

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Intralipid 20 % infuzní emulze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1000 ml emulze obsahuje sojae oleum fractionatum 200 g.

Osmolalita: 350 mosmol/kg vody

pH: cca 8

Energetický obsah: 8,4 MJ (2000 kcal)/1000 ml

Obsah organických fosfátů: 15 mmol/1000 ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní emulze

Popis přípravku: bílá, olejovitá, mlékovitá emulze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Intralipid, jako zdroj energie a esenciálních mastných kyselin, je indikován u pacientů, jejichž stav vyžaduje parenterální výživu. Intralipid je rovněž indikován u pacientů s deficiencí esenciálních mastných kyselin (essential fatty acid deficiency - EFAD), u nichž nelze zachovat nebo obnovit normální zastoupení esenciálních mastných kyselin příjmem potravy perorální cestou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování a rychlost infuze přípravku se má řídit schopností pacienta Intralipid eliminovat (viz dále - eliminace tuků).

Pět ml přípravku Intralipid odpovídá 1 g triacylglycerolů.

Dospělí

Maximální doporučená dávka je 3 g triacylglycerolů/kg tělesné hmotnosti/den. V dávkách do tohoto horního limitu pokrývá Intralipid energetické nároky až ze 70 %; a to rovněž u pacientů, jejichž energetické požadavky jsou vysoce zvýšeny. Rychlost infuze přípravku Intralipid nemá překročit 500 ml za 5 hodin.

Pediatrická populace

Doporučené rozmezí dávek u novorozenců a dětí je 0,5 - 4 g triacylglycerolů/kg těl. hm./den. Rychlost infuze nemá překročit 0,17 g triacylglycerolů/kg těl. hm./hod (4 g za 24 hodin). U nedonošených dětí a u dětí s nízkou porodní hmotností má být Intralipid podáván nejlépe v infuzi trvající nepřetržitě 24 hodin.

Doporučená úvodní dávka je 0,5 – 1 g/kg těl. hm./den, s dalším postupným zvyšováním o 0,5 - 1 g/kg těl. hm./den až do dosažení dávky 2 g/kg těl. hm./den. Každá infuze má být podávána prvních 30 minut velmi pomalu. Další zvýšení dávky až na 4 g/kg těl. hm./den může být provedeno pouze za předpokladu pečlivého sledování koncentrace triacylglycerolů v séru, jaterních testů a saturace kyslíkem. Uvedené rychlosti podávání infuze jsou maximálními hodnotami a nemají být překročeny ani za účelem nahrazení vynechané dávky.

Deficience esenciálních mastných kyselin (EFAD): Při prevenci nebo léčbě deficience esenciálních mastných kyselin má být 4 – 8 % nebiłkovinné energie dodáno ve formě Intralipidu, aby byl zajištěn dostatečný přívod kyseliny linolové a linolenové. Pokud je deficience esenciálních mastných kyselin doprovázena stresem, množství přípravku Intralipid potřebné ke korekci deficience může být podstatně vyšší.

Eliminace tuků:

Dospělí: U pacientů, kteří dostávají Intralipid déle než jeden týden a u pacientů s chorobami uvedenými v bodu 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, má být pečlivě sledována schopnost eliminace tuků. Po 5 – 6 hodinovém intervalu bez příjmu tuků se provede odběr krve a krevní elementy jsou poté odděleny od krevní plazmy centrifugací. Pokud plazma opaleskuje, má být další infuze odložena. Nízká senzitivita této metody však nedovoluje detekovat hypertriacylglycerolemii. U pacientů, u kterých existuje pravděpodobnost snížení tolerance tuků, se proto doporučuje stanovení koncentrace triacylglycerolů v séru.

Novorozenci a děti: U novorozenců a dětí má být schopnost eliminovat tuky sledována pravidelně. Jedinou spolehlivou metodou je stanovení hladiny triacylglycerolů v séru.

Způsob podání

Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let je roztok (ve vacích a aplikačních setech) třeba chránit před světlem, dokud není podání dokončeno (viz body 4.4, 6.3 a 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Intralipid je kontraindikován u pacientů:

- s akutním šokovým stavem
- těžkou hyperlipémií
- těžkou hyperglykemií
- těžkou jaterní insuficiencí
- hemofagocytárním syndromem
- hypersenzitivitou na vaječné, sójové nebo arašídové bílkoviny

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intralipid má být podáván opatrně při stavech provázených poruchami lipidového metabolismu, jak je tomu například u renální insuficience, při dekompenzovaném diabetu mellitu, pankreatitidě, poruše jaterních funkcí, hypothyroidismu (pokud je doprovázen hypertriacylglycerolemií) a sepsi. Při podávání přípravku Intralipid pacientům s těmito poruchami je nezbytně nutné pečlivě monitorovat sérové koncentrace triacylglycerolů.

Léčivé přípravky obsahující olej ze sójových bobů a vaječné fosfolipidy mohou být zřídka příčinou alergických reakcí. Zkřížené alergické reakce byly pozorovány mezi sójovými boby a arašídovými oříšky.

Komplikace - infekce a sepse

U pacientů, kteří dostávají parenterální výživu, může dojít k infekci v místě aplikace a rozvoji sepse, a to zejména při nedostatečné péči o katétr, imunosupresi a jiných faktorech predisponujících k infekci, jako je hyperglykémie, malnutrice a/nebo samotné probíhající onemocnění.

Časnému záchytu infekce napomáhá důsledné sledování příznaků a klinických a laboratorních známek možné infekce a výskytu technických komplikací v místě aplikace přípravku.

Výskyt septických komplikací lze snížit zvýšeným důrazem na aseptickou techniku při zavádění katétru a při jeho údržbě, a také při přípravě nutričního přípravku.

Insuficience jater

Pacientům s jaterní nedostatečností se musí přípravek podávat s opatrností z důvodu rizika rozvoje nebo zhoršení neurologických poruch spojených s hyperamonémií. Je zapotřebí provádět pravidelné klinické a laboratorní kontroly, zejména hodnot glykémie, elektrolytů a triacylglycerolů (jejichž hladina by během infuze neměla přesáhnout 3 mmol/l).

Parenterální výživa by měla být podávána s opatrností pacientům s preexistujícím onemocněním jater nebo jaterní insuficiencí. U těchto pacientů by měly být pečlivě sledovány parametry jaterních funkcí.

U některých pacientů na parenterální výživě se mohou rozvinout poruchy jater a žlučových cest včetně cholestázy, jaterní steatózy, fibrózy a cirhózy, které mohou vést k jaternímu selhání, stejně jako cholecystitida a cholelitiáza. Etiologie těchto poruch je pravděpodobně multifaktoriální a individuální. Pacienty s výrazně abnormálními laboratorními parametry jaterních funkcí nebo známkami hepatobiliárních poruch má včas vyšetřit lékař-hepatolog, k určení příčin a dalších přispívajících faktorů a stanovení vhodné terapie či profylaktické intervence.

Hematologie a tromboflebitida

Pacientům s poruchami koagulace a anémií je třeba podávat přípravek s opatrností. Je třeba důsledně monitorovat krevní obraz a parametry koagulace.

Tromboflebitida se může rozvinout zvláště při aplikaci do periferní žíly.

Syndrom přetížení tuky

Snížená schopnost odstraňovat lipidy může být následkem „syndromu přetížení tuky“, který může být způsoben předávkováním, ale také se může objevit na začátku infuze. Tyto účinky jsou obvykle reversibilní a po ukončení lipidové infuze vymizí (viz bod 4.8).

Refeeding syndrom

Přípravek Intralipid je podáván jako součást parenterálního nutričního režimu, Realimentace vážně podvyživených pacientů může vést k realimentačnímu (refeeding) syndromu, při kterém dochází k intracelulárnímu přesunu draslíku, fosforu a hořčíku z důvodu počínajícího anabolismu u takového pacienta. Může se rovněž rozvinout deficit thiaminu a retence tekutin. Těmto komplikacím lze předejít důkladným sledováním pacienta a pomalým zvyšováním příjmu živin.

Pediatrická populace

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Intralipid novorozencům a nedonošeným dětem s hyperbilirubinemií a v případě suspektní plicní hypertenze. U novorozenců, a zvláště u nedonošených dětí na dlouhodobé parenterální výživě má být sledován počet trombocytů, hladina koncentrace triacylglycerolů v séru, dále mají být prováděny pravidelné kontroly jaterních testů a lipemie.

Vystavení roztoků pro intravenózní parenterální výživu světlu, zejména po přidání příměsí se stopovými prvky a/nebo vitaminy, může mít v důsledku tvorby peroxidů a dalších produktů rozkladu nežádoucí účinky na klinické výsledky u novorozenců. Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let je přípravek Intralipid třeba chránit před okolním světlem, dokud není podání dokončeno (viz body 4.2, 6.3 a 6.6).

Podávání přípravku Intralipid může ovlivnit výsledky určitých laboratorních vyšetření (stanovení hladiny bilirubinu, laktátdehydrogenázy, stanovení saturace kyslíkem, hemoglobinu atd.), pokud je krev

pro tato vyšetření odebrána dříve, než dojde k dostatečnému odbourání tuků z krve. U většiny pacientů se tuk odbourává po 5 - 6 hodinách.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Některé léky, jako například inzulin, mohou ovlivňovat enzymatický lipázový systém. Zdá se však, že tento druh interakcí má jen malý klinický význam.

Heparin v klinických dávkách vyvolává přechodné zvýšení lipolýzy v plazmě, s následným přechodným snížením clearance triacylglycerolů, díky depleci lipoproteinové lipázy.

Sójový olej má přirozený obsah vitamínu K₁. To je významné pouze pro pacienty léčené kumarinovými deriváty, jejichž účinky jsou vitamínem K₁ modifikovány.

Lipidy obsažené v této emulzi mohou ovlivnit výsledky určitých laboratorních testů, pokud je vzorek krve odebrán dříve, než došlo k eliminaci lipidů (lipidy jsou zpravidla eliminovány po uplynutí 5 až 6 hodin bez podávání lipidů). Viz bod 4.4, informace o přípravku týkající se možné interference laboratorních vyšetření vzorků, které obsahují lipidy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

U těhotných žen bylo dokumentováno úspěšné a bezpečné podání přípravku Intralipid.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Intralipid nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků jsou uváděny dle následující četnosti: velmi častá ($\geq 1/10$); častá ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně častá ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácná ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácná ($< 1/10000$); není známo (z dostupných dat nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Četnost / Frekvence	Příznaky
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	trombocytopenie, hemolýza, retikulocytóza
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	anafylaktická reakce
	není známo	hypersensitivita projevující se dyspnoí a vyrážkou
Poruchy metabolismu a výživy	časté	hyperglykémie, hypoproteinémie, hyperlipidémie
Cévní poruchy	méně časté	oběhový kolaps, návaly horka
	velmi vzácné	hypertenze, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	vzácné	bolest břicha, nauzea, zvracení
	není známo	průjem
Poruchy jater a žlučových cest	časté	cholestáza
	méně časté	cytolytická hepatitida
	není známo	jaterní cirhóza, jaterní fibróza, jaterní steatóza, cholecystitida, cholelitiáza
Poruchy kůže a podkožní tkáň	velmi vzácné	vyrážka, kopřivka
	není známo	svědění
	časté	svalové křeče

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	méně časté	bolest zad
Poruchy reprodukčního systému a prsu	velmi vzácné	priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	vzácné	třes, mrazení, únava
	méně časté	horečka (pyrexie),
	časté	astenie
Vyšetření	velmi vzácné	přechodný nárůst hodnot jaterních testů
	časté	zvýšení krevního bilirubinu, hypertriacylglycerolemie,
	méně časté	zvýšené pankreatické enzymy

V souvislosti s dlouhodobým podáváním přípravku Intralipid dětem byl popsán výskyt trombocytopenie a hypercholesterolemie. U pacientů na dlouhodobé parenterální výživě, ať již byl Intralipid její součástí nebo nikoliv, bylo pozorováno přechodné zvýšení jaterních testů. Příčiny nejsou doposud objasněny.

Syndrom z přesyčení ("fat overload syndrome"): Narušení schopnosti eliminovat tuky obsažené v přípravku Intralipid může vést při předávkování k tzv. syndromu z přesyčení. Tento syndrom se však může objevit i při doporučených rychlostech aplikace infuzí, pokud dojde k náhlé změně zdravotního stavu pacienta, například k poškození renálních funkcí nebo k rozvoji infekce. Syndrom z přesyčení je charakterizován hyperlipemií, horečkou, tukovou infiltrací, postižením různých orgánů a komatem. Všechny symptomy jsou obvykle po ukončení podávání přípravku Intralipid reverzibilní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

100 41, Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Viz bod 4.8/ Syndrom z přesyčení.

Těžké předávkování tukovými emulzemi obsahujícími triacylglyceroly mohou speciálně při současném podávání uhlohydrátů vést ke vzniku acidózy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: roztoky pro parenterální výživu, tukové emulze
ATC kód: B05BA02

Intralipid je zdrojem esenciálních a neesenciálních mastných kyselin s dlouhým řetězcem ke krytí nároků energetického metabolismu a k apozici do buněčných membrán.

Intralipid v doporučených dávkách nemá žádné hemodynamické účinky. Pokud byl Intralipid podáván správně, nebyly zaznamenány žádné klinicky významné změny plicních funkcí. Přechodné zvýšení hladin jaterních enzymů, ke kterému může dojít u některých pacientů na úplné parenterální výživě, která

zahrnuje i přípravek Intralipid, je reverzibilní a upraví se po ukončení úplné parenterální výživy. K obdobným změnám může dojít i v průběhu podávání parenterální výživy bez obsahu tukových emulzí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologické vlastnosti přípravku Intralipid jsou obdobné jako vlastnosti endogenních chylomikronů. Na rozdíl od chylomikronů, Intralipid neobsahuje estery cholesterolu ani apolipoproteiny, zatímco obsah fosfolipidů je podstatně vyšší.

Z cirkulace je přípravek Intralipid eliminován stejnou cestou jako endogenní chylomikrony, přinejmenším v počátku katabolického děje. Exogenní tukové částice jsou v cirkulaci hydrolyzovány a vychytávány periferně LDL receptory a v játrech. Rychlost eliminace je určena složením tukových částic, stavem výživy nemocného, typem jeho choroby a rychlostí infuze. U zdravých dobrovolníků, kteří přes noc nepřijímali žádnou potravu, je maximální rychlost clearance přípravku Intralipid ekvivalentní $3,8 \pm 1,5$ g triacylglycerolů/kg tělesné hmotnosti/24 hodin.

Jak eliminace, tak rychlost oxidace závisí na zdravotním stavu pacienta. Eliminace je rychlejší a utilizace je zvýšena u pacientů po operacích a po traumatech, zatímco u pacientů s renálním selháváním a hypertriacylglycerolemii je utilizace exogenních tukových emulzí nižší.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Intralipid je v dlouhodobém klinickém užívání. Jeho bezpečnost je určena na podkladě klinických zkušeností a dokumentace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vaječný lecithin přečištěný frakcionací, glycerol, voda pro injekci, hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Intralipid lze mísit pouze s těmi léčivými přípravky, u kterých existují doklady o kompatibilitě.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti je 18 měsíců.

Doba použití po prvním otevření: vzhledem k možnosti mikrobiologické kontaminace má být emulze spotřebována okamžitě po otevření, nespotřebované množství emulze má být odborně znehodnoceno.

Doba použitelnosti po přidání nebo smíchání: podle návodu.

V případě, že infuzní roztok obsahuje příměsi jiných přípravků, má být infuze podána do 24 hodin.

Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let je roztok (ve vacích a aplikačních setech) třeba chránit před světlem, dokud není podání dokončeno (viz body 4.2, 4.4 a 6.6).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem!

Po přidání jiných živin:

Mísení v plastových vacích (neobsahujících ftaláty): směsi připravené asepticky v kontrolovaných a validovaných aseptických prostorách se mají spotřebovat do 7 dnů po přípravě. Směsi mohou být uchovávány až 6 dní v chladničce (2 °C - 8 °C) a následná doba infuze má být do 24 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Infuzní vak. Obal se skládá z vnitřního vaku a přebalu. Absorbér kyslíku a integrátor identity jsou umístěny mezi vnitřním vakem a přebalem. Vnitřní vak je primárním obalem pro přípravek Intralipid. Přebal poskytuje ochranu během uchovávání a to tím, že svými obalovými vlastnostmi slouží jako bariéra pro vodu a kyslík. Absorbér kyslíku absorbuje a naváže kyslík, který by se vyskytoval mezi vnitřním vakem a přebalem. Indikátor integrity bude reagovat s volným kyslíkem a změni barvu v případě poškození přebalu z čiré na černou.

Vnitřní vak vyrobený z vícevrstevného polymerního filmu **Biofine** se skládá z poly(propylen/ethylen) kopolymeru, termoplastického elastomeru (SEBS a SIS). Porty pro infuzi a aditiva jsou vyrobené z polypropylenu termoplastického elastomeru (SEBS) a vybavené syntetickými polyizoproteinovými zátkami.

- Přebal s kyslíkovou bariérou se skládá z pololefinu a polyethyltereftalátu nebo polyolefin, polyethyltereftalátu a poly(ethylvinyl) alkoholu (EVOH).
- Absorbér kyslíku se skládá z práškového železa v polymerovém sáčku.
- Indikátor integrity (Oxalert) se skládá z roztoku citlivého na kyslík v polymerovém sáčku.
- Žádné složky obalu neobsahují latex ani PVC.

Velikosti balení: 1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml
 1 x 250 ml, 10 x 250 ml
 1 x 500 ml, 12 x 500 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužívejte, je-li balení poškozeno.

Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let chraňte před světlem, dokud není podání dokončeno. Vystavení přípravku Intralipid okolnímu světlu, zejména po přidání příměsí se stopovými prvky a/nebo vitaminy, vede k tvorbě peroxidů a dalších produktů rozkladu, čemuž lze zamezit ochranou před světlem (viz body 4.2, 4.4 a 6.3).

Infuzní vak: Před odstraněním přebalu je potřeba zkontrolovat indikátor integrity (Oxalert). Jestliže je indikátor černý, kyslík pronikl přebalem a přípravek se má zlikvidovat. Po otevření přebalu se má přebal, absorbér kyslíku a indikátor integrity zlikvidovat.

Aditiva mají být přidána asepticky. K přípravku Intralipid se nemají přidávat jednotlivé roztoky elektrolytů. Přímo se mají přidávat pouze léky, živiny, nebo roztoky elektrolytů, u nichž byla kompatibilita zdokumentovaná. Pro různé druhy směsí jsou data o kompatibilitě k dispozici u výrobce. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi AB
Rapskatan 7
75174 Uppsala
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

76/552/70-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 10. 1970

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 3. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 9. 2020