

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lipoflex special, emulsja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po zmieszaniu zawartości komór gotowa do użycia emulsja do infuzji dożylną zawiera:

<i>z górnej komory (roztwór glukozy)</i>	w 1000 ml	w 625 ml	w 1250 ml	w 1875 ml
Glukoza jednowodna	158,4 g	99,00 g	198,0 g	297,0 g
co odpowiada glukozie	144,0 g	90,00 g	180,0 g	270,0 g
Sodu diwodorofosforan dwuwodny	2,496 g	1,560 g	3,120 g	4,680 g
Cynku octan dwuwodny	7,024 mg	4,390 mg	8,780 mg	13,17 mg

<i>ze środkowej komory (emulsja tłuszczowa)</i>	w 1000 ml	w 625 ml	w 1250 ml	w 1875 ml
Olej sojowy oczyszczony	20,00 g	12,50 g	25,00 g	37,50 g
Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha	20,00 g	12,50 g	25,00 g	37,50 g

<i>z dolnej komory (roztwór aminokwasów)</i>	w 1000 ml	w 625 ml	w 1250 ml	w 1875 ml
Izoleucyna	3,284 g	2,053 g	4,105 g	6,158 g
Leucyna	4,384 g	2,740 g	5,480 g	8,220 g
Lizyny chlorowodorek	3,980 g	2,488 g	4,975 g	7,463 g
co odpowiada lizynie	3,186 g	1,991 g	3,982 g	5,973 g
Metionina	2,736 g	1,710 g	3,420 g	5,130 g
Fenylalanina	4,916 g	3,073 g	6,145 g	9,218 g
Treonina	2,540 g	1,588 g	3,175 g	4,763 g
Tryptofan	0,800 g	0,500 g	1,000 g	1,500 g
Walina	3,604 g	2,253 g	4,505 g	6,758 g
Arginina	3,780 g	2,363 g	4,725 g	7,088 g
Histydyny chlorowodorek	2,368 g	1,480 g	2,960 g	4,440 g
jednowodny				
co odpowiada histydynie	1,753 g	1,095 g	2,191 g	3,286 g
Alanina	6,792 g	4,245 g	8,490 g	12,73 g
Kwas asparaginowy	2,100 g	1,313 g	2,625 g	3,938 g
Kwas glutaminowy	4,908 g	3,068 g	6,135 g	9,203 g
Glicyna	2,312 g	1,445 g	2,890 g	4,335 g
Prolina	4,760 g	2,975 g	5,950 g	8,925 g
Seryna	4,200 g	2,625 g	5,250 g	7,875 g
Sodu wodorotlenek	1,171 g	0,732 g	1,464 g	2,196 g
Sodu chlorek	0,378 g	0,237 g	0,473 g	0,710 g
Sodu octan trójwodny	0,250 g	0,157 g	0,313 g	0,470 g
Potasu octan	3,689 g	2,306 g	4,611 g	6,917 g
Magnezu octan czterowodny	0,910 g	0,569 g	1,137 g	1,706 g
Wapnia chlorek dwuwodny	0,623 g	0,390 g	0,779 g	1,169 g

Elektrolyty [mmol]	w 1000 ml	w 625 ml	w 1250 ml	w 1875 ml
Sód	53,6	33,5	67	100,5
Potas	37,6	23,5	47	70,5
Magnez	4,2	2,65	5,3	7,95
Wapń	4,2	2,65	5,3	7,95
Cynk	0,03	0,02	0,04	0,06
Chlorki	48	30	60	90
Octan	48	30	60	90
Fosforan	16	10	20	30

	w 1000 ml	w 625 ml	w 1250 ml	w 1875 ml
Zawartość aminokwasów [g]	56,0	35,0	70,1	105,1
Zawartość azotu [g]	8	5	10	15
Zawartość węglowodanów [g]	144	90	180	270
Zawartość tłuszczów [g]	40	25	50	75

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Emulsja do infuzji

Roztwory aminokwasów i glukozy: roztwory klarowne, bezbarwne lub o słomkowym zabarwieniu
Emulsja tłuszczowa: mlecznobiała emulsja typu olej w wodzie

	w 1000 ml	w 625 ml	w 1250 ml	w 1875 ml
Energia z tłuszczów [kJ (kcal)]	1590 (380)	995 (240)	1990 (475)	2985 (715)
Energia z węglowodanów [kJ (kcal)]	2415 (575)	1510 (360)	3015 (720)	4520 (1080)
Energia z aminokwasów [kJ (kcal)]	940 (225)	585 (140)	1170 (280)	1755 (420)
Energia niebiałkowa [kJ (kcal)]	4005 (955)	2505 (600)	5005 (1195)	7505 (1795)
Energia całkowita [kJ (kcal)]	4945 (1180)	3090 (740)	6175 (1475)	9260 (2215)

Osmolalność [mOsm/kg]	2115	2115	2115	2115
Osmolarność teoretyczna [mOsm/l]	1545	1545	1545	1545
pH	5,0 - 6,0	5,0 - 6,0	5,0 - 6,0	5,0 - 6,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dostarczenie energii, egzogennych kwasów tłuszczowych, aminokwasów, elektrolitów i płynów w warunkach żywienia pozajelitowego u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim katabolizmem, jeśli żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane.

Produkt leczniczy Lipoflex special jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej dwóch lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Zaleca się podawanie tego produktu leczniczego w sposób ciągły. Ewentualnym powikłaniom zapobiega stopniowe zwiększanie szybkości infuzji przez pierwsze 30 minut, aż do osiągnięcia pożądanej szybkości infuzji.

Dorośli

Maksymalna dawka dobową wynosi 35 ml na kg masy ciała, co odpowiada:

2,0 g aminokwasów	na kg masy ciała na dobę,
5,04 g glukozy	na kg masy ciała na dobę,
1,4 g tłuszczów	na kg masy ciała na dobę.

Maksymalna szybkość infuzji wynosi 1,7 ml na kg masy ciała na godzinę, co odpowiada:

0,1 g aminokwasów	na kg masy ciała na godzinę,
0,24 g glukozy	na kg masy ciała na godzinę,
0,07 g tłuszczów	na kg masy ciała na godzinę.

W przypadku pacjenta ważącego 70 kg odpowiada to maksymalnej szybkości infuzji wynoszącej 119 ml na godzinę. W takim wypadku ilość podanych substratów wynosi: 6,8 g aminokwasów na godzinę, 17,1 g glukozy na godzinę i 4,8 g tłuszczów na godzinę.

Dzieci i młodzież

Noworodki, niemowlęta i dzieci w wieku poniżej dwóch lat

Produkt leczniczy Lipoflex special jest przeciwwskazany do stosowania u noworodków, niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat, u których aminokwas cysteinę można uznać za warunkowo niezbędny (patrz punkt 4.3).

Dzieci w wieku od 2 do 18 lat

U dzieci i młodzieży nie przeprowadzono badań klinicznych.

Ten produkt leczniczy może zapewnić dzieciom i młodzieży jedynie podstawowe zaopatrzenie w składniki odżywcze i energię.

U dzieci i młodzieży, które mają być żywione pozajelitowo przez okres dłuższy niż 4 tygodnie, można w zależności od indywidualnych potrzeb rozważyć suplementację karnityną.

Dokładna dawka zależy od wydatku energetycznego pacjenta i zdolności metabolizowania substancji czynnych zawartych w tym produkcie leczniczym i dlatego należy ją dostosować indywidualnie w zależności od wieku, masy ciała, stanu klinicznego i choroby podstawowej.

Ze względu na indywidualne potrzeby dzieci i młodzieży, ten produkt leczniczy może nie pokrywać w wystarczającym stopniu całkowitego zapotrzebowania na energię, składniki odżywcze, elektrolity i płyny. W takich przypadkach należy dodatkowo dostarczać aminokwasy, węglowodany i (lub) tłuszcze, minerały i (lub) płyny, jeśli jest to właściwe.

Obliczając dawkę u dzieci i młodzieży, należy wziąć pod uwagę ich nawodnienie.

Należy dobrać odpowiednią wielkość worka.

Ponadto dzienne zapotrzebowanie na płyny, glukozę i energię zmniejsza się wraz z wiekiem.

W związku z tym uwzględnia się dwie grupy wiekowe, od 2 do 12 lat i od 12 do 18 lat.

Maksymalna dawka dobową

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dzieci i młodzieży dawka zależy nie tylko od wieku, ale także od fazy choroby (faza ostra, faza stabilizacji i faza rekonwalescencji) pacjenta z grupy dzieci i młodzieży.

W przypadku produktu leczniczego Lipoflex special w grupie wiekowej od 2 do 12 lat stężenie magnezu jest czynnikiem ograniczającym maksymalną dawkę dobową we wszystkich fazach choroby.

W przypadku pacjentów w wieku od 12 do 18 lat stężenie glukozy staje się czynnikiem ograniczającym w fazie ostrej i fazie stabilizacji, natomiast w fazie rekonwalescencji czynnikiem ograniczającym staje się stężenie magnezu.

Wynikające z powyższych ograniczeń maksymalne dawki dobowe podano w tabeli poniżej.

	od 2 do 12 lat				od 12 do 18 lat			
	Zalecana	Lipoflex special			Zalecana	Lipoflex special		
		Faza ostra	Faza stabilizacji	Faza rekonwalescencji		Faza ostra	Faza stabilizacji	Faza rekonwalescencji
Maksymalna dawka dobową [ml/kg/d]		24				9,5	20	24
		co odpowiada				co odpowiada		
Płyny [ml/kg/d]	60 – 100	24			50 - 70	9,5	20	24
Aminokwasy [g/kg/d]	1,0 – 2,0 (2,5)	1,34			1,0 - 2,0	0,53	1,12	1,34
Glukoza [g/kg/d]								
Faza ostra	1,4 – 3,6	3,46			0,7 – 1,4	1,37	-	-
Faza stabilizacji	2,2 – 5,8				1,4 – 2,9	-	2,88	-
Faza rekonwalescencji	4,3 – 8,6				2,9 – 4,3	-	-	3,46
Tłuszcze [g/kg/d]	≤ 3	0,96			≤ 3	0,38	0,8	0,96
Energia [kcal/kg/d]								
Faza ostra	30 – 45	28,3			20 – 30	11,2	-	-
Faza stabilizacji	40 – 60				25 – 40	-	23,6	-
Faza rekonwalescencji	55 – 75				30 – 55	-	-	28,3
Sód [mmol/kg/d]	1 – 3	1,29			1 – 3	0,51	1,07	1,29
Potas [mmol/kg/d]	1 – 3	0,9			1 – 3	0,36	0,75	0,90
Wapń [mmol/kg/d]	0,25 – 0,4	0,10			0,25 – 0,4	0,04	0,08	0,10
Magnez [mmol/kg/d]	0,1	0,10			0,1	0,04	0,08	0,10
Chlorki [mmol/kg/d]	2 – 4	1,15			2 – 4	0,46	0,96	1,15
Fosforan [mmol/kg/d]	0,2 – 0,7	0,38			0,2 – 0,7	0,15	0,32	0,38
Faza ostra = faza resuscytacji, gdy pacjent wymaga wsparcia ważnych dla życia narządów (sedacja, wentylacja mechaniczna, leki wazopresyjne, resuscytacja płynowa). Faza stabilizacji = stan pacjenta jest stabilny przy wsparciu czynności życiowych lub można go odstawić od tego wsparcia. Faza rekonwalescencji = pacjent w trakcie mobilizacji.								

U dzieci konieczne może być rozpoczęcie leczenia żywieniowego z zastosowaniem połowy dawki docelowej. Dawkę należy zwiększać stopniowo w oparciu o indywidualną czynność metaboliczną do osiągnięcia dawki maksymalnej.

Maksymalna szybkość infuzji

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dzieci i młodzieży maksymalna szybkość infuzji zależy nie tylko od wieku, ale także od fazy choroby (faza ostra, faza stabilizacji i faza rekonwalescencji) pacjenta z grupy dzieci i młodzieży.

W przypadku produktu leczniczego Lipoflex special szybkość infuzji glukozy jest czynnikiem ograniczającym dla obydwu grup wiekowych dzieci i młodzieży we wszystkich fazach choroby.

Wynikające z powyższych ograniczeń maksymalne szybkości infuzji na godzinę podano w tabeli poniżej.

	Grupa wiekowa dzieci i młodzieży							
	od 2 do 12 lat				od 12 do 18 lat			
	Zalecana	Lipoflex special			Zalecana	Lipoflex special		
		Faza ostra	Faza stabilizacji	Faza rekonwalescencji		Faza ostra	Faza stabilizacji	Faza rekonwalescencji
Maksymalna szybkość infuzji [ml/kg/h]		0,63	1,25	1,67		0,42	0,83	1,25
		co odpowiada				co odpowiada		
Aminokwasy [g/kg/h]	≤ 0,1	0,035	0,07	0,094	≤ 0,1	0,024	0,046	0,07
Glukoza [g/kg/h]								
Faza ostra	0,09	0,09	-	-	0,03 – 0,06	0,06	-	-
Faza stabilizacji	0,09 – 0,18	-	0,18	-	0,06 – 0,12	-	0,12	-
Faza rekonwalescencji	0,18 – 0,24	-	-	0,24	0,12 – 0,18	-	-	0,18
Tłuszcze [g/kg/h]	≤ 0,15	0,025	0,05	0,067	≤ 0,15	0,017	0,033	0,05

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek dawkę należy dostosować indywidualnie (patrz również punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia dla podanych wskazań jest nieograniczona. W trakcie podawania produktu leczniczego Lipoflex special konieczne jest dostarczanie odpowiedniej ilości pierwiastków śladowych i witamin.

Czas trwania infuzji pojedynczego worka

Zalecany czas trwania infuzji pojedynczego worka w ramach żywienia pozajelitowego wynosi 24 godziny.

Sposób podawania

Podanie dożylnie. Wyłącznie do infuzji do żyły centralnej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na białko jaj, orzeszków ziemnych lub soi, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów,
- ciężka hipertriglicerydemia (≥ 1000 mg/dl lub $11,4$ mmol/l),
- ciężka koagulopatia,
- hiperglikemia niereagująca na dawki insuliny do 6 jednostek insuliny na godzinę,
- kwasica,
- cholestaza wewnątrzwątrobową,
- ciężka niewydolność wątroby,
- ciężka niewydolność nerek bez terapii nerkozastępczej,
- zaostrzenie skazy krwotocznej,
- ostre zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zatorowość tłuszczowa.

Ze względu na jego skład, tego produktu leczniczego nie wolno stosować u noworodków, niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Ogólne przeciwwskazania do stosowania żywienia pozajelitowego obejmują:

- niestabilność układu krążenia z zagrożeniem życia (np. zapaść i wstrząs),
- ostra faza zawału mięśnia sercowego lub udaru,
- niestabilna czynność metaboliczna (np. ciężki zespół poagresyjny, śpiączka o nieznanym podłożu),
- niewystarczające zaopatrzenie komórek w tlen,
- zaburzenia równowagi płynowej i elektrolitowej,
- ostry obrzęk płuc,
- niewyrównana niewydolność serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność w przypadku podwyższonej osmolarności surowicy.

Przed podaniem infuzji należy wyrównać zaburzenia równowagi płynowej, elektrolitowej lub kwasowo-zasadowej.

Zbyt szybkie podanie infuzji może doprowadzić do przeładowania płynami z patologicznymi stężeniami elektrolitów w surowicy, przewodnieniem i obrzękiem płuc.

W przypadku wystąpienia wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji anafilaktycznej (takich jak gorączka, dreszcze, wysypka lub duszności) należy natychmiast przerwać infuzję.

Podczas infuzji tego produktu leczniczego należy monitorować stężenie triglicerydów w surowicy.

W zależności od czynności metabolicznej pacjenta od czasu do czasu może wystąpić hipertriglicerydemia. Zaleca się zmniejszenie szybkości infuzji, jeśli podczas podania tłuszczów stężenie triglicerydów w osoczu przekroczy $4,6$ mmol/l (400 mg/dl). Infuzję trzeba przerwać, jeśli stężenie triglicerydów w osoczu przekroczy $11,4$ mmol/l (1000 mg/dl), ponieważ takie stężenia wiązały się z występowaniem ostrego zapalenia trzustki.

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu tłuszczów

Należy zachować ostrożność, stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu tłuszczów z podwyższonym stężeniem triglicerydów w surowicy, np. z niewydolnością nerek, cukrzycą, zapaleniem trzustki, upośledzoną czynnością wątroby, niedoczynnością tarczycy (z hipertriglicerydemią), posocznicą i zespołem metabolicznym. W przypadku stosowania tego produktu

lecniczego u tych pacjentów, konieczne jest częstsze monitorowanie stężenia triglicerydów w surowicy, aby zapewnić eliminację i stabilne stężenie triglicerydów poniżej 11,4 mmol/l (1000 mg/dl). W przypadku hiperlipidemii mieszanej i zespołu metabolicznego, stężenie triglicerydów reaguje na glukozę, tłuszcze i nadmierne odżywianie. Należy odpowiednio dostosować dawkę. Należy dokonać oceny i monitorować inne źródła tłuszczów i glukozy, jak również leki zakłócające ich metabolizm.

Obecność hipertriglicerydemii 12 godzin od podania tłuszczów również wskazuje na zaburzenia metabolizmu tłuszczów.

Tak jak w przypadku wszystkich roztworów zawierających węglowodany, podanie tego produktu leczniczego może prowadzić do hiperglikemii. Należy monitorować stężenie glukozy we krwi. W przypadku wystąpienia hiperglikemii należy zmniejszyć szybkość infuzji lub podać insulinę. Jeśli pacjent jednocześnie otrzymuje inne dożylnie roztwory glukozy, należy wziąć pod uwagę ilość dodatkowo podawanej glukozy.

Przerwanie podawania emulsji może być wskazane, jeśli podczas podawania stężenie glukozy we krwi wyniesie powyżej 14 mmol/l (250 mg/dl).

Ponowne odżywianie lub uzupełnianie substancji odżywczych u pacjentów niedożywionych lub z niedoborami może spowodować hipokaliemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię. Konieczna jest odpowiednia suplementacja elektrolitów odpowiednia do odchyień od wartości prawidłowych.

Konieczne jest monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy, bilansu płynów, równowagi kwasowo-zasadowej, morfologii krwi, krzepnięcia krwi, czynności wątroby i nerek.

Konieczna może być substytucja elektrolitów, witamin i pierwiastków śladowych. Ponieważ produkt leczniczy Lipoflex special zawiera cynk, magnez, wapń i fosforan, należy zachować ostrożność stosując go jednocześnie z roztworami zawierającymi te substancje.

Tego produktu leczniczego nie należy podawać równocześnie z krwią przy użyciu tego samego zestawu infuzyjnego ze względu na ryzyko wystąpienia pseudoaglutynacji (patrz również punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy jest preparatem o złożonym składzie. W związku z tym, stanowczo nie zaleca się dodawania innych roztworów (jeśli nie potwierdzono ich zgodności – patrz punkt 6.2).

Tak jak w przypadku wszystkich roztworów dożylnych, a szczególnie roztworów do żywienia pozajelitowego, podczas infuzji tego produktu leczniczego konieczne jest ścisłe przestrzeganie zasad aseptyki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zasadniczo obowiązuje takie samo dawkowanie jak u dorosłych, ale należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami takimi jak niewydolność serca lub niewydolność nerek, które mogą występować częściej u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z cukrzycą, upośledzeniem czynności serca lub nerek

Tak jak w przypadku wszystkich roztworów do infuzji podawanych w dużej objętości, należy zachować ostrożność, stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z upośledzeniem czynności serca lub nerek.

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek.

Produkt leczniczy zawiera 771 mg sodu na 625 ml worek, co odpowiada 39% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dawka dobową produktu u osoby dorosłej o masie ciała 70 kg odpowiada 151% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Lipoflex special to produkt o dużej zawartości sodu. Należy to wziąć pod uwagę zwłaszcza u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Wytyczne dotyczące żywienia pozajelitowego zalecają dzienną podaż sodu w wysokości od 60 do 150 mmol (1,0 – 1,5 mmol/kg/d). Produkt leczniczy Lipoflex special dostarcza od 33,5 do 100,5 mmol sodu.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zawartość tłuszczów może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych (np. bilirubiny, dehydrogenazy mleczanowej, nasycenia tlenem) w przypadku pobierania krwi, zanim doszło do odpowiedniej eliminacji tłuszczów z krwioobiegu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niektóre leki, jak insulina, mogą wpływać na układ lipaz w organizmie. Ten rodzaj interakcji wydaje się mieć jednak ograniczone znaczenie kliniczne.

Heparyna podawana w dawkach klinicznych powoduje przejściowe uwalnianie lipazy lipoproteinowej do krwioobiegu. Początkowo może to prowadzić do zwiększenia lipolizy w osoczu, a następnie do przejściowego zmniejszenia klirensu triglicerydów.

Olej sojowy zawiera naturalną witaminę K₁. Może to wpływać na działanie lecznicze pochodnych kumaryny, co należy ściśle monitorować u pacjentów leczonych tego typu lekami.

Roztwory zawierające potas, takie jak produkt leczniczy Lipoflex special, należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących leki zwiększające stężenie potasu w surowicy, takie jak diuretyki oszczędzające potas (triamteren, amilorid, spironolakton), inhibitory ACE (np. kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II (np. losartan, walsartan), cyklosporyna i takrolimus.

Stosowanie kortykosteroidów i ACTH wiąże się z zatrzymywaniem sodu i płynów w organizmie.

Tego produktu leczniczego nie należy podawać równocześnie z krwią przy użyciu tego samego zestawu infuzyjnego ze względu na ryzyko wystąpienia pseudoaglutynacji (patrz również punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Lipoflex special u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Żywienie pozajelitowe może okazać się konieczne w okresie ciąży. Produkt leczniczy Lipoflex special można podawać kobietom w ciąży wyłącznie po dokładnym rozważeniu.

Karmienie piersią

Składniki/metabolity produktu leczniczego Lipoflex special przenikają do mleka ludzkiego, ale w dawkach leczniczych nie przewiduje się ich wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. Karmienie piersią nie jest zalecane u matek odżywianych pozajelitowo.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lipoflex special nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogą wystąpić również w przypadku prawidłowego stosowania w zakresie monitorowania dawkowania, przestrzegania ograniczeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania i instrukcji. Poniższy wykaz zawiera działania ogólnoustrojowe, które mogą wiązać się ze stosowaniem produktu leczniczego Lipoflex special.

Działania niepożądane wymieniono według częstości ich występowania w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: nadkrzepliwość

Częstość nieznana: leukopenia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje alergiczne (np. wstrząs anafilaktyczny, wykwity skórne, obrzęk krtani, jamy ustnej i twarzy)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: utrata apetytu

Bardzo rzadko: hiperlipidemia, hiperglikemia, kwasica metaboliczna
Częstość występowania tych działań niepożądanych zależy od dawki i może być większa w warunkach bezwzględnego lub względnego przedawkowania tłuszczów.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: ból głowy, senność

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: nadciśnienie lub niedociśnienie, uderzenia gorąca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: duszność, sinica

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, wymioty

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: cholestaza

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: rumień, potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: ból pleców, kości, klatki piersiowej i okolicy lędźwiowej

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

<u>Rzadko:</u>	podwyższona temperatura ciała, uczucie zimna, dreszcze
<u>Bardzo rzadko:</u>	zespół przeciążenia tłuszczem (patrz poniżej)

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy przerwać infuzję.

W przypadku wzrostu stężenia triglicerydów powyżej 11,4 mmol/l (1000 mg/dl) podczas infuzji, infuzję należy przerwać. W przypadku stężenia powyżej 4.6 mmol/l (400 mg/dl), infuzję można kontynuować w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.4).

Po ponownym rozpoczęciu infuzji należy dokładnie obserwować pacjenta, szczególnie na początku. Należy również oznaczać stężenie triglicerydów w surowicy w krótkich odstępach czasu.

Informacje dotyczące określonych działań niepożądanych

Nudności, wymioty i brak apetytu są często objawami chorób, w których wskazane jest stosowanie żywienia pozajelitowego, a równocześnie mogą być związane z żywieniem pozajelitowym.

Zespół przeciążenia tłuszczem

Zaburzona zdolność eliminacji triglicerydów może prowadzić do zespołu przeciążenia tłuszczem, który może być skutkiem przedawkowania. Należy obserwować pacjenta pod kątem ewentualnych objawów przeciążenia metabolicznego. Przyczyna może być genetyczna (indywidualne różnice w metabolizmie) lub na metabolizm tłuszczu mogą wpływać obecne lub przebyte choroby. Zespół ten może również wystąpić w przypadku ciężkiej hipertriglicydemii, nawet przy zalecanej szybkości infuzji i może być związany z nagłą zmianą stanu klinicznego pacjenta, taką jak upośledzenie czynności nerek lub infekcja. Do objawów zespołu przeciążenia tłuszczem należą hiperlipidemia, gorączka, nacieki tłuszczowe, hepatomegalia z żółtaczką lub bez żółtaczki, splenomegalia, anemia, leukopenia, małopłytkowość, zaburzenia krzepnięcia krwi, hemoliza i retikulocytoza, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby i śpiączka. Objawy te są zwykle odwracalne i ustępują po przerwaniu infuzji emulsji tłuszczowej.

W przypadku wystąpienia objawów zespołu przeciążenia tłuszczem należy natychmiast przerwać infuzję tego produktu leczniczego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania płynów i elektrolitów

Przewodnienie, zaburzenia równowagi elektrolitowej i obrzęk płuc.

Objawy przedawkowania aminokwasów

Utrata aminokwasów przez nerki z następującymi zaburzeniami równowagi aminokwasów, nudności, wymioty i dreszcze.

Objawy przedawkowania glukozy

Hiperglikemia, cukromocz, odwodnienie, hiperosmolalność, śpiączka hiperglikemiczna i hiperosmolarna.

Objawy przedawkowania tłuszczów

Patrz punkt 4.8.

Leczenie

W przypadku przedawkowania wskazane jest natychmiastowe przerwanie infuzji. Dalsze postępowanie terapeutyczne zależy od występujących objawów i ich nasilenia. Jeśli po ustąpieniu objawów infuzja jest wskazana, zaleca się stopniowe zwiększanie szybkości infuzji z częstym monitorowaniem stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: roztwory do żywienia pozajelitowego, mieszaniny

Kod ATC: B05BA10

Mechanizm działania

Celem żywienia pozajelitowego jest dostarczanie do organizmu wszystkich niezbędnych składników odżywczych i energii do wzrostu i (lub) regeneracji tkanek, jak również do podtrzymania wszystkich funkcji organizmu.

Aminokwasy mają szczególne znaczenie, ponieważ część z nich to główne składniki budulcowe niezbędne do syntezy białek. Jednoczesne podawanie źródeł energii w postaci węglowodanów i (lub) tłuszczów jest konieczne, aby zarezerwować aminokwasy do procesów takich jak regeneracja tkanek i anabolizm oraz aby zapobiec ich wykorzystaniu jako źródło energii.

Glukoza jest powszechnie metabolizowana w organizmie. Niektóre tkanki i narządy, takie jak ośrodkowy układ nerwowy, szpik kostny, erytrocyty, nabłonek cewkowy, pokrywają swoje zapotrzebowanie na energię wyłącznie za pośrednictwem glukozy. Ponadto, glukoza jest również budulcem strukturalnym różnych substancji komórkowych.

Ze względu na swoją dużą gęstość energetyczną, tłuszcze stanowią skuteczną formę zaopatrywania w energię. Triglicerydy o dużej długości łańcucha zaopatrują organizm w egzogenne kwasy tłuszczowe do syntezy składników komórkowych. Do tego celu emulsja zawiera triglicerydy o średniej i dużej długości łańcucha (uzyskane z oleju sojowego).

W porównaniu z triglicerydami o dużej długości łańcucha, triglicerydy o średniej długości łańcucha ulegają znacznie szybszej hydrolizie, eliminacji z krążenia i całkowitemu utlenieniu. Są preferowanym substratem energetycznym, zwłaszcza w przypadku zaburzeń rozkładu i (lub) wykorzystania triglicerydów o dużej długości łańcucha np. w przypadku niedoboru lipazy lipoproteinowej i (lub) niedoboru kofaktorów lipazy lipoproteinowej.

Nienasycone kwasy tłuszczowe uzyskane z frakcji triglicerydów o dużej długości łańcucha służą głównie do celów profilaktycznych i leczenia niedoboru egzogennych kwasów tłuszczowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ten produkt leczniczy podaje się w infuzji dożylniej. W związku z tym wszystkie substraty mogą być natychmiast metabolizowane.

Dystrybucja

Dawka, szybkość infuzji, czynność metaboliczna i indywidualne czynniki dla każdego pacjenta (poziom niedożywienia) mają decydujący wpływ na maksymalne osiągalne stężenie triglicerydów. Stężenie triglicerydów zwykle nie przekracza 4,6 mmol/l (400 mg/dl) podczas stosowania zgodnego z instrukcjami, w pełni przestrzegając wytycznych dotyczących dawkowania.

Kwasy tłuszczowe o średniej długości łańcucha wykazują niskie powinowactwo do albumin. W badaniach na zwierzętach z podaniem emulsji zawierających tylko triglicerydy o średniej długości łańcucha wykazano, że kwasy tłuszczowe o średniej długości łańcucha mogą przenikać przez barierę krew-mózg w przypadku przedawkowania. Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych w przypadku emulsji zawierającej mieszaninę triglicerydów o średniej i dużej długości łańcucha, ponieważ triglicerydy o dużej długości łańcucha wywierają działanie hamujące na hydrolizę triglicerydów o średniej długości łańcucha. W związku z powyższym można wykluczyć toksyczne działanie na mózg po podaniu tego produktu leczniczego.

Aminokwasy są wcielane do wielu białek w różnych narządach organizmu. Ponadto, każdy aminokwas występuje w wolnej postaci we krwi i wewnątrz komórek.

Ponieważ glukoza jest rozpuszczalna w wodzie, jest rozprowadzana z krwią po całym organizmie. Na początku roztwór glukozy jest rozprowadzany w przestrzeni wewnątrznaczyniowej, a następnie w przestrzeni wewnątrzkomórkowej.

Dane dotyczące przenikania składników przez barierę łożyskową nie są dostępne.

Metabolizm

Aminokwasy, które nie biorą udziału w procesie syntezy białek, są metabolizowane w następujący sposób. Grupa aminowa jest oddzielana od szkieletu węglowego na drodze transaminacji. Łańcuch węglowy jest utleniany bezpośrednio do CO₂ lub wykorzystywany w wątrobie jako substrat do glukoneogenezy. Grupa aminowa jest również metabolizowana w wątrobie do mocznika.

Glukoza jest metabolizowana do CO₂ i H₂O na drodze znanych szlaków metabolicznych. Część glukozy jest wykorzystywana do syntezy tłuszczów.

Po infuzji triglicerydy są hydrolizowane do glicerolu i kwasów tłuszczowych. Oba związki są włączane do szlaków metabolicznych w celu produkcji energii, syntezy biologicznie czynnych cząsteczek, glukoneogenezy i ponownej syntezy tłuszczów.

Eliminacja

Jedynie niewielkie ilości aminokwasów są wydalane z moczem w niezmienionej postaci.

Nadmiar glukozy jest wydalany z moczem wyłącznie w przypadku osiągnięcia progu nerkowego dla glukozy.

Zarówno triglicerydy z oleju sojowego i triglicerydy o średniej długości łańcucha są całkowicie metabolizowane do CO₂ i H₂O. Dochodzi do utraty niewielkiej ilości tłuszczów wyłącznie wraz ze złuszczającymi się komórkami skóry i innych nabłonków. Wydalanie przez nerki praktycznie nie występuje.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych badań nieklinicznych dla tego produktu leczniczego.

Nie należy spodziewać się działania toksycznego mieszaniny składników odżywczych podawanych w zalecanych dawkach w ramach leczenia substytucyjnego.

Szkodliwy wpływ na rozród

Różne oleje roślinne, a w szczególności olej sojowy, mogą zawierać fitoestrogeny, takie jak β -sitosterol. Potwierdzono występowanie zaburzeń płodności po podaniu podskórnym i dopochwowym β -sitosterolu szczurom i królikom. W oparciu o obecny stan wiedzy wydaje się, że działania obserwowane u zwierząt nie mają znaczenia w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny (do ustalania pH)

Glicerol

Fosfolipidy jaja kurzego do wstrzykiwań

Sodu oleinian

all-*rac*- α -Tokoferol

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, dla których nie potwierdzono zgodności. Patrz punkt 6.6.

Tego produktu leczniczego nie należy podawać jednocześnie z krwią, patrz punkty 4.4 i 4.5.

6.3 Okres ważności

Zamknięte opakowanie

2 lata

Po usunięciu opakowania ochronnego i zmieszaniu zawartości worka

Wykazano stabilność chemiczną i fizykochemiczną przed użyciem mieszaniny aminokwasów, glukozy i emulsji tłuszczowej przez okres 7 dni w temperaturze 2-8°C i przez dodatkowe 2 dni w temperaturze 25°C.

Po dodaniu zgodnych substancji dodatkowych

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy użyć natychmiast po dodaniu substancji dodatkowych. Użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania przed użyciem, jeśli nie zużyje produktu natychmiast po dodaniu substancji dodatkowych.

Po pierwszym otwarciu (przekłuciu portu infuzyjnego)

Emulsję należy użyć natychmiast po otwarciu pojemnika.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

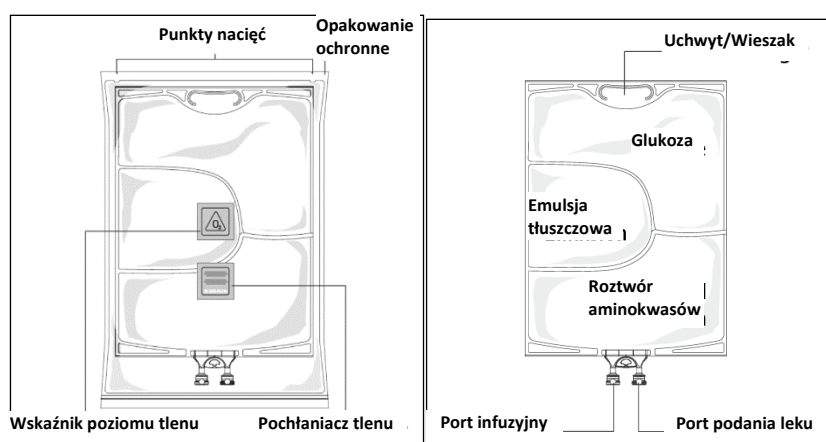
Nie zamrażać. Jeśli dojdzie do przypadkowego zamrożenia, worek należy wyrzucić.

Przechowywać w zewnętrznym ochronnym worku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lipoflex special jest dostarczany w trzykomorowych workach wykonanych z wielowarstwowej folii, (warstwa wewnętrzna z PP), umieszczonych w zewnętrznym ochronnym worku, z saszetką zawierającą substancję pochłaniającą tlen oraz wskaźnikiem tlenu, umieszczonymi w przestrzeni między workiem bezpośrednim i zewnętrznym. Trzykomorowy worek wyposażony jest w system portów z PP i SEBS z zamknięciem z gumy poliizoprenowej. Trzykomorowe worki zawierają:

- 625 ml (250 ml roztworu aminokwasów + 125 ml emulsji tłuszczowej + 250 ml roztworu glukozy)
- 1250 ml (500 ml roztworu aminokwasów + 250 ml emulsji tłuszczowej + 500 ml roztworu glukozy)
- 1875 ml (750 ml roztworu aminokwasów + 375 ml emulsji tłuszczowej + 750 ml roztworu glukozy)



Rysunek A

Rysunek B

Rysunek A: Worek wielokomorowy jest zapakowany w opakowanie ochronne. Między workiem a opakowaniem ochronnym umieszczono pochłaniacz tlenu i wskaźnik poziomu tlenu; saszetka pochłaniająca tlen jest wykonana z obojętnego materiału i zawiera wodorotlenek żelaza.

Rysunek B: Górna komora zawiera roztwór glukozy, środkowa komora zawiera emulsję tłuszczową, dolna komora zawiera roztwór aminokwasów.

Górną i środkową komorę można połączyć z dolną komorą, otwierając wewnętrzne zgrzewy (rozrywane zgrzewy).

Worek został zaprojektowany tak, aby umożliwić zmieszanie aminokwasów, glukozy, tłuszczów i elektrolitów w jednej komorze. Rozerwanie zgrzewów spowoduje sterylne zmieszanie zawartości do postaci emulsji.

Produkt w różnej wielkości pojemnikach jest dostępny w opakowaniach tekturowych zawierających pięć worków.

Wielkości opakowań: 5 x 625 ml, 5 x 1250 ml i 5 x 1875 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Przed użyciem produkty do żywienia pozajelitowego należy obejrzeć w poszukiwaniu uszkodzenia, zmiany zabarwienia lub niestabilności emulsji.

Nie należy używać worków, które są uszkodzone. Worek zewnętrzny i wewnętrzny, jak również zgrzewy pomiędzy komorami powinny być w stanie nienaruszonym. Produkt należy stosować wyłącznie, jeśli roztwory aminokwasów i glukozy są przezroczyste i bezbarwne do słomkowych, a emulsja tłuszczowa jest jednorodna w kolorze mlecznobiałym. Nie używać, jeśli roztwory zawierają stałe cząstki.

Po zmieszaniu zawartości trzech komór nie używać, jeśli emulsja wykazuje odbarwienie lub oznaki rozdzielania faz (krople oleju, warstwa oleju). W razie odbarwienia emulsji lub oznak rozdzielania faz należy natychmiast przerwać infuzję.

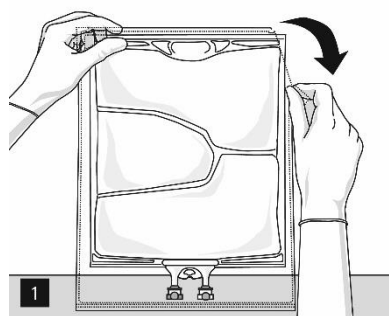
Przed otwarciem opakowania ochronnego należy sprawdzić wskaźnik poziomu tlenu (patrz Rysunek A). Nie używać, jeśli wskaźnik poziomu tlenu zmienił kolor na różowy. Używać wyłącznie, jeśli wskaźnik poziomu tlenu jest żółty.

Przygotowanie zmieszanej emulsji

Należy ściśle stosować się do aseptycznych zasad postępowania.

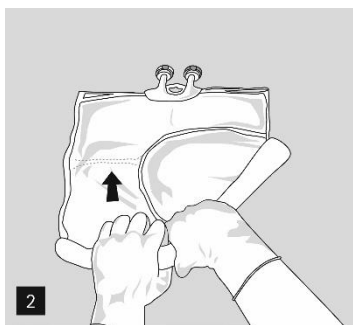
Aby otworzyć: rozierać opakowanie ochronne, rozpoczynając od punktów nacięć (Rys. 1). Wyciągnąć worek z opakowania ochronnego. Usunąć opakowanie ochronne, wskaźnik poziomu tlenu i pochłaniacz tlenu.

Obejrzeć worek z produktem w poszukiwaniu nieszczelności. Nieszczelne worki należy usunąć ze względu na brak gwarancji ich jałowości.

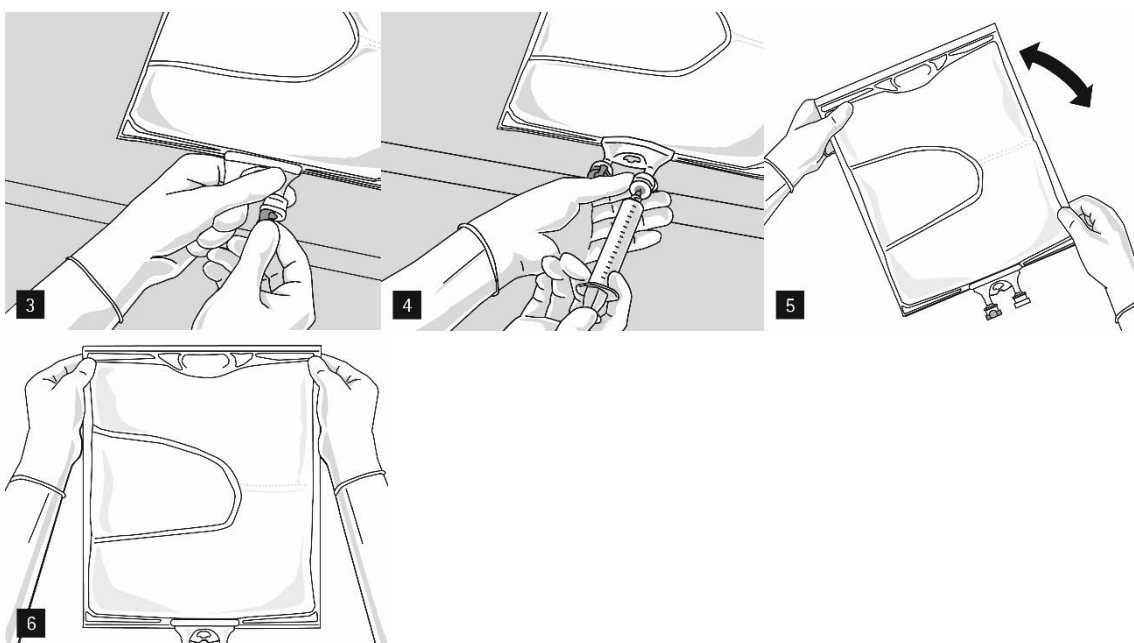


Zmieszanie zawartości worka i dodawanie substancji dodatkowych

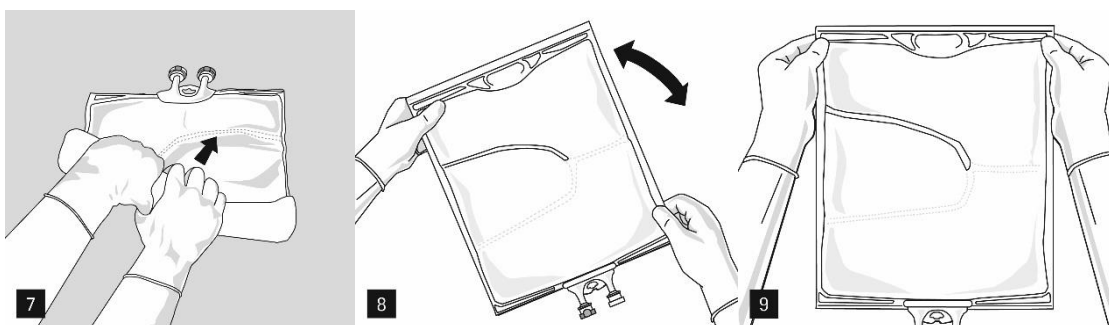
W celu otwarcia i zmieszania zawartości kolejnych komór należy zwijać worek dwoma rękami, rozpoczynając od otwarcia zgrzewu oddzielającego górną komorę (glukoza) i dolną komorę (aminokwasy) (Rys. 2).



Po zdjęciu aluminiowej osłonki (Rys. 3) można dodać do klarownych roztworów wodnych zgodne, rozpuszczalne w wodzie substancje dodatkowe przez port do podawania leków (Rys. 4). Dokładnie wymieszać zawartość (Rys. 5) i obejrzeć, czy w mieszaninie nie wytrąciły się osady (Rys. 6). Należy używać wyłącznie klarownego roztworu.



Następnie należy kontynuować nacisk aż do otwarcia zgrzewu oddzielającego środkową komorę (tłuszczę) i dolną komorę (Rys. 7). Mieszanina jest mlecznobiałą jednorodną emulsją typu olej w wodzie. Po zmieszaniu zawartości wszystkich komór można dodać zgodne substancje dodatkowe przez port do podawania leków (Rys. 4). Dokładnie wymieszać zawartość (Rys. 8) i obejrzeć mieszaninę (Rys. 9).



Dane dotyczące zgodności różnych substancji dodatkowych (np. elektrolitów, pierwiastków śladowych, witamin) oraz okres ważności takich domieszek można uzyskać na prośbę od wytwórcy.

Przygotowanie do infuzji

Przed infuzją zawsze należy doprowadzić emulsję do temperatury pokojowej.

Usunąć folię aluminiową (Rys. 10) z portu infuzyjnego i przymocować zestaw infuzyjny (Rys. 11). Stosować zestawy infuzyjne bez odpowietrzacza lub zamknąć odpowietrznik w razie używania zestawów z odpowietrznikiem. Zawiesić worek na stojaku do infuzji (Rys. 12) oraz podać infuzję, stosując standardową technikę.



Wyłącznie do jednorazowego użytku. Po użyciu pojemnik i niewykorzystane resztki należy usunąć.

Nie podłączać ponownie częściowo zużytych pojemników.

W przypadku stosowania filtrów muszą być one przepuszczalne dla tłuszczów (wielkość porów $\geq 1,2 \mu\text{m}$).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Niemcy

Adres pocztowy
34209 Melsungen, Niemcy

Tel.: +49-5661-71-0
Faks: +49-5661-71-4567

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23560

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016-11-08
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.04.2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.11.2023