

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SMOFlipid, 20% infusiooniemulsioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1000 ml infusiooniemulsiooni sisaldab:

puhastatud sojaõli	60,0 g
keskmise ahelaga triglütseriidid	60,0 g
puhastatud oliiviõli	50,0 g
rohkest oomega-3 rasvhappeid sisaldav kalaõli	30,0 g

Energeetiline koguväärtus:	8,4 MJ/l (=2000 kcal/l)
pH väärtus:	ligikaudu 8
Osmolaalsus:	ligikaudu 380 mosm/kg

Teadaolevat toimet omavad abiained:

1000 ml infusiooniemulsiooni sisaldab kuni 5 mmol naatriumi (naatriumhüdroksiidi ja naatriumoleaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusiooniemulsioon.

Valge homogeenne emulsioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Energia-, asendamata rasvhapete ja oomega-3 rasvhapete vajaduse katmine patsientidel parenteraalse toitumise ühe osana, kui suukaudne või enteraalne toitmine ei ole võimalik, on ebapiisav või vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendi võime infundeeritavaid rasvu elimineerida peab ületama annuse suuruse ja infusioonikiiruse, vt lõik 4.4.

Täiskasvanud

Standardne annus on 1,0...2,0 g rasvu kg kehakaalu kohta päevas, mis vastab 5...10 ml preparaadile kg kehakaalu kohta päevas.

Soovitav infusioonikiirus on 0,125 g rasvu kg kehakaalu kohta tunnis, mis vastab 0,63 ml SMOFlipid'ile kg kehakaalu kohta tunnis ning ei tohiks olla suurem kui 0,15 g rasvu kg kehakaalu kohta tunnis, mis vastab 0,75 ml SMOFlipid'ile kg kehakaalu kohta tunnis.

Lapsed

Vastsündinud, imikud ja väikelapsed

Algannus peaks olema 0,5...1,0 g rasvu kg kehakaalu kohta päevas, millele järgneb edasine suurendamine 0,5...1,0 g kaupa rasvu kg kehakaalu kohta päevas kuni 3,0 g rasvu kg kehakaalu kohta päevas.

Soovitav on mitte ületada ööpäevast annust 3 g rasvu kg kehakaalu kohta päevas, mis vastab 15 ml SMOFlipid'ile kg kehakaalu kohta päevas.

Infusioonikiirus ei tohiks ületada 0,125 g rasvu kg kehakaalu kohta tunnis. Enneaegsetele ja väikese sünnikaaluga vastsündinutele tuleks SMOFlipid'i manustada püsiinfusioonina ligikaudu 24 tunni jooksul.

Lapsed

Soovitav on mitte ületada ööpäevast annust 3 g rasvu kg kehakaalu kohta päevas, mis vastab 15 ml SMOFlipid'ile kg kehakaalu kohta päevas.

Ööpäevast annust tuleks suurendada järk-järgult esimese manustamisnädala jooksul.

Infusioonikiirus ei tohiks ületada 0,15 g rasvu kg kehakaalu kohta tunnis.

Manustamisviis

Intravenoosne infusioon perifeersesse või tsentraalveeni.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus kala-, muna-, soja- või maapähkliproteiinide, toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske hüperlipideemia.
- Raske maksapuudulikkus.
- Rasked verehüübimishäired.
- Raske neerupuudulikkus, kui puudub võimalus hemofiltratsiooni või dialüüsi tegemiseks.
- Äge šokk.
- Üldised vastunäidustused infusioonravile: äge kopsuturse, hüperhüdratsioon, dekompenseeritud südamepuudulikkus.
- Ebastabiilsed seisundid (nt rasked traumajärgsed seisundid, kompenseerimata diabeet, äge müokardiinfarkt, insult, embolism, metaboolne atsidoos ja raske sepsis ning hüpotooniline dehüdratsioon).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna organismi võime rasvu elimineerida on individuaalne, tuleks seda kontrollida vastavalt arsti konkreetsele otsusele. Üldiselt tehakse seda seerumi triglütseriiditasemete kontrollimisena. Eriline ettevaatus on vajalik märkimisväärse hüperlipideemia riskiga patsientide korral (nt patsiendid suure lipiidide annusega, raske sepsisega ja äärmiselt väikese sünnikaaluga imikud). Triglütseriidide kontsentratsioon vereseerumis ei tohiks infusiooni ajal üldjuhul olla kõrgem kui 3 mmol/l. Annuse vähendamist või lipiidide emulsiooni manustamise lõpetamist tuleks kaaluda, kui seerumi või plasma triglütseriidide tase infusiooni ajal või pärast seda ületab 3 mmol/l. Üleannustamine võib põhjustada rasvade ülekuullastussündroomi teket, vt lõik 4.8.

Ravim sisaldab sojaoaõli, kalaõli ja muna fosfolipiide, mis võivad harva põhjustada allergilisi reaktsioone. Sojaoa ja maapähkli vahel on täheldatud ristuvat allergilist reaktsiooni.

SMOFlipid'i tuleb ettevaatusega manustada lipiidide metabolismihäirete korral, mida võib esineda neerupuudulikkuse, diabeedi, pankreatiidi, maksafunktsiooni häirete, hüpoteoidismi ja sepsise korral.

Kliinilised andmed diabeedi või neerupuudulikkusega patsientide kohta on piiratud.

Ainult keskmise ahelaga rasvhapete manustamisel võib tagajärjeks olla metaboolne atsidoos. Metaboolse atsidoosi riski saab märkimisväärselt vähendada, kui samaaegselt SMOFlipid'iga infundeeritakse ka pika ahelaga rasvhappeid. Kui samaaegselt manustatakse ka süsivesikuid, väheneb risk veelgi. Seetõttu on soovitatav samaaegselt selle preparaadiga infundeerida ka süsivesikuid või süsivesikuid sisaldavat aminohappelahust. Regulaarselt tuleks teostada laborianalüüse, mida rakendatakse intravenoosse toitmise jälgimiseks. Selliste testide hulka kuuluvad vere glükoosisisalduse, maksafunktsiooni, happe-alustasakaalu, vedelike tasakaalu, täisvere koostise ning elektrolüüditasemete määramine.

Kui tekib ükskõik milline anafülaktilisele reaktsioonile viitav näht või sümptom (nt palavik, külmavärinad, lööve või hingeldus), tuleb infusioonravi koheselt katkestada.

SMOFlipid'i tuleb manustada ettevaatusega hüperbilirubineemiaga vastsündinutele ja enneaegsetele ning pulmonaalse hüpertensiooni korral. Pikaajaliselt parenteraalsel toitmisel olevatel vastsündinutel, eriti enneaegsetel vastsündinutel tuleb jälgida trombotsüütide arvu veres, maksafunktsiooni näitajaid ja seerumi triglütseriidide taset.

Kui vereplasmas on lipiidide tase kõrge, võib see häirida mõningate laborianalüüside teostamist, nt hemoglobiinisalduse määramist.

SMOFlipid sisaldab kuni 5 mmol naatriumi 1000 ml kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

Üldiselt tuleks vältida teiste ravimpreparaatide või ainete lisamist SMOFlipid'ile, v.a juhtudel, kui vastav kokkusobivus on teada (vt lõigud 6.2 ja 6.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes annustes põhjustab hepariin pöörduvat lipoproteiinlipaasi vabanemise suurenemist vereringesse. Selle esialgseks tagajärjeks võib olla suurenenud plasma lipolüüs, millele järgneb pöörduv triglütseriidide kliirensi alanemine.

Sojaõli koostisesse kuulub looduslikult K₁-vitamiin. Selle vitamiini sisaldus SMOFlipid'i koostises on aga niivõrd väike, et arvatavasti ei avalda see aine märkimisväärset mõju koagulatsiooniprotsessidele patsientidel, kes saavad ravi kumariini derivaatidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

SMOFlipid'i kasutamise kohta rasedatel või rinnaga toitvatel naistel andmeid ei ole. Reproduktsoonitoksilisuse uuringuid katseloomadel teostatud ei ole. Raseduse ja imetamise ajal võib vajalikuks osutuda parenteraalne toitmine. SMOFlipid'i tohib rasedatele ja rinnaga toitvatele naistele manustada ainult pärast hoolikat kaalumist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Rasvemulsioonide manustamisel täheldatud kõrvaltoimed:

	<i>Sage</i> ($\geq 1/100$ kuni <1/10)	<i>Aeg-ajalt</i> ($\geq 1/1000$ kuni <1/100)	<i>Harv</i> ($\geq 1/10\ 000$ kuni <1/1000)	<i>Väga harv</i> (<1/10 000)
<i>Vaskulaarsed häired</i>			Hüpotensioon, hüpertensioon	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			Düspnoe	
<i>Seedetrakti häired</i>		Isutus, iiveldus, oksendamine		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				Priapism
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Keha-temperatuuri vähene tõus	Külmavärinad	Ülitundlikkusreaktsioonid (nt anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid, nahalööve, nõgestõbi, nahapunetus, peavalu), kuuma- või külmatunne, kahvatus, tsüanoos, valud kaelapiirkonnas, seljas, luudes, rinnus ja nimmepiirkonnas	

Selliste kõrvaltoimete tekkimisel või juhul, kui infusiooni käigus tõuseb triglütseriiditase üle 3 mmol/l, tuleb SMOFlipid'i infusioon katkestada või vajadusel jätkata väiksemate annustega.

SMOFlipid'i tuleb alati kasutada osana täielikust parenteraalsest toitmisest, sh aminohapete ja glükoosi manustamine. Iiveldus, oksendamine ja hüperglükeemia on parenteraalsele toitmisele viitavate seisunditega seotud sümptomid ning võivad seoses parenteraalse toitmisega aeg-ajalt esineda.

Soovitav on triglütseriidide ja vere glükoositaseme monitooring, kuna nende kontsentratsioonide liigne suurenemine võib osutada kahjulikuks.

Rasvade üleküllastussündroom

Halvenenud võime triglütseriidide elimineerida võib preparaadi liigselt manustamisel viia „rasvade üleküllastussündroomi“ tekkeni. Patsienti tuleb jälgida metaboolse ülekoormuse võimalike nähtude suhtes. Sündroomi tekkepõhjused võivad olla geneetilised (individuaalsed iseärasused ainevahetuses) või olemasolevad või varem esinenud haigused, mille tõttu on rasvade ainevahetuses tekkinud muutused. Selline sündroom võib olla põhjustatud ka raskest hüpertriglütserideemiast, mis võib tekkida ka soovitatud infusioonikiirustel, kui patsiendi kliinilises seisundis toimub äkiline muutus, nagu näiteks neerufunktsiooni halvenemine või infektsioon. Rasvade üleküllastussündroomi iseloomulikeks sümptomiteks on hüperlipemia, palavik, rasvinfiltatsioonide teke, hepatomegalia koos ikterusega või ilma, splenomegalia, aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, verehüübimise häire, hemolüüs ja retikulotsütoos, hälbed maksafunktsiooninäitajates ja kooma. Tavaliselt on kõik sümptomid rasvemulsiooni infusiooni katkestamisel pöörduvad.

Rasvade üleküllastussündroomi nähtude tekkimisel tuleb SMOFlipid'i infusioon katkestada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rasvade üleküllastussündroomile viiv üleannustamine võib tekkida liiga kiire infusiooni korral või krooniliselt, kui soovitatud kiirustel teostatava infusiooni foonil tekib muutus patsiendi üldseisundis (nt häirub neerufunktsioon või tekib infektsioon).

Üleannustamine võib põhjustada kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Sellistel juhtudel tuleb lipiidide infusioon katkestada või vajadusel jätkata seda väiksemates annustes.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Parenteraalsed toitelahused, rasvemulsioonid.

ATC-kood: B05BA02.

Selle rasvemulsiooni koostisesse kuuluvate osakeste suurus ja bioloogilised omadused on sarnased endogeensete külomikronite vastavatele omadustele. SMOFlipid'i koostisosad: sojaõli, keskmise ahelaga triglütseriidid, oliiviõli ja kalaõli omavad lisaks energeetilisele väärtusele ka farmakodünaamilisi omadusi.

Sojaõli sisaldab suures koguses asendamatu rasvhappeid. Oomega-6 rasvhappe linoolhappe sisaldus on kõige suurem (ligikaudu 55...60%); peaaegu 8% sisaldusest langeb oomega-3 rasvhappe alfa-linoleenhappe arvele. See osa SMOFlipid'ist katab asendamatu rasvhapete vajaduse.

Keskmise ahelaga rasvhapped oksüdeeruvad kiiresti ja on seega organismile kiiresti kättesaadavaks energiaallikaks.

Oliiviõli koostises on suurima energeetilise väärtusega monoküllastamata rasvhapped, mis on peroksüdatsioonireaktsioonidele tunduvalt vähem vastuvõtlikud kui samaväärne kogus polüküllastamata rasvhappeid.

Kalaõli iseloomustavad suur eikosapentaehappe (EPA) ja dokosaheksaehappe (DHA) sisaldus. DHA on oluline rakumembraanide struktuurielement, samas kui EPA on eikosanoidide (prostaglandiinide, tromboksaanide ja leukotrienide) prekursoriks.

E-vitamiin kaitseb küllastamata rasvhappeid lipiidide peroksüdatsiooni eest.

Pikaajalist toetavat toitmist vajavate patsientide koduse parenteraalse toitmise kohta on läbi viidud kaks uuringut. Mõlema uuringu esmaseks eesmärgiks oli tõestada ohutust. Ühe, lapspatsientidel läbi viidud uuringu sekundaarseks eesmärgiks oli efektiivsus. See uuring stratifitseeriti vanuserühmade järgi (vastavalt 1 kuu...<2 aastat ja 2...11 aastat). Mõlemast uuringust ilmnas, et Smoflipid'i ohutusprofiil on sarnane komparaatoriga (Intralipid 20%). Pediaatrilises uuringus mõõdeti efektiivsust kehakaalu suurenemise, pikkuse, kehamassi indeksi, prealbumiini, retinooliga seonduva valgu ja rasvhapete profiili kaudu. Pärast 4-nädalast ravi puudusid erinevused vanuserühmade vahel mistahes parameetrite osas välja arvatud rasvhapete profiil. Smoflipid'i patsientide rasvhapete profiilis esines oomega-3 rasvhapete osakaalu suurenemine plasma lipoproteiinide ja punavereliblede fosfolipiidide hulgas, mis peegeldab infundeeritud lipiidide emulsiooni koostist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Erinevatel triglütseriididel on erinev kliirens, kuid SMOFlipid, mis kujutab endast segu erinevatest lipiididest, elimineerub kiiremini kui pika ahelaga triglütseriidid (LCT) ning tema infusioonil kujunevad madalamad triglütseriidide kontsentratsioonid. Oliiviõlil on preparaadi komponentidest kõige aeglasem kliirens (mõnevõrra aeglasem kui pika ahelaga triglütseriididel), keskmise ahelaga

triglütseriididel on kliirens aga kõige kiirem. Pika ahelaga triglütseriididega segatud kalaõlil on sama kliirens nagu pika ahelaga triglütseriididel eraldi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

SMOFlipid emulsiooni manustamisel ühekordse ja korduvtoksilisuse ning genotoksilisuse prekliinilistes uuringutes, ei ole täheldatud preparaadil muid toimeid kui need, mida eeldati suurte annuste lipiidide manustamisel. Kүүлikutel teostatud lokaalse taluvuse uuringus täheldati preparaadi intraarteriaalsel, paravenoosel või subkutaansel manustamisel ajutist põletikureaktsiooni. Intramuskulaarsel manustamisel täheldati mõningatel katseloomadel mõõduka raskusega ajutist põletikureaktsiooni ja koenekroosi.

Merisigadel teostatud testis (Maksimeerimistest) täheldati kalaõlil mõõdukat nahka sensibiliseerivat toimet. Süsteemesse antigeensustestis ei täheldatud kalaõlil ainsatki viidet anafülaktilise potentsiaali olemasolule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütserool
Muna letsitiin
All-*rac*- α -tokoferool
Süstevesi
Naatriumhüdrokksiid pH reguleerimiseks
Naatriumoleaat

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmakordset avamist.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb emulsioon kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

Säilitamine pärast segamist

Kui SMOFlipid'ile lisatakse teisi aineid, tuleb valmis segatud infusioonilahus mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks kohe ära kasutada. Kui valmis segatud lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C, välja arvatud juhul, kui segamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Klaaspudel

II tüüpi klaasist, värvitu, butüülkummist korgiga.

Infusioonikott

Pakend koosneb sisemisest (vahetu pakend) ja välimisest kotist. Sisemise ja välimise koti vahele on paigutatud hapnikuabsorbent ning terviklikkuse indikaator (Oxalert™).

- Sisemine kott on valmistatud mitmekihilisest polümeerikilest (*Biofine*).
- *Biofine* sisemine kott on valmistatud polüpropüleen/etüleen kopolümeerist ja termoplastilistest elastomeeridest (SEBS ja SIS). Infusiooni- ja lisamispidid on valmistatud polüpropüleenist ja termoplastilisest elastomeerist (SEBS) ning varustatud sünteetilisest polüisopreenist korkidega.
- Hapnikubarjääri funktsiooniga välimine kott on valmistatud poüetüleentereftalaadist ja polüolefiin- või polüetüleentereftalaadist, poüolefiinist ning etüleen-vinüülalkoholi kopolümeerist (EVOH).
- Hapnikuabsorbent on polümeerpakendisse paigutatud rauapuru.
- Terviklikkuse indikaator on polümeerpakendisse paigutatud hapnikule tundlik lahus.

Välimine kott, hapnikuabsorbent ja terviklikkuse indikaator tuleb välimise koti avamise järel ära visata. Kui välimine kott on katki, reageerib terviklikkuse indikaator (Oxalert™) vaba hapnikuga ja värvub mustaks.

Pakendi suurused:

<u>Klaaspudel</u>	<u>Plastkott</u>
100 ml	100 ml
10x100 ml	10x100 ml, 20x100 ml
250 ml	250 ml
10x250 ml	10x250 ml
500 ml	500 ml
10x500 ml	12x500 ml
	1000 ml
	6x1000 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutada ainult siis, kui emulsioon on homogeenne.

Infusioonikott: Enne välimise koti eemaldamist tuleb hinnata terviklikkuse indikaatorit (Oxalert). Kui indikaator on musta värvi, on hapnik välimise koti läbinud ning preparaat tuleb ära visata.

Enne manustamist kontrollida emulsiooni visuaalselt faaside separatsiooni suhtes.

Veenduge, et lõplikus infusiooniemulsioonis ei esineks viiteid faaside separatsioonile.

Ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata emulsioon tuleb ära visata.

Lisandid

SMOFlipid'i võib aseptilistes tingimustes segada aminohapete, glükoosi- ja elektrolüüdidilahustega, nii et saadakse nn kõik ühes tüüpi segu parenteraalseks toitmiseks.

Andmeid erinevate lisandite kokkusobivuse kohta ning nende säilitusaegade kohta on võimalik saada müügiloa hoidjalt vastava avalduse alusel.

Kõik lisandid tuleb lisada aseptilistes tingimustes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER

468905

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.03.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.12.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2019