

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Oliclinomel N7-1000E,

8,28 g/L + 4,60 g/L + 4,12 g/L + 1,92 g/L + 2,40 g/L + 2,92 g/L + 2,32 g/L + 1,60 g/L + 2,24 g/L + 2,72 g/L + 2,00 g/L + 1,68 g/L + 0,72 g/L + 0,16 g/L + 2,32 g/L + 2,45 g/L + 2,14 g/L + 1,79 g/L + 0,45 g/L + 160 g/L + 0,30 g/L + 40 g/L, emulzija za infuziju

INN: alanin, arginin, glicin, histidin, izoleucin, leucin, lizin, metionin, fenilalanin, prolin, serin, treonin, triptofan, tirozin, valin, natrijum-acetat, natrijum-glicerofosfat, kalijum-hlorid, magnezijum-hlorid, glukoza, kalcijum-hlorid, sojino ulje i maslinovo ulje, mešavina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovaj lek se nalazi u trodelnoj kesi.

Lek je dostupan u sledećim zapreminama-volumenima:

Odeljak	1000 mL	2000 mL
emulzija lipida	200 mL	400 mL
rastvor aminokiselina	400 mL	800 mL
rastvor glukoze	400 mL	800 mL

Sastav trodelne kese u 1000 mL:

Aktivna supstanca	Odeljak sa 20% emulzije lipida (odgovara 20 g/100 mL) (200 mL)	Odeljak sa 10% rastvorom aminokiselina (odgovara 10 g/100 mL) (400 mL)	Odeljak sa 40% rastvorom glukoze (odgovara 40 g/100 mL) (400 mL)
mešavina prečišćenog maslinovog i prečišćenog sojinog ulja*	40,00 g		
alanin		8,28 g	
arginin		4,60 g	
glicin		4,12 g	
histidin		1,92 g	
izoleucin		2,40 g	
leucin		2,92 g	
lizin (u obliku lizin-hidrohlorida)		2,32 g (2,90 g)	
metionin		1,60 g	
fenilalanin		2,24 g	
prolin		2,72 g	
serin		2,00 g	
treonin		1,68 g	
triptofan		0,72 g	

tirozin		0,16 g	
valin		2,32 g	
natrijum-acetat, trihidrat		2,45 g	
natrijum-glicerofosfat, pentahidrat		2,14 g	
kalijum-hlorid		1,79 g	
magnezijum-hlorid, heksahidrat		0,45 g	
glukoza (u obliku glukoza, monohidrata)			160,00 g (176,00 g)
kalcijum-hlorid, dihidrat			0,30 g

* Smeša prečišćenog maslinovog ulja (otprilike 80%) i prečišćenog sojinog ulja (otprilike 20%).

Posle mešanja sadržaja tri dela kese, dobijena trojna mešavina svake kese ima sledeći sastav:

Po kesi	1000 mL	2000 mL
azot (g)	6,6	13,2
aminokiseline (g)	40	80
glukoza (g)	160	320
lipidi (g)	40	80
ukupne kalorije (kcal)	1200	2400
neproteinske kalorije (kcal)	1040	2080
kalorije glukoze (kcal)	640	1280
kalorije lipida (kcal)	400	800
odnos neproteinskih kalorija i azota (kcal/g N)	158	158
natrijum (mmol)	32	64
kalijum (mmol)	24	48
magnezijum (mmol)	2,2	4,4
kalcijum (mmol)	2	4
fosfati (mmol)**	10	20
acetati (mmol)	57	114
hloridi (mmol)	48	96
pH	6	6
osmolarnost (mOsm/L)	1450	1450

** Uključujući fosfate iz lipidne emulzije.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: fosfolipidi jajeta za injekcije.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Posle rekonstitucije, emulzija za infuziju.

Izgled pre rekonstitucije:

Emulzija lipida je homogena tečnost mlečnog izgleda.

Rastvori aminokiselina i glukoze su bistri i bezbojni ili slabo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Parenteralna ishrana odraslih i dece starije od 2 godine kada oralna ili enteralna ishrana nije moguća, ili je nedovoljna ili je kontraindikovana.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje leka Oliclinomel N7-1000E zavisi od potrošnje energije i kliničkog stanja pacijenta, telesne mase i sposobnosti pacijenta da metaboliše sastojke infuzije Oliclinomel N7-1000E, kao i od dodatne energije ili proteina dobijenih oralnim/enteralnim putem, i veličinu kese treba odabrati u odnosu na ove faktore. Primena se može produžiti onoliko dugo koliko to zahteva kliničko stanje pacijenta.

Maksimalna dnevna doza

Maksimalna dnevna doza ne sme da se prekorači kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata. Zbog nepromenljivog sastava višekomorne kese, možda neće biti moguće da se istovremeno zadovolje sve nutritivne potrebe pacijenata. Mogu postojati klinička stanja pacijenata koja zahtevaju količine hranljivih materija koje su različite od onih koje su prisutne u kesi.

Doziranje kod odraslih

Potrebe

Prosečne potrebe organizma za azotom su od 0,16 do 0,35 g/kg/dan (oko 1 do 2 g aminokiselina/kg/dan). Energetske potrebe variraju zavisno od uzrasta pacijenta, stanja uhranjenosti i stepena katabolizma. U proseku su između 20 i 40 kcal/kg/dan.

Maksimalna dnevna doza

Maksimalna dnevna doza leka Oliclinomel N7-1000E je definisana energetsom komponentom. Maksimalna dnevna doza iznosi 33 mL/kg telesne mase (ekvivalentno 1,32 g aminokiselina, 5,28 g glukoze, 1,32 g lipida, 1,06 mmol natrijuma i 0,79 mmol kalijuma po kg). Na primer 2310 mL ove emulzije za infuziju potrebno je za pacijenta telesne mase 70 kg.

Doziranje kod adolescenata i dece starije od 2 godine

Nisu sprovedene kliničke studije u pedijatrijskoj populaciji.

Doziranje

Doziranje se bazira na unosu tečnosti i dnevnim potrebama za azotom. Ovi unosi moraju biti prilagođeni stepenu hidriranosti deteta.

Dnevne potrebe organizma za tečnošću, azotom i energijom neprestano se smanjuju sa godinama.

Smernice za maksimalnu preporučenu brzinu infuzije po satu i zapreminu po danu za pedijatrijske pacijente su:

OLICLINOMEL N7-1000E:

Maksimalna dnevna doza

Sastojak:	2 do 11 godina		12 do 18 godina	
	Preporučena maksimalna dnevna doza ^a	OLICLINOMEL N7-1000E maksimalna dnevna doza ^b	Preporučena maksimalna dnevna doza ^a	OLICLINOMEL N7-1000E maksimalna dnevna doza ^c
Tečnost (mL/kg/d)	60 – 120	45	50 – 80	36
Aminokiseline (g/kg/d)	1 – 2 (do 2.5)	1.8	1 – 2	1.4
Glukoza (g/kg/d)	1.4 - 8.6	7.2	0.7 - 5.8	5.8
Masti (g/kg/d)	0.5 – 3	1.8	0.5 – 2 (do 3)	1.4
Ukupna energija (kcal/kg/d)	30-75	54.0	20-55	43.2
Natrijum (mmol/kg/dan)	1-3	1.4	1-3	1.2
Kalijum (mmol/kg/dan)	1-3	1.1	1-3	0.9

a: Preporučene vrednosti ESPGHAN/ESPEN/ESPR smernica iz 2018. godine.

b: Koncentracija magnezijuma je ograničavajući faktor za maksimalnu dnevnu dozu u starosnoj grupi od 2 do 11 godina.

c: Koncentracija glukoze je ograničavajući faktor za maksimalnu dnevnu dozu u starosnoj grupi od 12 do 18 godina.

Maksimalna brzina infuzije po satu

	2 do 11 godina		12 do 18 godina	
	Preporučena maksimalna brzina po satu ^a	OLICLINOMEL N7-1000E maksimalna brzina po satu ^b	Preporučena maksimalna brzina po satu ^a	OLICLINOMEL N7-1000E maksimalna brzina po satu ^b
Tečnost (mL/kg/h)	Nije primenljivo	2.2	Nije primenljivo	1.5
Aminokiseline (g/kg/h)	0.20	0.09	0.12	0.06
Glukoza (g/kg/h)	0.36	0.35	0.24	0.24
Lipidi (g/kg/h)	0.13	0.09	0.13	0.06

a: Preporučene vrednosti ESPGHAN/ESPEN/ESPR smernica iz 2018. godine.

b: Koncentracija glukoze je ograničavajući faktor za maksimalnu brzinu infuzije u obe starosne grupe.

Način i dužina primene

Samo za jednokratnu primenu.

Nakon otvaranja kese, sadržaj treba odmah primeniti i ne čuvati ga za sledeću infuziju.

Izgled nakon rekonstituisanja: homogena tečnost mlečnog izgleda.

Za uputstva o pripremi i rukovanju emulzijom za infuziju, videti odeljak 6.6.

Lek Oliclinomel N7-1000E se primenjuje intravenski, isključivo kroz centralnu venu (zbog velike osmolarnosti).

Preporučeno trajanje infuzije za parenteralnu ishranu je između 12 i 24 sata.

Brzinu primene infuzije treba prilagoditi dozi koja se primenjuje, karakteristikama finalne mešavine za infuziju, dnevnom unosu tečnosti i trajanju infuzije (videti odeljak 4.4).

Uobičajeno je da se brzina infuzije postupno povećava tokom prvog sata.

Maksimalna brzina infuzije kod odraslih

Po pravilu, ne treba da bude veća od 1,5 mL/kg/sat, što odgovara 0,06 g aminokiselina, 0,24 g glukoze i 0,06 g lipida/kg telesne mase/sat.

Po pravilu, maksimalna brzina infuzije kod odraslih ne treba da bude veća od 0,10 g/kg/sat aminokiselina i/ili 0,25 g/kg/sat glukoze i/ili 0,15 g/kg/sat lipida, izuzev u posebnim slučajevima

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Oliclinomel N7-1000E je kontraindikovana u sledećim situacijama:

- kod nedonoščadi, odojčadi i dece mlađe od 2 godine jer su za njih neodgovarajući odnos kalorija-azota i snabdevanje energijom,
- poznata preosetljivost na jaja, proteine soje, kikirikija ili na kukuruz/proizvode na bazi kukuruza (videti odeljak 4.4) ili na bilo koju od aktivnih ili pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1,
- kongenitalne anomalije metabolizma aminokiselina,
- teška hiperlipidemija ili teški poremećaji metabolizma lipida koje karakteriše hipertrigliceridemija,
- teška hiperglikemija,
- patološki povećane koncentracije natrijuma, kalijuma, magnezijuma, kalcijuma i/ili fosfora u plazmi.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ne primenjivati perifernim venskim putem.

Prebrza primena totalne parenteralne ishrane (engl. *total parenteral nutrition*, TPN), uključujući i Oliclinomel N7-1000E može da dovede do ozbiljnih i fatalnih posledica.

Infuzija se mora momentalno prekinuti ako se zapaze bilo koji znaci ili simptomi alergijske reakcije (npr. preznajavanje, groznica, jeza, glavobolja, osip na koži, teškoće pri disanju ili bronhospazam). Ovaj lek sadrži ulje soje i fosfatide jaja. Proteini jaja i soje mogu da izazovu reakcije preosetljivosti. Zabeležene su unakrsne alergijske reakcije između proteina soje i kikirikija.

Lek Oliclinomel N7-1000E sadrži glukozu poreklom iz kukuruza, što može da uzrokuje reakcije preosetljivosti kod pacijenata alergičnih na kukuruz odnosno proizvode na bazi kukuruza (videti odeljak 4.3).

Neophodno je specifično kliničko praćenje pacijenata na početku intravenske infuzije.

Teški poremećaji balansa vode i elektrolita, teška hipervolemija i teški metabolički poremećaji moraju se korigovati pre početka primene infuzije.

Ceftriakson se ne sme mešati ili primenjivati istovremeno sa bilo kojim drugim intravenskim rastvorima koji sadrže kalcijum, čak i preko različitih infuzionih linija ili mesta primene infuzije. Ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum mogu da se primenjuju jedan za drugim ako se koriste različite infuzione linije na različitim mestima primene ili ako se zameni ili temeljno ispere infuzionu liniju fiziološkim rastvorom kako bi se izbeglo stvaranje precipitata. Kod pacijenata čije stanje zahteva kontinuiranu parenteralnu ishranu rastvorima koji sadrže kalcijum, treba razmotriti mogućnost primene odgovarajuće antibakterijske terapije sa smanjenim rizikom od stvaranja precipitata. Ako je primena ceftriaksona neophodna kod pacijenata čije stanje zahteva i kontinuiranu parenteralnu ishranu, rastvor i ceftriakson mogu se primeniti istovremeno, ali preko različitih infuzionih linija i na različitim mestima primene. Takođe, infuzija rastvora za parenteralnu ishranu može se zaustaviti za vreme infuzije ceftriaksona, ali poštujući savet da se linija temeljno ispere pre i posle primene (videti odeljke 4.5 i 6.2).

Prijavljeni su plućno-vaskularni precipitati koji uzrokuju emboliju pluća i respiratorni distres kod pacijenata koji primaju parenteralnu ishranu. U nekim slučajevima, došlo je do fatalnog ishoda.

Prekomerno dodavanje kalcijuma i fosfata povećava rizik od formiranja precipitata kalcijum-fosfata (videti odeljak 6.2).

Prijavljena je i sumnja na stvaranja precipitata u krvotoku.

Pored pregleda rastvora, infuzioni set i kateter takođe treba periodično proveravati na prisustvo precipitata. Ako se pojave znaci respiratornog distresa, infuziju treba prekinuti i obaviti medicinski pregled.

Nemojte dodavati druge lekove ili supstance u komponente odeljaka ili rekonstituisanu emulziju bez potvrde o njihovoj kompatibilnosti i stabilnosti dobijenog preparata (naročito stabilnost lipidne emulzije). Formiranje taloga ili destabilizacija emulzije lipida može dovesti do vaskularnih okluzija (videti odeljke 6.2 i 6.6).

Infekcije na mestu vaskularnog pristupa i sepsa mogu se javiti kao komplikacija kod pacijenata na parenteralnoj ishrani, posebno zbog lošeg održavanja katetera i imunosupresivnog efekta bolesti ili lekova. Pažljivo praćenje znakova, simptoma i rezultata laboratorijskih testova za groznicu/jezu, leukocitoza, tehničke komplikacije plasiranja, i hiperglikemija mogu da pomognu brzom otkrivanju infekcije. Pacijenti kojima je potrebna parenteralna ishrana imaju često predispozicije za infektivne komplikacije usled neuhranjenosti i/ili osnovne bolesti. Pojava septičnih komplikacija može biti smanjena ako se primenjuju aseptične tehnike plasiranja i održavanja katetera, kao i aseptične tehnike u pripremi nutritivne formule.

Tokom primene, treba pratiti balans vode i elektrolita, osmolarnost seruma, trigliceride u serumu, acido-bazni status, glukozu u krvi i funkcionalne testove jetre i bubrega, koagulacione testove i krvnu sliku uključujući i trombocite.

Metaboličke komplikacije mogu se javiti ako hranljivi unos nije prilagođen potrebama pacijenta, ili metabolički kapacitet bilo kojih komponenti nije tačno ocenjen. Štetni metabolički efekti mogu nastati zbog primene neadekvatne ili preterane nutricije ili neodgovarajućeg sastava za potrebe određenog pacijenta.

Koncentracija triglicerida u serumu i sposobnost organizma da ukloni lipide mora se redovno proveravati.

Koncentracija triglicerida u serumu ne sme biti veća od 3 mmol/L tokom infuzije. Ove koncentracije treba odrediti tek posle kontinuiranog trajanja infuzije od minimalno 3 sata.

Ako se sumnja na poremećaj metabolizma lipida, preporučuje se svakodnevno merenje koncentracije triglicerida u serumu posle perioda od 5 do 6 sati bez njihove primene, tj. posle prestanka infuzije. Kod odraslih, serum mora biti bistar za manje od 6 sati posle prestanka infuzije koja sadrži lipidnu emulziju. Sledeća infuzija treba da se primeni samo onda kada se koncentracije triglicerida u serumu vrate na normalne vrednosti.

„Sindrom preopterećenja mastima” prijavljen je pri primeni leka Oliclinomel N7-1000E i sličnih lekova. Smanjena ili ograničena sposobnost da se uklone lipidi sadržani u leku Oliclinomel N7-1000E može da dovede do „sindroma preopterećenja mastima“, koji može da bude uzrokovan predoziranjem, međutim znaci i simptomi ovog sindroma mogu da se jave i kada se lek primenjuje u skladu sa uputstvom (videti takođe odeljak 4.8).

U slučaju hiperglikemije, mora se podesiti brzina infuzije leka Oliclinomel N7-1000E i/ili primeniti insulin.

Nakon dodavanja dodataka, treba proveriti osmolarnost konačne mešavine pre primene. Dobijenu mešavinu treba primeniti kroz centralni ili periferni venski put u zavisnosti od konačne osmolarnosti. Ako je konačna mešavina koja se primenjuje hipertonična, može da uzrokuje iritaciju vene ako se primenjuje u perifernu venu.

Iako postoji prirodni sadržaj oligoelemenata i vitamina u leku, ove koncentracije ne zadovoljavaju potrebe organizma i oni se dodaju kako bi se sprečio nedostatak u razvoju. Pogledajte uputstvo za primenu ovog leka (videti odeljak 6.6).

Potreban je oprez prilikom primene leka Oliclinomel N7-1000E kod pacijenata koji imaju povećanu osmolarnost u serumu, insuficijenciju nadbubrežne žlezde, insuficijenciju srca ili poremećaj funkcije pluća.

Ponovno prehranjivanje neuhranjenih pacijenata može dovesti do sindroma prehranjivanja koje karakteriše povećanje koncentracije intracelularnog kalijuma, fosfora i magnezijuma i pacijent postaje anaboličan. Može da se razvije nedostatak tiamina i zadržavanje tečnosti. Pažljivo praćenje i postepen porast unosa hranljivih materija može sprečiti komplikacije predoziranja. Ovaj sindrom je zabeležen sa sličnim proizvodima.

Nemojte povezivati serijski kese kako bi se izbegla mogućnost od pojave gasne embolije usled prisustva vazduha u prvoj kesi.

Insuficijencija jetre

Potreban je oprez pri primeni leka kod pacijenata sa insuficijencijom jetre zbog rizika od razvoja ili pogoršanja neuroloških oboljenja usled hiperamonijemije. Potrebno je redovno kliničko i laboratorijsko ispitivanje parametara funkcije jetre, glukoze u krvi, elektrolita i triglicerida.

Insuficijencija bubrega

Potreban je oprez pri primeni kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, naročito ako postoji hiperkalemija; rizik od nastanka ili pogoršanja metaboličke acidoze i hiperazotemije ukoliko se ne radi uklanjanje ekstrarenalnog otpada. Kod takvih pacijenata, neophodno je pažljivo praćenje količine tečnosti, triglicerida i elektrolitnog statusa.

Poremećaji krvi

Koristiti sa oprezom kod pacijenata koji imaju poremećaj koagulacije krvi i anemiju. Krvnu sliku i parametre koagulacije treba pažljivo pratiti.

Endokrinološki i metabolički poremećaji

Koristiti sa oprezom kod pacijenata sa:

- Metaboličkom acidozom. Ne preporučuje se primena ugljenih hidrata kada postoji laktička acidoza. Preporučuje se redovna klinička i laboratorijska kontrola.
- *Diabetes mellitus*-om: treba pratiti koncentracije glukoze, glikozuriju, ketonuriju i kada je moguće, treba prilagođavati doze insulina.
- Hiperlipidemijom zato što postoje lipidi u emulziji za infuziju. Neophodni su redovna klinička i laboratorijska kontrola.
- Poremećajem metabolizma aminokiselina.

Ekstravazacija

Mesto gde je plasiran kateter treba redovno pratiti kako bi se identifikovali znaci ekstravazacije. Ako dođe do ekstravazacije, primenu leka treba odmah zaustaviti, pri čemu treba zadržati na mestu plasirani kateter ili kanilu za potrebe trenutnog zbrinjavanja pacijenta. Ako je moguće, treba sprovesti aspiraciju kroz kateter/kanilu u cilju smanjenja količine tečnosti u tkivima pre uklanjanja katetera/kanile.

U zavisnosti od ekstravazacije leka (uključujući lek(ove) dodat(e) leku Oliclinomel N7-1000E, ako je potrebno) i faze/stepena bilo koje povrede, moraju se preduzeti odgovarajuće posebne mere. Opcije koje mogu biti uključene su: nefarmakološke, farmakološke i/ili hirurške intervencije. U slučaju pogoršanja na zahvaćenom mestu (kontinuirani bol, nekroza, ulceracije, sumnja na sindrom odeljka (engl. *compartment syndrome*)), treba odmah konsultovati hirurga.

Mesto ekstravazacije treba prati najmanje svakih 4 sata u toku prva 24 sata, a zatim jednom dnevno.

Infuzija se ne sme ponovo primeniti u istu centralnu venu.

Specijalne mere opreza kod dece

Kada se primenjuje kod dece starije od 2 godine, bitno je koristiti kesu čija zapremina odgovara dnevnoj dozi.

Postoji uvek potreba za dodatkom vitamina i oligoelemenata. Treba koristiti pedijatrijske formulacije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije interakcija.

Moguće je stvaranje precipitata ceftriakson-kalcijuma kada se ceftriakson pomeša sa rastvorima koji sadrže kalcijum u istoj infuzionoj liniji. Ceftriakson ne sme da se meša ili primenjuje istovremeno sa intravenskim rastvorima koji sadrže kalcijum, uključujući i Oliclinomel N7-1000E, kroz istu infuzionu liniju (npr. Y-mesto). Ipak, ceftriakson i rastvori koji sadrže kalcijum mogu se primeniti jedan za drugim ako se između uzastopne primene ovih infuzija infuzione linije temeljno isperu kompatibilnim rastvorom (videti odeljke 4.4 i 6.2).

Oliclinomel N7-1000E sadrži vitamin K, prirodno prisutan u emulziji lipida. Količina vitamina K u preporučenim dozama u leku Oliclinomel N7-1000E ne utiče na efekte derivata kumarina.

Ova emulzija za infuziju ne sme se primeniti istovremeno sa krvlju putem istog seta za infuziju jer postoji mogućnost nastanka pseudoaglutinacije.

Lipidi u ovoj emulziji mogu menjati, tj. uticati na rezultate nekih laboratorijskih testova (npr. bilirubin, laktatna dehidrogenaza, saturacija kiseonikom, hemoglobin u krvi) ako se uzorci krvi uzmu pre nego što se lipidi eliminišu (oni se generalno eliminišu posle perioda od 5 do 6 sati posle njihove primene).

Zbog prisustva kalijuma u leku Oliclinomel N7-1000E, potreban je oprez, posebno kod pacijenata koji u terapiji upotrebljavaju diuretike koji štede kalijum (npr. amilorid, spironolakton, triamteren), inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), antagoniste angiotenzin II receptora ili imunosupresive kao što su takrolimus ili ciklosporin, jer postoji rizik od nastanka hiperkalemije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Za sada, nema dovoljno relevantnih kliničkih podataka koji bi procenili podnošljivost sastojaka leka Oliclinomel N7-1000E kod žena koje su trudne ili doje.

U odsustvu podataka, lekar koji propisuje lek mora da proceni odnos koristi za majku i rizika za dete pre primene emulzije bilo tokom trudnoće, bilo kod žena koje doje svoju decu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Potencijalna neželjena dejstva mogu se javiti kao posledica nepravilne primene (npr. predoziranja, prevelika brzina davanja infuzije) (videti odeljke 4.4 i 4.9).

Na početku infuzije, svi neuobičajeni znaci ili simptomi alergijske reakcije (npr. prenožavanje, groznica, jeza, glavobolja, osip na koži, otežano disanje, bronhospazam) su razlog za momentalni prekid infuzije.

Lekovi Oliclinomel N4-550E, N7-1000E i N8-800 su primenjivani kod 286 pacijenata u četiri (4) kliničke studije.

U tri (3) studije je procenjena jednostavnost primene, bezbednost i nutritivna efikasnost leka.

Dve od tri studije su bile otvorene, nekomparativne studije kod pacijenata podvrgnutih gastrointestinalnim hirurškim zahvatima zbog kancera želuca. U ovim ispitivanjima, ukupno 36 pacijenata je primilo do 40 mL/kg/dan tokom 5 dana u studiji sa lekom Oliclinomel N4-550E (N=20) i do 36 mL/kg/dan tokom 5 dana u studiji sa lekom Oliclinomel N7-1000E (N=16).

Treća studija je bila randomizovana, dvostruko slepa, aktivno kontrolisana studija efikasnosti i bezbednosti, sprovedena sa Oliclinomel N8-800 u dozi do 40 mL/kg/dan tokom 5 dana kod 28 hospitalizovanih pacijenata sa različitim medicinskim stanjima koje su zahtevale parenteralnu ishranu (npr. postoperativna dijeta, teška pothranjenost, nedovoljan ili kontraindikovani enteralni unos), a koja su povezana sa srčanim, respiratornim, gastrointestinalnim, metaboličkim, infektivnim, bubrežnim, neoplastičnim i oboljenjima nervnog sistema.

Poslednja studija je bila randomizovano, otvoreno, aktivno kontrolisano ispitivanje radi procene bezbednosti i efikasnosti primene leka Oliclinomel N4-550E kod 226 pacijenata primljenih na hiruršku intervenciju. Od ovih pacijenata, 86,3% je podvrgnuto hirurškom zahvatu (većinom abdominalne operacije zbog gastrointestinalnih oboljenja). Planirano je da se terapijom tokom studije obezbedi 25 kcal/kg/dan tokom 5 do 14 dana.

Zbirni podaci iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva ukazuju na sledeća neželjena dejstva u vezi sa primenom leka Oliclinomel:

Klasa sistema organa (SOC)	Preporučeni MedDRA termini	Učestalost ^a
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti Bronhospazam (u sklopu alergijskih reakcija)	Povremeno ^b Nepoznato ^c
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Sindrom preopterećenja mastima	Nepoznato ^c
Poremećaji nervnog sistema	Tremor	Nepoznato ^c
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja Povraćanje Mučnina	Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Eritem ^d Hiperhidroza	Nepoznato ^c Nepoznato ^c
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u ekstremitetima Mišićni spazam	Nepoznato ^c Nepoznato ^c
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Edem/otok na mestu primene infuzije ^d Bol na mestu primene infuzije ^d Ekstravazacija na mestu infuzije Reakcija na mestu primene infuzije Groznica Vezikule na mestu primene infuzije ^d Osećaj slabosti Jeza Flebitis na mestu katetera ^d Lokalizovani edem ^d Periferni edem ^d Osećaj vrućine ^d Inflamacija Nekroza na mestu infuzije/čir ^d	Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c Nepoznato ^c

^a: Učestalost ispoljavanja: veoma često ($\geq 1/10$), čestao ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

^b: Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama, koje su se sprovodile na samo 286 pacijenata koji su primali Oliclinomel.

^c: Neželjene reakcije koje su prijavljene u toku postmarketinškog ispitivanja leka Oliclinomel.

^d: Neželjena dejstva koja mogu biti povezana sa ekstravazacijom.

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena i kod drugih sličnih lekova:

- Vaskularni poremećaji (učestalost nepoznata – ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka): Plućni vaskularni precipitati (embolija pluća i respiratorni distres) (videti odeljak 4.4).
- Poremećaji krvi i limfnog sistema (učestalost nepoznata – ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka): trombocitopenija.

- Hepatobilijarni poremećaji (učestalost nepoznata – ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka): holestaza, hepatomegalija, žutica.
- Poremećaji imunskog sistema (učestalost nepoznata – ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka): preosetljivost.
- Ispitivanja (učestalost nepoznata – ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka): povećanje koncentracije γ -glutamilttransferaze, povećanje koncentracije enzima jetre (uključujući povećanje aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, transaminaza), povećanje koncentracije triglicerida, povećanje koncentracije alkalne fosfataze i povećanje koncentracije bilirubina u krvi.
- Poremećaji bubrega i urinarnog sistema (učestalost nepoznata – ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka): azotemija.

Opis odabranih neželjenih reakcija

- Sindrom preopterećenja mastima

Sindrom preopterećenja mastima je prijavljen pri primeni leka Oliclinomel N7-1000E kao i drugih sličnih lekova. Ovo može biti izazvano neodgovarajućom primenom (npr. predoziranje i/ili brzina infuzije veća od preporučene), ali znaci i simptomi ovog sindroma mogu se javiti i na početku infuzije kada se lek primenjuje u skladu sa uputstvima. Smanjena ili ograničena sposobnost za uklanjanje lipida koji su sadržani u leku Oliclinomel N7-1000E, praćena produženim klirensom iz plazme, može dovesti do „sindroma preopterećenja mastima”.

Ovaj sindrom je povezan sa naglim pogoršanjem kliničkog stanja pacijenta i karakteriše ga sledeće: hiperlipidemija, groznica, masna infiltracija jetre (hepatomegalija), poremećaj funkcije jetre, anemija, leukopenija, trombocitopenija, poremećaji koagulacije i poremećaji CNS-a (npr. koma) i zahteva hospitalizaciju. Svi ovi simptomi su reverzibilni, tj. nestaju posle obustavljanja infuzije emulzije.

Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi trombocitopenije kod dece koja su primala infuziju lipida.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju nepravilne primene (predoziranja i/ili brzine davanja infuzije veće nego što je preporučeno) mogu se pojaviti znaci hipervolemije i acidoze.

Prebrza primena rastvora totalne parenteralne ishrane (TPN), uključujući i lek Oliclinomel N7-1000E može da dovede do ozbiljnih ili smrtonosnih posledica (videti odeljak 4.4).

Hiperglikemija, glikozurija, kao i hiperosmolarni sindrom mogu nastati posle prekomerne primene glukoze.

Prebrza infuzija ili primena prevelike zapremine može izazvati mučninu, povraćanje, jezu, bol u grudima, glavobolju, nepravilan rad srca ili tahikardiju, i disbalans elektrolita. U tim situacijama, infuziju treba odmah obustaviti.

Smanjena sposobnost za uklanjanje lipida može da dovede do „sindroma preopterećenja mastima”, čiji su simptomi reverzibilni, tj. nestaju posle prekida infuzije lipida (takođe videti odeljak 4.8).

U nekim teškim slučajevima, može biti neophodna primena hemodijalize, hemofiltracije ili hemodijafiltracije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Sredstva za zamenu krvi i perfuzioni rastvori; Rastvori za parenteralnu ishranu.

ATC šifra: B05BA10

Ovo je trojna smeša koja omogućava održavanje balansa azota/energije: azot je poreklom iz L aminokiselina, a energija iz glukoze i esencijalnih masnih kiselina. Dodatno, ova formulacija sadrži i elektrolite.

Rastvor aminokiselina sadrži 15 aminokiselina L serije (uključujući 8 esencijalnih aminokiselina), koje su nezamenjive u sintezi proteina.

Aminokiseline takođe predstavljaju izvor energije, a njihova oksidacija dovodi do izlučivanja azota u obliku uree.

Profil aminokiselina je sledeći:

- Esencijalne aminokiseline/ukupne aminokiseline: 40,5%
- Esencijalne aminokiseline (g)/ukupni azot: 2,5
- Aminokiseline razgranatog lanca/ukupne aminokiseline: 19%.

Izvor ugljenih hidrata je glukoza (160 g/L).

Emulzija lipida je smeša (asocijacija) prečišćenog maslinovog ulja i prečišćenog ulja soje (odnos 80/20), sa sledećom aproksimativnom distribucijom masnih kiselina:

- Zasićene masne kiseline: 15%
- Mononezasićene masne kiseline: 65%
- Polinezasićene esencijalne masne kiseline 20%.

Odnos fosfolipidi/trigliceridi je 0,06.

Umereni sadržaj esencijalnih masnih kiselina (EMK) popravljja status njihovih složenijih derivata dok istovremeno koriguje deficit EMK.

Maslinovo ulje sadrži značajnu količinu alfa-tokoferola koji, u kombinaciji sa umerenim unosom polinezasićenih masnih kiselina, doprinosi popravljanju statusa, tj. količine vitamina E i smanjuje lipidnu peroksidaciju.

5.2. Farmakokinetički podaci

Sastojci emulzije za infuziju (aminokiseline, elektroliti, glukoza, lipidi) distribuiraju se, metabolišu i eliminišu na isti način kao kad bi bili primenjeni samostalno.

Farmakokinetičke osobenosti intravenski primenjenih aminokiselina su uglavnom iste kao i aminokiselina posle njihove oralne primene. Aminokiseline iz proteina hrane, ipak, prvo prolaze portnom venom pre nego što dospeju u sistemsku cirkulaciju.

Stepen eliminacije emulzije lipida zavisi od veličine čestica. Male lipidne čestice izgleda da odlažu svoj klirens, dok podležu većoj lipolizi pod dejstvom lipoproteinske lipaze.

Veličina lipidnih čestica u emulziji leka Oliclinomel bliska je veličini hilomikrona i emulzija, prema tome, ima slični stepen eliminacije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu sprovedene pretkliničke studije sa lekom Oliclinomel N7-1000E.

Pretklinička ispitivanja sprovedena primenom rastvora aminokiselina i glukoze koji su u sastavu leka Oliclinomel u različitim kvalitativnim odnosima i koncentracijama nisu, ipak, ukazala na bilo koju specifičnu toksičnost.

U pretkliničkim studijama toksičnosti u kojima je ispitivana lipidna emulzija koja se nalazi u leku Oliclinomel, uočeni su isti poremećaji, koji su otkriveni posle unosa velikih količina lipidnih emulzija, npr: masna jetra, trombocitopenija i povećane koncentracije holesterola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lipidna emulzija:

- fosfolipidi jajeta za injekcije
- glicerol
- natrijum-oleat
- natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
- voda za injekcije

Rastvor aminokiselina:

- sirćetna kiselina, glacijalna(za podešavanje pH)
- voda za injekcije

Rastvor glukoze:

- hlorovodonična kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH)
- voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ne treba dodavati druge lekove ili supstance u jedan od tri odeljka kese ili u već pripremljenu (rekonstituisanu) emulziju, bez prethodne potvrde njihove kompatibilnosti i stabilnosti tako dobijenog preparata (pre svega, stabilnosti lipidne emulzije ili stvaranja precipitata) (videti odeljak 6.6).

Kao i kod bilo koje smeše za parenteralnu ishranu, odnosi kalcijuma i fosfata moraju da se razmotre. Prekomerno dodavanje kalcijuma i fosfata, posebno u obliku mineralnih soli, može dovesti do formiranja precipitata kalcijum-fosfata.

Inkompatibilnost može nastati u izuzetno kiseloj sredini (niska pH vrednost) ili pri neodgovarajućem sadržaju dvovalentnih katjona (Ca^{2+} i Mg^{2+}), koji mogu narušiti stabilnost lipidne emulzije.

Ceftriakson ne sme da se upotrebljava sa intravenskim rastvorima koji sadrže kalcijum, uključujući i Oliclinomel N7-1000E, kroz istu infuzionu liniju (Y-mesto), zbog rizika od stvaranja precipitata soli ceftriakson-kalcijum (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Kompatibilnost se mora proveriti sa rastvorom koji se istovremeno primenjuje pomoću istog seta za infuziju, katetera ili kanile.

Lek Oliclinomel N7-1000E se ne sme primeniti pomoću istog pribora pre, tokom ili posle primene krvi zbog opasnosti od nastanka pseudoaglutinacije.

Lek Oliclinomel N7-1000E sadrži jone kalcijuma što predstavlja dodatni rizik od stvaranja precipitata u krvi i/ili komponentama krvi sa dodatim citratom.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/rekonstitucije/razblaživanja:

Pripremljena (rekonstituisana) emulzija je stabilna najviše 7 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C, nakon čega se može čuvati još najviše 48 sati na temperaturi do 25 °C.

Nakon dodavanja suplemenata (elektroliti, organski fosfati, mikroelementi, vitamini; videti odeljak 6.6), mikstura je pre upotrebe hemijski i fizički stabilna 7 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C, nakon čega se može čuvati još najviše 48 sati na temperaturi do 25 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, emulziju za infuziju treba iskoristiti odmah nakon dodavanja dodataka. Ako se ne primeni odmah, čuvanje i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i čuvanje ne bi uobičajeno trebalo da bude duže od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim kad je dodavanje suplemenata bilo u kontrolisanim i proveravanim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne zamrzavati.

Čuvati u spoljašnjem omotaču.

Čuvati kesu u spoljašnjoj kartonskoj kutiji, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja/rekonstitucije/razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kesa sa tri odeljka-dela je plastična kesa koja ima više slojeva, spakovana u spoljašnji omotač koji štiti od kiseonika. Adsorber kiseonika može biti dodat ispod spoljašnjeg omotača. Plastična kesa ima više slojeva. Unutrašnji sloj kese sačinjen od smeše poliolefinskih kopolimera i kompatibilan je sa rastvorom aminokiselina, glukoze i emulzijom lipida. Ostali slojevi kese su sačinjeni od EVA (polietilen-vinilacetat) i kopoliestera.

Deo koji sadrži rastvor glukoze ima mesto za ubrizgavanje suplemenata.

Deo koji sadrži rastvor aminokiselina ima mesto za pripajanje infuzionog seta.

Posle otvaranja privremenih spojeva-pregrada, kapacitet kese je dovoljan za dodavanje vitamina, elektrolita i oligoelemenata.

Pakovanje:

- kutija sa 6 trokomornih kesa od 1000 mL (sadrži 400 mL 10% rastvora aminokiselina (što odgovara 10 g/100 mL) + 400 mL 40% rastvora glukoze (što odgovara 40 g/100 mL) + 200 mL 20% lipidne emulzije (što odgovara 20 g/100 mL))
- kutija sa 4 trokomorne kese od 2000 mL (sadrži 800 mL 10% rastvora aminokiselina (što odgovara 10 g/100 mL) + 800 mL 40% rastvora glukoze (što odgovara 40 g/100 mL) + 400 mL 20% lipidne emulzije (što odgovara 20 g/100 mL))

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

a. *Otvaranje*

- Ukloniti zaštitni spoljašnji omotač
- Ako postoji, odbaciti adsorber kiseonika, tj. njegovu kesicu posle uklanjanja spoljašnjeg omotača
- Potvrditi integritet kese i privremenih spojeva-pregrada
- Koristiti samo ako kesa nije oštećena, ako su privremeni spojevi intaktni (tj. nema mešanja sadržaja tri odeljka-dela kese) i ako su rastvori aminokiselina i glukoze bistri i bezbojni ili slabo žute boje, a emulzija lipida je homogena tečnost mlečnog izgleda

b. *Mešanje rastvora i emulzije*

- Osigurati da je lek na sobnoj temperaturi u momentu cepanja-otvaranja spojeva između delova kese

- Ručno presavijati kesu u nju samu, počevši od vrha kese (kraj ili deo kese gde se nalazi otvor za kačenje)
- Privremeni spojevi-pregrade će nestati od dela blizu ulaza (*inleta*)
- Nastaviti sa savijanjem kese sve dok se spojevi-pregrade ne otvore do polovine svoje dužine
- Pomešati kesu najmanje 3 puta obrtanjem.

c. Priprema infuzije

- Moraju postojati aseptični uslovi
- Okačiti kesu (na držač)
- Ukloniti plastični štitnik sa dela za primenu
- Čvrsto spojiti vrh infuzionog seta sa delom za primenu.

d. Dodaci

Kapacitet kese je dovoljan da omogući dodavanje npr. vitamina, elektrolita i oligoelemenata.

Bilo koji suplement (uključujući vitamine) može se dodati u rekonstituisanu miksturu (posle otvaranja privremenih spojeva-pregrada između delova kese i mešanja sadržaja sva tri dela kese).

Vitamini se takođe mogu dodati u deo kese koji sadrži rastvor glukoze pre rekonstituisanja miksture (pre otvaranja privremenih spojeva-pregrada i pre mešanja rastvora i emulzije).

Nakon dodavanja dodataka, treba proveriti osmolarnost konačne mešavine pre primene, naročito u perifernu venu.

U lek Oliclinomel N7-1000E mogu biti dodati:

- Elektroliti (za formulacije koje već sadrže elektrolite kao što je Oliclinomel N7-1000E, treba uzeti u obzir već prisutne elektrolite u kesi).
- Stabilnost (po litru dobijene miksture) pokazana je za sledeće elektrolite do ukupne količine od:
 - 150 mmola natrijuma
 - 150 mmola kalijuma
 - 5,6 mmola magnezijuma
 - 5 mmola kalcijuma
- Kada je u pitanju organski fosfat, stabilnost je pokazana za količinu do 15 mmola po kesi
- Oligoelementi i vitamini: Stabilnost je pokazana za dodavanje preporučenih dnevnih doza (koje sadrže do 1 mg gvožđa)
- Pedijatrijske formulacije se primenjuju kod dece

Dodavanje svih navedenih suplemenata, mora biti obavljeno pod aseptičnim uslovima.

Svi suplementi se dodaju u injekciono mesto korišćenjem igle za injekciju:

- Treba pripremiti injekciono mesto,
- Treba aplikovati injekciju i ubrizgati,
- Na kraju, treba izmešati sadržaj kese i suplemenata.

e. Primena

Za jednokratnu primenu.

Primeniti samo lek kod kojeg su privremeni spojevi-pregrade između delova kese uklonjeni, tj. pocepani, a sadržaj tri dela kese izmešan.

Uverite se da u krajnjoj emulziji za infuziju nije došlo do odvajanja faza.

Posle otvaranja kese, sadržaj se mora odmah iskoristiti, i ne sme se čuvati za narednu infuziju.

Ne sme se ponovo primeniti delimično iskorišćena kesa.

Nemojte povezivati serijski kese da bi se izbegla mogućnost pojave gasne embolije usled prisustva vazduha u prvoj kesi.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

DIACELL D.O.O. BEOGRAD
Ilije Garašanina 4, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Oliclinomel N7-1000E, 6 x 1000 mL: 000454922 2023

Oliclinomel N7-1000E, 4 x 2000 mL: 000454923 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 12.11.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.11.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2024.