncentracija trigliceridov med infundiranjem zviša nad 3 mmol/l, je treba infuzijo zdravila Smoflipid ustaviti ali jo, če je to potrebno, nadaljevati z manjšim odmerkom.

Zdravilo Smoflipid mora biti vedno del popolnega parenteralnega prehranskega zdravljenja, vključno z aminokislinami in glukozo. Navzea, bruhanje in hiperglikemija so simptomi bolezni, zaradi katerih je indicirana parenteralna prehrana, včasih pa se pojavijo tudi v povezavi s parenteralno prehrano.

Priporočljivo je spremljati koncentracijo trigliceridov in glukoze v krvi, da bi preprečili zvišanje koncentracij, ki je lahko škodljivo.

Sindrom preobremenitve z maščobami

Okrnjena zmožnost za eliminacijo trigliceridov lahko privede do "sindroma preobremenitve z maščobami", ki ga lahko povzroči preveliko odmerjanje. Bolnike je treba opazovati glede možnih znakov presnovne preobremenitve. Vzrok je lahko genetski (individualno različna presnova) ali pa je presnova maščob prizadeta zaradi trenutne ali prejšnjih bolezni. Ta sindrom se lahko pojavi tudi med hudo hipertrigliceridemijo, celo ob priporočeni hitrosti infundiranja, ali če se bolnikovo klinično stanje nenadoma spremeni, npr. pri okvari delovanja ledvic ali okužbi. Za sindrom preobremenitve z maščobami so značilne hiperlipidemija, povišana telesna temperatura, maščobna infiltracija, hepatomegalija (z ikterusom ali brez njega), splenomegalija, anemija, levkopenija, trombocitopenija, koagulacijske motnje, hemoliza in retikulocitoza, nenormalni izvidi testov jetrne funkcije in koma. Če se infundiranje maščobne emulzije prekine, so simptomi ponavadi reverzibilni.

Če se pojavijo znaki sindroma preobremenitve z maščobami, je treba infundiranje zdravila Smoflipid prekiniti.

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

Preveliko odmerjanje, ki vodi v sindrom preobremenitve z maščobami, se lahko pojavi zaradi prehitrega infundiranja, ali pa kronično ob priporočeni hitrosti infundiranja, če se spremeni bolnikovo klinično stanje, npr. pri okvari delovanja ledvic ali okužbi.

Preveliko odmerjanje lahko povzroči neželene učinke (glejte poglavje 4.8). V takšnih primerih je treba infuzijo lipidov ustaviti ali jo, če je to potrebno, nadaljevati z manjšim odmerkom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: raztopine za parenteralno prehrano, maščobne emulzije
Oznaka ATC: B05BA02

Maščobna emulzija je po velikosti delcev in bioloških lastnostih podobna endogenim hilomikronom. Sestavine zdravila Smoflipid – sojino olje, nasičeni srednjeveržni trigliceridi, olivno olje in ribje olje – imajo z izjemo vsebnosti energije svoje lastne farmakodinamične lastnosti.

Sojino olje vsebuje veliko esencialnih maščobnih kislin. Največ (približno 55–60 %) je linolne kisline, omega-6 maščobne kisline. Alfa-linolenska kislina, omega-3 maščobna kislina, predstavlja okrog 8 %. Ta del zdravila Smoflipid zagotavlja potrebno količino esencialnih maščobnih kislin.

Srednjeveržne maščobne kisline hitro oksidirajo in telesu dajejo takoj razpoložljivo energijo.

Olivno olje zagotavlja energijo predvsem z mononenasičenimi maščobnimi kislinami, ki so mnogo manj nagnjene k peroksidaciji kot ustrezna količina polinenasičenih maščobnih kislin.

Za ribje olje je značilna velika vsebnost eikozapentaenojske (EPK) in dokozaheksaenojske (DHK) kisline. DHK je pomembna strukturna sestavina celičnih membran, EPK pa je predhodnica eikozanoidov, kakršni so prostaglandini, tromboksani in levkotrieni.

Vitamin E ščiti nenasičene maščobne kisline pred lipidno peroksidacijo.

Opravljeni sta bili dve študiji zagotavljanja parenteralne prehrane v domačem okolju pri bolnikih, potrebnih dolgotrajne prehranske podpore. Primarni cilj obeh študij je bil dokazati varnost. V eni od študij, opravljeni pri pediatričnih bolnikih, je bil sekundarni cilj učinkovitost. Ta študija je bila stratificirana po starostnih skupinah (od 1 meseca do < 2 let ter od 2 do 11 let). Obe študiji sta pokazali, da ima zdravilo Smoflipid enake varnostne značilnosti kot primerjalno zdravilo (Intralipid 20 %). Učinkovitost so v pediatrični študiji merili s povečanjem telesne mase, telesno višino,

indeksom telesne mase, prealbuminom in profili retinol vezočega proteina in maščobnih kislin. Po 4 tednih zdravljenja se skupini nista razlikovali po nobenem parametru razen profilu maščobnih kislin. Profil maščobnih kislin je pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Smoflipid, pokazal porast omega-3 maščobnih kislin v plazemskih lipoproteinih in eritrocitnih fosfolipidih ter torej odraža sestavo infundirane emulzije lipidov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Očistek posameznih trigliceridov je različno hiter, vendar se zdravilo Smoflipid kot mešanica izloča hitreje od dolgoveriznih trigliceridov (DVT) z manjšo koncentracijo trigliceridov med infundiranjem. Olivno olje ima najpočasnejši očistek od vseh sestavin (nekoliko počasnejšega od DVT), srednjeverizni trigliceridi (SVT) pa imajo najhitrejšega. Ribje olje ima v mešanici z DVT enak očistek kot DVT sami.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na osnovi raziskav toksičnosti po enkratnih in ponavljajočih se odmerkih in raziskav genotoksičnosti z emulzijo zdravila Smoflipid v predkliničnih raziskavah niso ugotovili drugih učinkov od tistih, ki so pričakovani po velikih odmerkih lipidov. V raziskavi lokalnega prenašanja pri kuncih so po intraarterijski, paravenski ali subkutani aplikaciji opazili rahlo, prehodno vnetje. Po intramuskularni aplikaciji so pri nekaterih živalih ugotovili zmerno prehodno vnetje in nekrozo tkiva.

V testu na budrah (maksimizacijski test) je ribje olje povzročilo zmerno senzibilizacijo kože. Sistemski test antigenosti ni pokazal, da bi imelo ribje olje anafilaktičen potencial.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol
jajčni lecitin
vseracemni- α -tokoferol
voda za injekcije
natrijev hidroksid za uravnavanje pH
natrijev oleat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je emulzijo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Ob uporabi pri novorojenčkih in otrocih, mlajših od 2 let, je treba raztopino (v vrečah in kompletih za dajanje zdravila) do zaključka dajanja zaščititi pred izpostavljenostjo svetlobi (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Shranjevanje po mešanju

Če se zdravilu Smoflipid primešajo dodatki, je treba mešanico z mikrobiološkega stališča uporabiti takoj. Če mešanica ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bilo dodajanje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenice

Brezbarvno steklo tipa II z zamaškom iz butilne gume.

Infuzijska vreča

Vsebnik sestavlja notranja vreča (primarna ovojna) in zunanji ovoj. Med notranjo vrečo in zunanjim ovojem sta adsorbens kisika in indikator nepoškodovanosti (Oxalert™).

- Notranja vreča je izdelana iz večplastnega polimernega filma, Biofine.
- Film notranje vreče Biofine je iz poli(propilen/etilen) kopolimera in termoplastičnih elastomerov (SEBS in SIS). Infuzijski nastavek in nastavek za dodatke sta izdelana iz polipropilena in termoplastičnega elastomera (SEBS) in opremljena s sintetičnim zamaškom iz poliiizoprena.
- Zunanji pregradni ovoj proti kisiku je iz polietilenovega tereftalata in poliolefinovega ali polietilenovega tereftalata, poliolefina in etilen-vinil alkoholnega kopolimera (EVOH).
- Adsorbens kisika je iz železovega praška v polimerni vreči.
- Indikator nepoškodovanosti je za kisik občutljiva raztopina v polimerni vreči.

Zunanji ovoj, adsorbens kisika in indikator nepoškodovanosti je treba po odprtju zunanjega ovoja zavreči. Indikator nepoškodovanosti (Oxalert™) v primeru poškodbe zunanjega ovoja reagira s prostim kisikom, zaradi česar ni več prozoren, ampak počrni.

Velikosti pakiranja:

<u>steklenica</u>	<u>plastična vreča</u>
100 ml	100 ml
10 x 100 ml	10 x 100 ml, 20 x 100 ml
250 ml	250 ml
10 x 250 ml	10 x 250 ml
500 ml	500 ml
10 x 500 ml	12 x 500 ml
	1000 ml
	6 x 1000 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Uporabite le, če je emulzija homogena.

Ob uporabi pri novorojenčkih in otrocih, mlajših od 2 let, zdravilo do zaključka dajanja zaščitite pred izpostavljenostjo svetlobi. Izpostavljenost zdravila Smoflipid svetlobi okolice, zlasti po mešanju z

elementi v sledeh in/ali vitamini, povzroči nastanek peroksidov in drugih razgradnih produktov. To je mogoče zmanjšati z zaščito pred izpostavljenostjo svetlobi (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 6.3).

Infuzijska vreča: Pred odstranitvijo zunanjega ovoja je treba pregledati indikator nepoškodovanosti (Oxalert). Če je indikator črn, je kisik prodril skozi zunanji ovoj in izdelek je treba zavreči. Pred uporabo emulzijo preglejte glede ločevanja faz. Poskrbite, da v končni emulziji za infundiranje ni nobenega znaka ločevanja faz.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno emulzijo zavržite.

Dodatki

Zdravilo Smoflipid je dovoljeno aseptično primešati raztopine aminokislin, glukoze in elektrolitov za pripravo mešanic "vse v enem" za popolno parenteralno prehrano (PPP).

Podatki o kompatibilnosti za različne dodatke in časi shranjevanja različnih mešanic so na voljo pri imetniku dovoljenja za promet.

Dodatki morajo biti dodani aseptično.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

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

H/05/01433/001-003, 007-009, 013-021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 5. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 11. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 7. 2021