sp.zn. sukls1917/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SMOFlipid infuzní emulze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1000 ml infuzní emulze obsahuje:

Sojae oleum raffinatum	60 g
Triglycerida saturata media	60 g
Olivae oleum raffinatum	50 g
Piscis oleum omega-3 acidis abundans	30 g

Celková energie:	8,4 MJ/l (= 2000 kcal/l)
pH	cca 8
Osmolalita:	cca380 mosmol/kg

Pomocné látky se známým účinkem:
1000ml emulze obsahuje až 5 mmol sodíku (jako je hydroxid sodný a natrium-oleát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní emulze
Popis přípravku: bílá homogenní emulze

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Zdroj energie, esenciálních mastných kyselin a omega-3 mastných kyselin pro pacienty, jako součást režimu parenterální výživy, kde perorální příjem, nebo enterální výživa není možná, je nedostatečná nebo kontraindikovaná.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování
Dávka a rychlost podání je dána schopností pacienta eliminovat podaný tuk. Viz bod 4.4.

Dospělí:
Běžná dávka je 1,0–2,0 g tuku/kg těl. hm./den, což odpovídá 5–10 ml/kg těl. hm/den.
Doporučená rychlost infuze je 0,125 g tuku/kg těl. hm./hod, což odpovídá 0,63 ml emulze přípravku Smoflipid/kg těl. hm./hod. a dávkování by nemělo překročit 0,15 g tuku/kg těl. hm./hod., což odpovídá 0,75 ml přípravku Smoflipid/kg těl. hm./hod.

Pediatrická populace

Novorozenci a kojenci
Počáteční dávka má být 0,5–1,0 g tuku/kg těl. hm./den, následovaná postupným zvyšováním o 0,5–1,0 g tuku/kg těl. hm./den až na 3,0 g tuku/kg těl. hm./den.

Nedoporučuje se překročit denní dávku 3,0 g tuku/kg těl. hm./den, což odpovídá 15 ml přípravku Smoflipid/kg těl. hm./den.

Rychlost infuze by neměla překročit 0,125 g tuku/kg těl. hm./hod.
Nedonošeným dětem a dětem s nízkou porodní hmotností by se přípravek Smoflipid měl podávat kontinuální infuzí po dobu 24 hodin.

Děti
Nedoporučuje se překročit denní dávku 3,0 g tuku/kg těl. hm./den, což odpovídá 15 ml přípravku Smoflipid/kg těl. hm./den.

Denní dávka má být během prvního týdne podávání postupně zvyšována.

Rychlost infuze by neměla překročit 0,15 g tuku/kg těl. hm./hod.

Způsob podání
Intravenózní infúze do periferní nebo centrální žíly.
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 rybí, vaječné, sójové bílkoviny nebo bílkoviny obsažené v burských oříšcích nebo na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká forma hyperlipidémie.
- Těžká jaterní nedostatečnost.
- Závažné poruchy krevní srážlivosti.
- Pokročilé selhávání ledvin bez možnosti dialýzy nebo hemofiltrace.
- Akutní šok.
- Všeobecné kontraindikace infuzní léčby: akutní plicní edém, hyperhydratace, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost.
- Nestabilizovaný klinický stav (např. těžké poúrazové stavy, nekompenzovaný diabetes mellitus, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, embolie, metabolická acidóza, těžká sepse a hypotonická dehydratace).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Schopnost eliminovat tuk je individuální, a proto musí být monitorovaná podle obvyklých klinických postupů. Obecně se pro hodnocení schopnosti eliminace používá kontrola hladiny triglyceridů. Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů se známým rizikem výskytu hyperlipidémie (např. pacienti s vysokými dávkami lipidů, vážnou sepsí a extrémně nízkou porodní hmotností). Koncentrace triglyceridů v séru by obecně neměla po dobu infuze překročit 3 mmol/l. Pokud během nebo po infuzi překročí sérová nebo plasmatická hladina triglyceridů hodnotu 3 mmol/l, mělo by se uvažovat o snížení dávek nebo ukončení podávání tukové emulze. Předávkování může vyvolat syndrom přetížení tuky, viz bod 4.8.

Tento léčivý přípravek obsahuje sójový olej, rybí tuk a vaječné fosfolipidy, které mohou vzácně vyvolat alergické reakce. Mezi sójovými boby a burskými oříšky byla pozorována zkřížená alergická reakce.

Při zhoršeném metabolizmu lipidů, který se může vyskytnout u pacientů s renální insuficiencí, diabetem mellitus, pankreatitidou, zhoršenou funkcí jater, hypothyroidizmem a při sepsi, je nutno podávat přípravek Smoflipid opatrně.

Zkušenosti s podáváním pacientům s diabetem mellitus nebo s renální insuficiencí jsou limitované.

Podávání samotných mastných kyselin se středním řetězcem může vyvolat metabolickou acidózu. Toto nebezpečí je možno eliminovat současným podáváním mastných kyselin s dlouhým řetězcem, které jsou součástí emulze Smoflipid. Současné podávání cukrů snižuje riziko metabolické acidózy.
Doporučuje se proto simultánně podávat roztoky cukrů nebo roztoky aminokyselin obsahující cukry. Je třeba pravidelně kontrolovat laboratorní testy obecně používané při intravenózní výživě. Jsou to: glykémie, jaterní testy, acidobazická rovnováha, bilance tekutin, kompletní krevní obraz a sérové elektrolyty.

Při výskytu jakýchkoli projevů nebo příznaků anafylaktické reakce (jako horečka, třes, vyrážka nebo dyspnoe) se podávání roztoku musí okamžitě přerušit.

Přípravek Smoflipid se má s opatrností podávat novorozencům a nedonošencům s hyperbilirubinémií a s pulmonální hypertenzí. U novorozenců, zejména nedonošených novorozenců na dlouhodobé parenterální výživě, se má monitorovat: počet krevních destiček, jaterní testy a sérové triglyceridy.
Vystavení roztoků pro intravenózní parenterální výživu světlu, zejména po přidání příměsi 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 Smoflipid třeba chránit před okolním světlem, dokud není podání dokončeno (viz body 4.2, 6.3 a 6.6).

Vysoké hladiny lipidů v plazmě mohou interferovat s některými krevními laboratorními testy, např. při stanovení hemoglobinu.

Smoflipid obsahuje až 5 mmol sodíku na 1000 ml. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Jestliže kompatibilita není známa, je třeba se vyhnout přidání léků nebo jiných látek k emulzi Smoflipid (viz bod 6.2 a 6.6).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Heparin podávaný v klinických dávkách vyvolává přechodné zvýšení uvolňování lipoproteinové lipázy do oběhu. Toto může nejprve vyvolat zvýšení plazmatické lipolýzy, s následným snížením clearance triglyceridů.

Sójový olej má přirozený obsah K_1 vitaminu. Obsah v emulzi Smoflipid je však tak malý, že se nedá očekávat signifikantní vliv na proces srážení krve u pacientů léčených kumarinovými deriváty.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

K dispozici nejsou dostatečné údaje o použití přípravku Smoflipid u těhotných nebo kojících žen. Studie na reprodukční toxicitu u zvířat nejsou k dispozici. V období těhotenství a kojení může být nutná parenterální výživa. Přípravek Smoflipid by se měl podávat těhotným a kojícím matkám pouze po pečlivém uvážení.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se vyskytují v průběhu podávání tukových emulzí:

	Časté ≥ 1/100 < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 < 1/1000	Velmi vzácné ≤ 1/10000
Cévní poruchy			hypotenze,hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dyspnoe	
Gastrointestinální poruchy		nechutenství, nauzea, zvracení		
Poruchy reprodukčního systému a prsu				priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	malé zvýšení tělesné teploty	třes	hypersenzitivní reakce (např. anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, kožní vyrážka, kopřivka, zčervenání pokožky, bolest hlavy), pocit chladu a tepla, bledost, cyanóza, bolest krku, zad, kostí, hrudníku a beder	

Při výskytu uvedených nežádoucích účinků, nebo jestliže hodnota triglyceridů v séru je při podávání přípravku Smoflipid vyšší než 3 mmol/l, musí se podávání tukové emulze zastavit nebo když je to třeba, podávat tukovou emulzi v redukované dávce.

Přípravek Smoflipid musí být vždy součástí kompletní parenterální výživy, společně s podáváním aminokyselin a glukózy. Nauzea, zvracení a hyperglykémie jsou příznaky, které se vztahují k podmínkám pro indikaci parenterální výživy a někdy se mohou vyskytnout i při parenterální výživě.

Aby se předešlo škodlivým účinkům zvýšené hladiny triglyceridů a glukózy v séru, je nezbytné monitorování obou parametrů.

Syndrom přetížení tuky:
Zhoršená schopnost eliminovat triglyceridy může vést ke vzniku „Syndromu přetížení tuky“, který může být způsobený předávkováním. Z těchto důvodů se musí sledovat možné symptomy metabolického přetížení. Příčina může být genetická (individuální rozdíly v metabolizmu) nebo metabolizmus tuku může být ovlivněn aktuálním nebo předcházejícím onemocněním. Syndrom může též vzniknout při závažné hypertriglyceridémii, dokonce i při doporučené infuzní rychlosti, a v souvislosti s náhlým zhoršením klinického stavu pacienta, např. při zhoršení funkce ledvin nebo při infekci. Syndrom přetížení tuky je charakterizovaný hyperlipémií, horečkou, tukovou infiltrací, hepatomegalií s nebo bez ikteru, splenomegalií, anémií, leukopenií, trombocytopenií, poruchami koagulace, hemolýzou, retikulocytózou, patologickými funkčními jaterními testy a kómatem.
Symptomy jsou obvykle reverzibilní po přerušení podávání infuze s obsahem tuku.
Jestliže se vyskytnou symptomy syndromu přetížení tuky, infuze přípravku Smoflipid má být přerušena.

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

Předávkování, které vede k syndromu přetížení tuky, se vyskytuje při příliš rychlém podávání tukové emulze nebo chronicky při doporučených dávkách v souvislosti se změnou klinického stavu pacienta, např. při poruše renálních funkcí nebo infekci.

Předávkování může vyvolat nežádoucí účinky (viz bod 4.8). V těchto případech by se mělo podávání tukové emulze zastavit, nebo jestli je to nutné, pokračovat se sníženým dávkováním.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

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

Tuková emulze má velikost částic a biologické vlastnosti podobné endogenním chylomikronům.
Složky emulze Smoflipid: sójový olej, triglyceridy se středním řetězcem, olivový a rybí tuk mají, kromě jejích energetické složky, vlastní farmakodynamické vlastnosti.

Sójový olej má vysoký obsah esenciálních mastných kyselin. Nejvyšší koncentraci má omega-6-mastná kyselina, kyselina linolová (přibližně 55–60 %). Alfa-linolenová kyselina, ω-3 mastná kyselina se nacházejí asi v 8 %. Tato část tukové emulze Smoflipid zabezpečuje potřebné množství esenciálních mastných kyselin.

Mastné kyseliny se středním řetězcem se rychle oxidují a poskytují bezprostředně dostupnou energii pro organizmus.

Olivový olej poskytuje především energii ve formě mono-nenasycených mastných kyselin, které jsou méně náchylné na peroxidaci, než odpovídající množství poly-nenasycených mastných kyselin.

Pro rybí tuk je typický vysoký obsah eikozapentaenové kyseliny (EPA) a dokozahexaenové kyseliny (DHA). DHA je důležitou strukturální složkou buněčných membrán, zatímco EPA je prekurzorem eikozanoidů v prostaglandinech, tromboxanech a leukotrienech.

Vitamín E chrání nenasycené mastné kyseliny proti lipidové peroxidaci.

Byly provedeny dvě studie u pacientů s dlouhodobou nutriční parenterální podporou. Primárním cílem obou studií bylo prokázání bezpečnosti. Prokázání účinnosti bylo dalším cílem jedné ze studií, která byla vedena s pediatrickými pacienty. Tato studie byla rozdělena do skupin podle věku (1 měsíc – < 2 roky, respektive 2-11 let). Obě studie prokázaly, že přípravek Smoflipid má stejný bezpečnostní profil jako komparátor (Intralipid 20 %). Účinnost u studie s pediatrickými pacienty byla hodnocena podle přírůstku hmotnosti, výšky, BMI (body mass index), prealbuminu a podle hladiny proteinů vážících se na retinol a podle profilu mastných kyselin. Nebyl pozorován žádný rozdíl ve sledovaných parametrech u jednotlivých skupin pacientů, kromě profilu mastných kyselin po 4 týdnech podávání. Profil mastných kyselin u pacientů léčených přípravkem Smoflipid vykazoval zvýšení omega-3-mastných kyselin v lipoproteinech plasmy a ve fosfolipidech červených krvinek a z toho důvodu odpovídal složení infundované emulze.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Jednotlivé triglyceridy mají různou hodnotu clearance, ale po dobu podávání tukové emulze je Smoflipid jako směs eliminovaný rychleji než triglyceridy s dlouhým řetězcem (LCT) při nízké hladině

triglyceridů. Ze všech složek má olivový olej nejpomalejší clearance (poněkud nižší než LCT), triglyceridy se středně dlouhým řetězcem nejrychlejší (MCT). Rybí tuk ve směsi s LCT má stejný clearance jako LCT samotné.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V předklinických studiích se nezjistily žádné jiné vedlejší účinky než ty, které se daly očekávat po podání vysokých dávek tuků, na základě studií toxicity a genotoxicity po podání jednotlivé dávky a po podání opakovaných dávek emulze přípravku Smoflipid. Při studii lokální tolerance na králících, se zjistila lehká a přechodná zánětlivá reakce po intra-arteriálním podání a po podání paravenózním nebo podkožním. Po intramuskulárním podání byla pozorována středně těžká zánětlivá reakce a u některých zvířat vznikla nekróza tkáně.

Při pokusech na morčatech (maximisation test) vyvolal rybí tuk středně těžký stupeň kožní senzibilizace. Ve studiích systémové antigenicity se nezjistily důkazy o anafylaktickém potenciálu rybího tuku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Glycerol, vaječný lecithin, tokoferol alfa, voda pro injekci, hydroxid sodný na úpravu pH, natrium-oleát.

6.2. Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření:
Chemická a fyzikální stabilita pro použití byla prokázána na 24 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska by měla být emulze použita ihned. Není-li použita ihned, doba použití a podmínky před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2–8 °C.

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

Uchovávat při teplotě do 25 °C. Chránit před mrazem.

Skladování po smísení:
Z mikrobiologického hlediska je třeba směs použít ihned po přidání aditiv k emulzi přípravku Smoflipid. Jestliže se směs nepoužije ihned, za dobu použití a podmínky před použitím odpovídá uživatel a neměla by být delší než 24 hodin při teplotě 2–8 °C, pokud nebyla aditiva přidána za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Skleněná lahev

Sklo typu II, bezbarvé, s uzávěrem z butylové pryže.

Infuzní vak
Vak skládající se z vnitřního vaku s přebalem. Absorbér kyslíku a indikátor integrity (Oxalert) jsou umístěny mezi vakem a přebalem.

- Vnitřní obal je vyroben z vícevrstvé polymerní fólie, Biofine.
- Vnitřní vak Biofine se skládá s poly(propylen/ethylen) kopolymeru a termoplastových elastomerů (SEBS a SIS). Porty pro infuzi a aditiva jsou vyrobené z polypropylenu a termoplastového elastomeru (SEBS) a jsou vybavené syntetickými polyizoprenovými zátkami.
- Přebal kyslíkové bariéry se skládá z polyethylen tereftalátu a polyolefinu nebo polyethylen tereftalátu, polyolefinu a ethylen-vinyl alkohol kopolymeru (EVOH).
- Absorbér kyslíku se skládá z železitého prášku a polymerního sáčku.
- Indikátor integrity se skládá z roztoku citlivého na kyslík v polymerním sáčku.

Přebal, absorbér kyslíku a indikátor integrity mohou být po otevření přebalu zlikvidovány. V případě porušení přebalu bude indikátor integrity (Oxalert) reagovat s volným kyslíkem a změní barvu z průhledné na černou.

Velikost balení:
Sklo: 1 x100ml, 1 x 250ml, 1 x 500ml, 10 x 100ml, 10 x 250ml, 10 x 500ml
Plastový vak: 1 x 100 ml, 1 x 250 ml, 1 x 500 ml, 1 x 1000 ml, 6 x 1000 ml, 10 x 100 ml, 10 x 250 ml, 12 x 500 ml, 20 x 100 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Použijte pouze v případě, že emulze je homogenní.

Při použití u novorozenců a dětí mladších 2 let chraňte před světlem, dokud není podání dokončeno. Vystavení přípravku Smoflipid okolnímu světlu, zejména po přidání příměsi 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).

Pro obal infuzní vak: Zkontrolujte indikátor integrity (Oxalert) před odstraněním přebalu. Jestliže je indikátor černý, kyslík pronikl přes přebal a přípravek by se měl zlikvidovat.
Před podáním zkontrolujte vizuálně emulzi, jestli nedošlo k rozdělení fází. Ujistěte se, že výsledná emulze pro infuzi nevykazuje žádnou separaci fází.
Pouze k jednorázovému použití. Nespotřebované množství emulze má být znehodnoceno.

Aditiva:
Pro přípravu „All-In-One“ směsí pro celkovou parenterální výživu (TPN) je možno míchat emulzi Smoflipid s aminokyselinami, glukózou a roztoky elektrolytů.

Kompatibilita s různými aditivy a doba skladování různých směsí je dostupná na vyžádání u držitele registračního rozhodnutí.

Aditiva je třeba přidávat asepticky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi AB, Rapsgatan 7, 751 74 Uppsala, Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

76/123/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRÁCE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4.5.2005
Datum posledního prodloužení registrace: 23.10.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 2. 2022