

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Oliclinomel N4-550 E İnfüzyonluk Elektrolitli Aminoasit Çözeltisi, Glukoz Çözeltisi, Lipid Emülsiyonu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Bölümler arasındaki bölme açılarak karıştırıldığında oluşan karışımın her 100 ml'si aşağıdaki etkin maddeleri içerir:

Rafine zeytin yağı (%80) + Rafine soya yağı (%20)	: 2 g
L-alanin	: 0.456 g
L-arjinin	: 0.253 g
Glisin	: 0.227 g
L-histidin	: 0.106 g
L-izolösin	: 0.132 g
L-lösin	: 0.161 g
L-lizin (0.160 g L-lizin HCl olarak)	: 0.128 g
L-metiyonin	: 0.088 g
L-fenilalanin	: 0.123 g
L-prolin	: 0.150 g
L-serin	: 0.110 g
L-treonin	: 0.092 g
L-triptofan	: 0.040 g
L-tirozin	: 0.009 g
L-valin	: 0.128 g
Sodyum asetat 3H ₂ O	: 0.098 g
Sodyum gliserofosfat 5H ₂ O	: 0.214 g
Potasyum klorür	: 0.119 g
Magnezyum klorür 6H ₂ O	: 0.045 g
Glukoz (8.8 g glukoz monohidrat olarak)	: 8 g
Kalsiyum klorür 2H ₂ O	: 0.030 g

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız. Üç bölmenin içeriği karıştırıldıktan sonra oluşan son karışımın her bir litresi aşağıdakileri sağlar:

Azot: 3.6 g

Amino asit: 22 g

Glukoz: 80 g

Lipid: 20 g

Toplam kalori: 610 kcal

Protein dışı kalori: 520 kcal

Glukoz kaynaklı kalori: 320 kcal

Lipid kaynaklı kalori: 200 kcal

Protein dışı kalori / azot oranı: 144 kcal/g N

Sodyum: 21 mmol
Potasyum: 16 mmol
Magnezyum: 2.2 mmol
Kalsiyum: 2 mmol
Fosfat (Lipid emülsiyonundan gelen fosfat dahil): 8.5 mmol
Asetat: 30 mmol
Klorür: 33 mmol
pH: 6
Ozmolarite: 750 mOsm/l

3. FARMASÖTİK FORMU

OLICLINOMEL N4-550 E, bir bölümünde lipid emülsiyonu, bir bölümünde elektrolitli amino asit çözeltisi ve diğer bir bölümünde kalsiyumlu glukoz çözeltisi içeren üç bölümlü plastik torbalarda ambalajlanmıştır.

İntravenöz infüzyon için emülsiyon (karışım gerçekleştirildikten sonra)

Karışım gerçekleştirilmeden önceki görünümü:

- Lipid emülsiyonu: süt görünümlü, homojen sıvı şeklinde.
- Amino asit ve glukoz çözeltileri: Berrak ve renksiz ya da hafifçe sarı görünümlü.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler ve 2 yaşından büyük çocuklar için, oral ya da enteral beslenmenin olanaksız, yetersiz ya da kontrendike olduğu durumlarda, parenteral beslenme amacıyla kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

Dozaj, oral/enteral yoldan sağlanan ek enerji veya proteinler yanında hastanın enerji tüketimine, klinik durumuna, vücut ağırlığına ve OLICLINOMEL bileşenlerini metabolize edebilmesine göre belirlenir; bu nedenle, buna uygun torba boyutu seçilmelidir.

Uygulamaya hastanın klinik durumunun gerektirdiği süre devam edilebilir.

Erişkinler

Gereksinim:

Ortalama günlük azot ihtiyacı 0.16 - 0.35 g/kg'dır (yaklaşık 1 - 2 g amino asit/kg/gün).

Enerji ihtiyacı, hastanın nutrisyonel durumu ve katabolizma düzeyine bağlı olarak değişir ve ortalama 25 - 40 kcal/kg/gün'dür.

Maksimum günlük doz:

OLICLINOMEL N4-550 E'nin maksimum günlük dozu 40 ml/kg'dır (örneğin 70 kg'lık bir hasta için 2800 ml'dir). Maksimum günlük dozlarla kilogram başına 0.88 g amino asit, 3.2 g glukoz, 0.8 g lipid, 0.84 mmol sodyum ve 0.64 mmol potasyum sağlanır.

2 yaşından büyük çocuklar

Gereksinim:

Ortalama günlük azot ihtiyacı 0.35 - 0.45 g/kg'dır (yaklaşık 2 - 3 g amino asit/kg/gün).

Enerji ihtiyacı, hastanın yaşı, nutrisyonel durumu ve katabolizma düzeyine bağlı olarak değişir ve ortalama 60 - 110 kcal/kg/gün'dür.

Pozoloji:

Dozaj sıvı alımı ve günlük azot gereksinimine bağlıdır.

Alınacak miktarlar çocuğun hidrasyon durumuna göre ayarlanmalıdır.

Maksimum günlük doz:

OLICLINOMEL N4-550 E'nin 2 yaşından büyük çocuklarda maksimum günlük dozu 100 ml/kg'dır. Maksimum günlük dozlarla kilogram başına 2.2 g amino asit, 8 g glukoz, 2 g lipid, 2.1 mmol sodyum ve 1.6 mmol potasyum sağlanır.

Uygulama şekli

Tek kullanımlıdır.

Torba bir kez açıldıktan sonra mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalı ve daha sonraki infüzyonlar için saklanmamalıdır.

Rekonstitüsyon sonrası görünüm: Süt görünümlü homojen sıvı.

Emülsiyonun hazırlanması ve uygulamaya hazırlanmasıyla ilgili Bölüm 6.6'ya bakınız.

SANTRAL VEYA PERİFERİK BİR VENDEN, İNTRAVENÖZ OLARAK UYGULANIR (OLICLINOMEL N4-550 E'nin düşük osmolaritesi nedeniyle).

Parenteral nutrisyonun infüzyon süresi 12-24 saat olarak önerilmektedir.

Uygulama hızı, uygulanacak doza, uygulanacak karışımın özelliklerine, hastanın günlük sıvı alımına ve infüzyonun süresine göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Normal koşullarda, uygulama hızı ilk 1 saat içinde kademeli olarak artırılmalıdır.

Maksimum infüzyon hızı

Genel bir kural olarak, saatte 3 ml/kg'lık infüzyon hızı aşılmamalıdır (saatte kilogram başına 0.06 g amino asit, 0.24 g glukoz ve 0.06 g lipid).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

OLICLINOMEL N4-550 E, hemofiltrasyon ya da diyaliz imkanı bulunmayan ciddi böbrek yetmezliğinde ve ileri derecede karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir. Böbrek / Karaciğer yetmezliğiyle ilgili ek bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

2 yaş altı çocuklarda önerilmez.

2 yaşın üstündeki çocuklarda ortalama günlük azot ihtiyacı 0.35 - 0.45 g/kg'dır (yaklaşık 2 - 3 g amino asit/kg/gün). Enerji ihtiyacı, hastanın nutrisyonel durumu ve katabolizma düzeyine

bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Ortalama 60 -110 kcal/kg/gün'dür.

Çocuklarda doz, sıvı alımına ve günlük azot ihtiyacına göre belirlenir. Çocuğun hidrasyon durumu göz önüne alınarak ayarlanmalıdır.

OLICLINOMEL N4-550 E'nin çocuklardaki maksimum günlük dozu 100 ml/kg'dır. Bu maksimum günlük dozlarla kilogram başına 2.2 g amino asit, 8 g glukoz, 2 g lipid, 2.1 mmol sodyum ve 1.6 mmol potasyum sağlanır. Genel bir kural olarak özel vakalar dışında, 3 g/kg/gün amino asit ve/veya 17 g/kg/gün glukoz ve/veya 3g/kg/gün lipid dozları, aşılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Bu popülasyonla ilgili ek bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

OLICLINOMEL N4-550 E'nin kullanımı aşağıda durumlarda kontrendikedir:

- Kalori - azot oranı ve enerji kaynağı uygun olmadığı için, 2 yaşın altındaki çocuklarda, süt çocuklarında ve prematür yeni doğanlarda.
- Yumurta, soya ya da yer fıstığı proteinlerine, etkin maddelere ya da içindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda.
- Amino asit metabolizmasında doğumsal anomali olması durumunda.
- Ciddi hiperlipidemi ya da hipertrigliseridemiyle karakterize ciddi lipid metabolizması bozukluklarında.
- Ağır hiperglisemide.
- Sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum ve/veya fosforun plazma düzeylerinin yüksek olması durumunda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eğer herhangi bir alerjik reaksiyona bağlı olan semptom gelişirse (terleme, ateş, titreme, baş ağrısı, deride döküntü ya da dispne), infüzyona hemen son verilmelidir. Bu ilaç soya yağı ve yumurta fosfotidleri içermektedir. Soya yağı ve yumurta fosfotidleri aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir. Soya fasülyesi ile yer fıstığı proteinleri arasında çapraz alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir.

Bir intravenöz infüzyona başlanıldığında, özel klinik izlem gerekmektedir.

İnfüzyona başlamadan önce, ağır sıvı elektrolit dengesi bozuklukları, şiddetli sıvı yüklenmesi durumları ve ağır metabolik bozukluklar düzeltilmelidir.

Torbanın üç bölmesinden birine ya da karıştırılarak emülsiyon haline getirilmiş karışıma, oluşacak son karışımdaki geçimlilik ve stabiliteleri (özellikle lipid emülsiyonunun stabilitesi) kanıtlanmamış ilaç ya da diğer maddeler eklenmemelidir. Aşırı kalsiyum ve fosfor eklenmesi kalsiyum fosfat çökeltisi oluşumuna neden olabilir. Çökelti oluşumu ya da lipid emülsiyonunun destabilize olması damar tıkanıklığıyla sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 6.2 ve 6.6).

Parenteral nutrisyon için intravenöz kateterlerin kullanımı sırasında, bu kateterlerin bakımının iyi yapılmamasına ve hastalık, ilaç ya da parenteral formülasyonların immün supresif etkilerine bağlı olarak enfeksiyon ve sepsis görülebilir. Damar yoluna ulaşım ile ilgili sepsis, parenteral nutrisyon uygulanan hastalarda oluşabilen bir komplikasyondur. Ateş/titreme ve damar yolu ulaşım cihazıyla ilgili teknik komplikasyonların belirti ve işaretlerinin gözlenmesiyle ve lökositoz ve/veya hiperglisemi açısından laboratuvar testlerinin yapılmasıyla

gerçekleştirilecek dikkatli bir izlem enfeksiyonların erken tanısına yardımcı olabilir. Parenteral nutrisyona gereksinimi olan hastalar, malnutrisyon ve/veya altta yatan hastalıkları nedeniyle sıklıkla enfeksiyonlara yatkındır. Nutrisyon formülasyonlarının hazırlanmasında olduğu kadar kateter yerleştirme ve bakımında aseptik tekniklere verilen önemin artırılmasıyla, septik komplikasyonların sıklığı azaltılabilir.

Tedavi boyunca hasta, su ve elektrolit dengesi, serum ozmolaritesi, serum trigliseridleri, asit - baz dengesi, kan glukozu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon testleri ve trombositler dahil kan sayımları yapılarak izlenmelidir.

Besleyici maddelerin miktarı hastanın gereksinimlerine göre ayarlanmadıysa ya da diyetle verilen herhangi bir bileşenin metabolik kapasitesi doğru olarak değerlendirilmediyse metabolik komplikasyonlar gelişebilir. Advers metabolik etkiler, uygun olmayan besleyici maddelerin uygulanmasından, besleyici maddelerin aşırı miktarlarda uygulanmasından ya da uygulanan bir karışımın hastanın bireysel gereksinimine uygun olmayan bileşimde olmasından kaynaklanabilir.

Serum trigliserit konsantrasyonu ve vücuttan lipid atılımının yeterliliği, düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Serum trigliserit konsantrasyonu, infüzyon süresince 3 mmol/l'yi geçmemelidir. Serum trigliserit konsantrasyonu ölçülmeden önce, en az 3 saatlik bir sürekli infüzyon verilmelidir.

Eğer lipid metabolizmasında bir anormallik olduğu düşünülüyorsa, 5-6 saat süreyle hastaya lipid verilmeden, serum trigliserid düzeylerini ölçen testlerin, günlük olarak yapılması önerilmektedir. Yetişkinlerde, lipid emülsiyonu içeren infüzyon kesildikten sonra 6 saat içinde serum berrak hale gelmelidir. Bir sonraki infüzyon, serum trigliserit konsantrasyonu normal değerlerine döndüğü zaman uygulanmalıdır.

Benzer ürünlerle yağ yüklenmesi sendromu görülebildiği bildirilmiştir. Aşırı dozda alındığı durumlarda, OLICLINOMEL bileşimindeki lipidlerin ortamdaki uzaklaştırılmasındaki yetersizlik “yağ yüklenmesi sendromu” ile sonuçlanabilir, ancak ürünün talimatlara uygun şekilde uygulanması durumunda da belirti ve işaretler oluşabilmektedir (Bkz. aynı zamanda Bölüm 4.8).

Hipertrigliseridemi durumunda OLICLINOMEL infüzyon hızı ayarlanmalı ve/veya insülin uygulanmalıdır.

Ek ilaç verilirken, son karışımın ozmolaritesi uygulamadan önce ölçülmelidir. Elde edilen karışım, son ozmolaritesine bağlı olarak, santral ya da periferik bir venden uygulanmalıdır. Uygulanan son karışım hipertonikse, periferik bir venden uygulandığında venöz iritasyona neden olabilir.

Ürünün doğal içeriği eser element ve vitamin içermesine rağmen bu miktarlar vücut gereksinimlerini karşılamada yetersiz olduğundan, yetmezlik oluşmasını önlemek için gereksinime yönelik eklemeler yapılmalıdır. Ürüne ekleme yapmak için talimatlara bakınız (Bkz Bölüm 6.6).

Serum ozmolaritesi yüksek, adrenal yetmezliği, kalp yetmezliği ya da pulmoner disfonksiyonu olan hastalara OLICLINOMEL uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Ağır beslenme bozukluğu olan hastalarda nutrisyon tedavisi, hastalarda anabolizma arttıkça potasyum, fosfor ve magnezyumun hücre içine geçişinin artışıyla karakterize bir sendrom olan “yeniden besleme” sendromuna neden olabilir. Bu durumlarda tiamin eksikliği ve sıvı retansiyonu da görülebilmektedir. Dikkatli izlem ve aşırı beslemeden kaçınılarak besleyici maddelerin miktarının yavaş yavaş artırılmasıyla bu komplikasyonlardan kaçınmak mümkündür. Benzer ürünlerle yapılan uygulamalarda bu sendrom bildirilmiştir.

Primer torbada kalabilecek rezidüel havaya bağlı oluşabilecek hava embolisi olasılığı nedeniyle torbalar birbirine seri olarak bağlanmamalıdır.

Dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle aşağıda belirtilmiş olan durumlarda, düzenli klinik ve laboratuvar testleri uygulanmalıdır:

- Amino asit metabolizması bozuklukları.
- Nörolojik bozukluklara neden olabileceğinden, karaciğer yetmezliğine bağlı amonyak düzeylerinin yüksekliği.
- Böbrek dışı yöntemlerle atık maddelerin temizlenmesi yapılamıyorsa metabolik asidoz ya da hiperazotemide kötüleşme riski nedeniyle böbrek yetmezliğinde, özellikle hiperkalemi varsa. Bu hastalarda sıvı ve elektrolit durumu yakından izlenmelidir.
- Metabolik asidoz (laktik asidoz varlığında, karbonhidrat uygulaması önerilmemektedir).
- Diabetes Mellitus: kan glukoz düzeyi, glukozüri, ketonüri takip edilmelidir ve gereken durumlarda, insülin dozunun ayarlanması gereklidir.
- Pıhtılaşma bozuklukları.
- Anemi.
- Hiperlipidemi (emülsiyonun içinde lipid olmasından dolayı).

Pediyatrik hastalarda alınacak özel önlemler

Pediyatrik popülasyonda gerçekleştirilen bir çalışma bulunmamaktadır.

2 yaşın üstündeki çocuklara uygulandığında, günlük toplam doza denk düşen hacimde bir torba kullanmak gereklidir.

Vitamin ve eser elementlerin verilmesi her zaman gerekmektedir; pediyatrik formüller kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Seftriakson-kalsiyum tuzu şeklinde çökelmeler görülebileceğinden, seftriaksonun kalsiyum içeren intravenöz çözeltilerle birlikte uygulanmaması gerekir.

Zeytinyağı ve soya yağı doğal vitamin K1 içerir. Vitamin K1, kumarinin (ya da varfarin dahil kumarin türevlerinin) antikoagülan etkinliğine karşıt etkide bulunur.

Emülsiyon, psödoaglutinasyon olasılığı nedeniyle, aynı infüzyon hattından aynı anda kanla birlikte verilmemelidir.

Eğer lipidlerin vücuttan atılım süresinden önce kan örneği alınmışsa (lipid emülsiyonu verildikten sonraki 5-6 saat içinde), emülsiyonun içeriğindeki lipid, bazı laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir (örneğin bilirubin, laktat dehidrogenaz, oksijen saturasyonu, hemoglobin).

OLICLINOMEL'in potasyum içeriği nedeniyle potasyum tutucu diüretikleriyle (örneğin amilorid, spironolakton, triamteren), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleriyle, anjiyotensin II reseptör antagonistleriyle ya da immün süpresan takrolimus veya siklosporinle tedavi görmekte olan hastalarda hiperkalemi riski açısından özel dikkat gerekir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):

Bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

OLICLINOMEL N4-550 E doktor tarafından her bir hasta için olası yarar/zarar riski göz önünde bulundurularak kesin gerekliyse gebelik döneminde kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Bu ilacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçtiği bilindiğinden emzirmekte olan annelerde OLICLINOMEL N4-550 E dikkatle kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OLICLINOMEL N4-550 E, parenteral uygulamaya yönelik bir preparat olduğundan, kullanımı sırasında araç ve makine kullanımı mümkün değildir.

İlacın araç ve makine kullanım yeteneği üzerindeki etkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

OLICLINOMEL N4-550 E, N4-550 E ve N8-800 (Türkiye’de tıp kullanımında olmayan elektrolit içermeyen bir OLICLINOMEL formu) kullanım kolaylığı, güvenilirlik ve nutrisyonel etkinliği değerlendirmek amacıyla üç (3) klinik çalışmada kullanılmıştır. Bu 3 klinik çalışmada değerlendirilen 64 hastadan elde edilen toplu veriler ve pazarlama sonrası deneyim aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlarının OLICLINOMEL ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ile $< 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık*

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrısı*, Tremor**

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Diyare*, Karın ağrısı**, Kusma**, Bulantı**

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Kolestatik hepatit**, Kolestaz**, Sarılık**

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Eritema nodosum**, Aşırı terleme**

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas-iskelet ağrısı**, Sırt ağrısı**, Göğüs ağrısı**, Ekstremitelerde ağrı**, Kas spazmı**

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Titremeler*, İnfüzyon bölgesinde damar dışına sızma*, İnfüzyon bölgesinde ağrı*, İnfüzyon bölgesinde şişme*, İnfüzyon bölgesinde veziküller*, Kateter bölgesinde flebit**, Enjeksiyon bölgesinde ödem**, Lokalize ödem**, Periferik ödem**, Pireksi**, Sıcaklık hissi**, Hipertermi**, Halsizlik**, Enflamasyon**

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kan bilirubin düzeylerinde artış**, Karaciğer enzimlerinde yükselme*, Gamma-glutamil transferaz yükselmesi*, Kan trigliseritlerinde yükselme*, Kan alkalin fosfataz düzeylerinde artış*, Karaciğer enzimlerinde yükselme**, Kan glukozunda yükselme**, Hiperglisemi**

* Klinik çalışmalar sırasında bildirilen advers etkilerdir. Bu çalışmalarda yalnızca 64 hasta OLICLINOMEL'e maruz kalmıştır.

** OLICLINOMEL'in pazarlama sonrası deneyiminde bildirilen advers etkilerdir.

Yağ yüklenmesi sendromu

Benzer ürünlerle yağ yüklenmesi sendromu görülebildiği bildirilmiştir. Aşırı dozda alındığı durumlarda, OLICLINOMEL bileşimindeki lipidlerin ortamdan uzaklaştırılmasındaki yetersizlik "yağ yüklenmesi sendromu" ile sonuçlanabilir, ancak ürünün talimatlara uygun şekilde uygulanması durumunda da belirti ve işaretler oluşabilmektedir (Bkz. aynı zamanda Bölüm 4.8). Bu sendromda hastanın klinik durumu aniden bozulur ve tipik belirtileri arasında hiperlipidemi, ateş, karaciğerde yağlı infiltrasyon, hepatomegali, anemi, lökopeni, trombositopeni, pıhtılaşma bozuklukları ve koma bulunur. Lipid emülsiyonunun infüzyonu kesildiğinde, bu bulgular geriler.

Pediyatrik popülasyon

Lipid infüzyonu alan çocuklarda trombositopeni görüldüğü bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Yanlış uygulamalarda (doz aşımı ve/veya önerilenden daha yüksek infüzyon hızı), hipervolemi ve asidoz meydana gelebilir.

OLICLINOMEL dahil total parenteral nutrisyon (TPN) çözeltilerinin aşırı hızlı uygulanması ciddi ve fatal sonuçlara neden olmuştur.

Gereğinden fazla glukoz uygulanırsa, hiperglisemi, glukozüri ve hiperozmolar sendrom gelişebilir.

Yağların hızlı infüzyonu ya da uygun olmayan büyük hacimlerin uygulanması sonucunda mide bulantısı, kusma, titreme ve elektrolit bozuklukları görülebilir. Bu gibi durumlarda, infüzyon hemen kesilmelidir.

Lipidlerin vücuttan atılımının azaldığı durumlarda, “yağ yüklenmesi sendromu” meydana gelebilir. Lipid infüzyonunun kesilmesi durumunda, belirtileri genellikle geriler (aynı zamanda bkz. bölüm 4.8).

Bazı ciddi vakalarda, hemodiyaliz, hemofiltrasyon ya da hemodiafiltrasyon gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Parenteral beslenme çözeltileri / Kombinasyonlar

ATC kodu: B05BA10

OLICLINOMEL N4-550 E, azot/enerji dengesini azot kaynağından (L serisi amino asitler) ve enerjiyi de glukoz ile esansiyel yağ asitlerinden sağlayan üç bölümlü bir karışımdır. Ek olarak elektrolit de içermektedir.

Amino asit çözeltisi, protein sentezi açısından vazgeçilmez olan 15 adet L serisi amino asit (8'i esansiyel amino asit) içerir.

Amino asitler aynı zamanda enerji kaynağıdır, oksidasyonları sonucunda azotun üre formunda atılımını sağlar.

Preparatın amino asit profili aşağıdaki gibidir:

- Esansiyel amino asit miktarının, toplam amino asit miktarına oranı: %40.5
- Esansiyel amino asit (g) miktarının, toplam azot (g) miktarına oranı: 2.5
- Dallanmış zincirli amino asit miktarının, toplam amino asit miktarına oranı: %19

Preparatta karbonhidrat kaynağı olarak glukoz (80 g/l) bulunmaktadır.

Lipid emülsiyonu, rafine zeytin yağı ile rafine soya yağının birleşiminden oluşur (oran 80/20'dir).

Yağ asitlerinin yaklaşık dağılımı aşağıdaki gibidir:

- %15 doymuş yağ asitleri
- %65 tekli doymamış yağ asitleri
- %20 çoklu doymamış yağ asitleri

Fosfolipidlerin, trigliseritlere oranı 0.06'dır.

Orta düzeydeki esansiyel yağ asidi içeriği olan OLICLINOMEL N4-550 E, esansiyel yağ asidi eksikliklerini gidermek yanında, diğer yağ asidi türevlerinin durumunu da normalleştirir.

Zeytinyağı, dikkate değer miktarlarda alfa tokoferol içermektedir. Alfa tokoferol, orta düzeyde alınan çoklu doymamış yağ asitleriyle birlikte, E vitamini düzeylerini normalleştirerek lipid peroksidasyonunu azaltır.

Parenteral beslenmeye gereksinimi olan hastalar protein, karbonhidrat ve lipid yanında yeterli miktarda elektrolitlere de gereksinim duyarlar. OLICLINOMEL N4-550 E'nin bir litresi içinde

21 mmol sodyum, 16 mmol potasyum, 2.2 mmol magnezyum, 2 mmol kalsiyum, 8.5 mmol fosfat (lipid emülsiyonundan gelen fosfat dahil), 30 mmol asetat ve 33 mmol klorür bulunur.

Doğasıyla günlük gereken elektrolitlerin önemli bir bölümünü karşılar. Ancak parenteral beslenmeye gereksinimi olan hastalarda protein, karbonhidrat ve lipid ihtiyacı bir ya da birkaç gün stabil kalabilmesine rağmen elektrolit gereksinimi çok kısa sürelerde değişebilmektedir. OLICLINOMEL N4-550 E'nin ambalajı, hastanın artan günlük gereksinimlerini karşılamak için torbaya kolayca ek elektrolit eklenebilmesini sağlayabilecek şekilde tasarlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emülsiyonun içeriğinde bulunan maddelerin her biri (amino asitler, elektrolitler, glukoz, lipidler), ayrı ayrı uygulandıkları koşullardakiyle aynı şekilde dağılır, metabolize olur ve atılırlar.

Emilim:

İntravenöz yoldan uygulanan ilaçların içindeki etkin maddeler uygulamadan hemen sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Dağılım:

Glukoz tüm hücrelere dağılarak vücudun enerji gereksinimini karşılayan temel monosakkarittir. Dolaşımdan eritrositler hariç hücrelere geçişi için insülin gerekir.

İntravenöz olarak uygulanan amino asitler doku absorpsiyonu ile hızla kandan uzaklaştırılır ve yine burada hızla metabolize edilirler (protein sentezi, oksidasyon).

Lipidler dolaşım sisteminde şilomikronlar adı verilen (apolipoprotein ile kaplı lipid tanecikleri) küçük tanecikler şeklinde taşınmaktadır. Lipid emülsiyonun intravenöz uygulamasını takiben lipidler, apolipoproteinler ile kompleks oluşturur, HDL, VLDL ve şilomikronlar dahil olmak üzere lipoproteinler olarak birleştirilir ve/veya metabolize edilmek üzere karaciğere taşınırlar.

Sodyumun dağılımı dokulara göre değişir: kas, karaciğer, böbrek, kıkırdak ve deride hızlı, eritrosit ve nöronlarda yavaş, kemikte ise çok yavaştır. Potasyum hücre içine, hücre dışındaki konsantrasyonunun 40 katına ulaşana kadar aktif transport ile girer. Klorürün vücuttaki düzeyleri, sodyumun konsantrasyon değişiklikleri ile yakından ilişkilidir. Klorür, normalde kemik dokuda düşük miktarlarda ve bağ dokusunun bazı bileşenlerinde, örneğin kolajen dokuda yüksek miktarlarda bulunur. Bunun yanında eritrosit ve gastrik mukozada da yüksek konsantrasyonda bulunur. Kalsiyum hem hücre içi, hem de hücre dışı düzeyde hayatın devamı için önemli bir katyondur. Sistemik dolaşıma giren kalsiyum, albumine bağlanır (%40-50). Gereksinime göre ya plazmada kalır ya da dokulara dağılır. Kalsiyum plasenta ve anne sütüne de geçer. Fosfat, hemen hemen tüm organ ve dokularda gerçekleşen önemli metabolik ve enzimatik reaksiyonlarda yer aldığından parenteral beslenme amacıyla intravenöz olarak uygulandığında kandan süratle hücrelere geçer. Organizmaya sodyum tuzu şeklinde infüzyon yoluyla verilen asetat, bir hidrojen iyonu olarak, tüketilen her asetat iyonu yerine bir bikarbonat iyonu sağlar ve hızla karbondioksit ve suya metabolize olur.

Biyotransformasyon:

Glukoz vücutta kolaylıkla pirüvik asit veya laktik asit yolu ile metabolize olarak enerji sağlar ve büyük oranda karbondioksit ile suya dönüşür. Glukoz saatte 0.5 g/kg'a kadar olan dozlarda glukozüriye yol açmaksızın uygulanabilir. En yüksek infüzyon hızı olan saatte 0.8 g/kg hızında, uygulanan glukozun yaklaşık %95'i vücutta kalır.

İntravenöz olarak uygulanan amino asitler, barsaktan emilen amino asitlere benzer bir şekilde ve oranda metabolize olurlar. Protein sentezindeki kullanımlarına ek olarak, artık amino asitler metabolik yakıt olarak da kullanılmaktadır. Amino asitler deamine edilmekte ve amonyum üre

döngüsüne girmektedir. Amino asitin karbon atomları derhal piruvat, asetil CoA, asetoasetat veya sitrik asit siklusuna çevrilmiştir.

İntravasküler olarak uygulanan lipidler, lipoliz süreciyle metabolize olurlar. Orta zincir uzunluğundaki trigliseridler, uzun zincirli trigliseridlerden daha hızlı hidrolize edilirler. Ayrıca hidroliz, emülsiyondaki fosfolipid içeriğine de bağlıdır. Fosfolipid içeriği arttıkça hidrolizin etkinliği azalmaktadır, çünkü fosfolipidden zengin tanecikler fazla bulduklarında, hidrolizi inhibe edebilirler.

Elektrolitlerden sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum ve klorür herhangi bir biyotransformasyona uğramazlar. Gereksinime göre ya vücut sıvı ve dokularına dağılır ya da elimine edilirler. Fosfat, hemen hemen tüm organ ve dokularda gerçekleşen önemli metabolik ve enzimatik reaksiyonlarda yer alır. İnfüzyon yoluyla sodyum tuzu şeklinde uygulanan asetat, bir hidrojen iyonu olarak, tüketilen her asetat iyonu yerine bir bikarbonat iyonu sağlar ve hızlı karbondioksit ve suya metabolize olur.

Eliminasyon:

Karbondioksit ile suya dönüşen glukoz normalde solunum yolu ile karbondioksit olarak ve idrarla su olarak atılır. Kandaki glukoz düzeyi böbrek eşiği olan %160-180 mg'ı aştığında, glukoz idrarla doğrudan da atılabilir (glukozüri).

Amino asitler protein sentezinde kullanıldıklarından alındıkları şekliyle eliminasyona uğramazlar. Amino asit artıkları ise deamine edilerek NH₄⁺ (amonyum) - üre döngüsüne girmekte ve esas olarak idrarla atılmaktadır.

Lipid emülsiyonunun atılım hızı, partikül büyüklüğüne bağlıdır. Küçük lipid partikülleri klerensi geciktirmekte; bunun yanısıra lipoprotein lipaz aracılığıyla lipolizi artırmaktadır. OLICLINOMEL N4-550 E'nin bileşimindeki lipid emülsiyonunun içindeki lipid partikülleri, şilomikronların büyüklüğüne yakındır; dolayısıyla emülsiyonun atılım hızı da benzerdir.

Sodyum esas olarak renal yolla atılır fakat aynı zamanda büyük çoğunluğu renal yolla geri emilir. Az miktarda sodyum ise feçes ve ter ile atılır. Aşırı terleme olmadıkça deri ile itrah önemsizdir. Sodyum metabolizmasını yakından izleyen klorür iyonu da esas olarak idrarla atılır. Böbreklerden klorür geri emilimi, genellikle sodyumun geri emilimini takip eder. Bunun yanında ter yoluyla da bir miktar atılmaktadır. Potasyumun %80-90'ı böbrekler ile atılır. Geri kalanı dışkı ile ve çok az bir kısmı da terleme ile atılır. Potasyum glomerüllerde filtre edilir, proksimal tüplerden geri emilir ve distal tübüllerde Na-K değişimi ile sekrete edilir. Potasyumun tübüler sekresyonu, hidrojen iyon değişimi, asit-baz dengesi ve adrenal hormonlardan da etkilenir. Kalsiyum esas olarak feçes ile atılır; az miktarda ter bezleri ile de atılmaktadır. Magnezyum idrarla (%50), feçes, anne sütü ve tükürükle atılır. Fosfatlar renal yolla atılırlar. Plazma fosfatı glomerüllerden filtre edilir ve %80'den fazlası tübüllerden geri emilir. Fosfatın en önemli komponentlerinden olan ve normal serum düzeyi 0.3-0.45 mg/l kadar olan fosforun ise böbreklerden atılma mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, plazmadaki fosfatın böbreklerden süzülükten sonra %85-90 oranında tübüllerden geri emildiği ve D vitamininin bu oranı arttırdığı kabul edilir. Karbondioksit ve suya metabolize olan asetat respiratuvar ve renal olarak atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

OLICLINOMEL N4-550 E preparatı ile prelinik çalışma yapılmamıştır. Ancak, OLICLINOMEL N4-550 E'nin bileşimindeki amino asit ve glukoz çözeltilerinin değişik bileşim ve konsantrasyonlarında yapılan çalışmalarda herhangi bir toksisite saptanmamıştır.

OLICLINOMEL N4-550 E'nin bileşimindeki lipid emülsiyonu kullanılarak yapılan prelinik çalışmalarda ise, yüksek miktarlarda lipid emülsiyonu alımına bağlı klasik değişiklikler gözlenmiştir. Bunlar, karaciğerde yağlanma, trombositopeni ve kolesterol yükselmesidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Saf yumurta lesitini
Gliserol
Sodyum oleat
Sodyum hidroksit
Glasiyel asetik asit
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Öncelikle uyumluluğu ve ortaya çıkan karışımın stabilitesi (özellikle lipid emülsiyonunun stabilitesi) değerlendirilmeden, OLICLINOMEL N4-550 E'yi oluşturan bölmelerin üçüne de herhangi bir ilaç eklenmemelidir.

Lipid emülsiyonunu destabilize edebilecek olan divalan katyon içeriğine (Ca^{+2} ve Mg^{+2}) ya da düşük pH'a bağlı geçimsizlikler ortaya çıkabilir.

OLICLINOMEL gibi kalsiyum içeren IV çözeltiler seftriaksonla birarada uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5)

Aynı uygulama seti, kateter ya da kanül aracılığıyla verilen çözeltilerin uyumluluğu kontrol edilmelidir.

Psödoaglutinasyon riski nedeniyle, uygulamadan önce, uygulama sırasında ya da uygulamadan sonra, aynı setten kan verilmemelidir.

6.3. Raf ömrü

2 yıl.

Bölmeler arası separatörler açılarak karıştırıldıktan sonra, 2-8°C arasında 7 gün ve ardından 25°C'nin altında en fazla 2 gün boyunca stabilitesini koruduğu gösterilmiştir. Ancak karışım gerçekleştirildikten sonra, mümkün olan en kısa süre içinde kullanılması önerilmektedir.

İlaç eklemeleri yapıldıktan sonra (elektrolitler, organik fosfat, eser elementler, vitaminler vb.) raf ömrü (aynı zamanda Bkz. Bölüm 6.6):

Özel karışımlar için, kimyasal ve fiziksel stabilitenin, 2 - 8°C arasında 7 gün ve ardından 25°C'nin altında en fazla 48 saat olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, her karışımın hemen kullanılması önerilir. Hemen kullanılmadığı durumda, kullanım öncesi saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve ilaç eklemeleri kontrollü ve validasyonu yapılmış aseptik koşullarda yapılmamışsa, 2 - 8°C'de 24 saatten fazla bekletilmemelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Bölmeler arası separatörler açılarak karıştırıldıktan sonra ya da ilaç eklemeleri yapıldıktan sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

OLICLINOMEL N4-550 E, 3 bölümlü plastik torbalarda ambalajlanmıştır. Bir bölüm lipid emülsiyon, bir bölüm elektrolitli amino asit ve diğer bir bölüm kalsiyumlu glukoz çözeltisi içerir. Her bölüm bir bölme ile ayrılmıştır. Uygulama öncesi torbalar sıkıştırılarak veya yuvarlanarak bölümler arasındaki bölme parçalanmalıdır.

Üç bölmeli torba çok katlı plastikten üretilmiştir. Bu plastik materyalin, ilaçla temas halindeki iç tabakası amino asit çözeltisi, glukoz çözeltisi ve lipid emülsiyonuyla geçimli poliolefin kopolimerlerden, diğer tabakalarıysa kopolyester ve EVA'dan (etil vinil asetat) oluşmuştur.

Üç bölmeli torba, oksijen geçirmeyen bir dış torbayla kaplıdır. Dış torba ile çok katlı torba arasında oksijen absorbanı içeren bir saşe bulunmaktadır.

Glukoz bölmesinde, ilaç eklemelerinde kullanılmak üzere bir enjeksiyon girişi vardır.

Amino asit bölmesinde, infüzyon setinin spaykının uygulanabileceği bir uygulama girişi vardır.

Separatörler ayrıldıktan sonra torbanın kapasitesi, vitamin, elektrolit ve eser element eklemeleri yapmaya yeterlidir.

Ambalaj İçeriği:

- 3 bölmeli torba içerisinde 1000 ml (400 ml %5.5 amino asit çözeltisi, 400 ml %20 glukoz çözeltisi, 200 ml %10 lipid emülsiyonu)
- 3 bölmeli torba içerisinde 1500 ml (600 ml %5.5 amino asit çözeltisi, 600 ml %20 glukoz çözeltisi, 300 ml %10 lipid emülsiyonu)
- 3 bölmeli torba içerisinde 2000 ml (800 ml %5.5 amino asit çözeltisi, 800 ml %20 glukoz çözeltisi, 400 ml %10 lipid emülsiyonu)

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tek kullanımlıdır. Kısmen kullanılmış ürünler saklanmamalı; intravenöz uygulamanın yapıldığı sağlık kuruluşunun tıbbi atık prosedürlerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanma Talimatı

Açmak için:

- Koruyucu ambalaj yırtılarak çıkarılır.
- Ambalaj çıkarıldıktan sonra, eğer varsa oksijen absorbanı da çıkarılır.
- Torbanın ve separatörlerin sağlamlığı kontrol edilir.
- Yalnızca torba zarar görmediyse, bölmeler arasındaki separatörler sağlam (bölmelerdeki sıvılar birbirine karışmadıysa), amino asit ve glukoz çözeltileri berrak, renksiz ya da hafifçe sarı renkteyse, pratik olarak görülebilir partikül içermiyorsa ve emülsiyon süt görünümde homojen bir sıvıysa kullanılmalıdır.

Çözeltilerin ve emülsiyonun karıştırılması:

- Separatörleri ayırırken ortamın uygun ısıda olmasına dikkat edilmelidir.
- Torba, üst kısmından (askının bulunduğu kenar) başlayarak katlanır.
- Separatörler, uygulama girişlerine yakın yerlerden ayrılmaya başlayacaktır. Separatörler torbanın yarısına kadar açılacak şekilde, torba katlanmaya devam edilmelidir.
- Torba en az 3 defa alt-üst edilerek sıvıların karışması sağlanmalıdır.

İnfüzyonun hazırlanması:

- Aseptik koşullarda hazırlanmalıdır.
- Torba asılır.

- Uygulama portundaki plastik koruyucu çıkarılır.
- İnfüzyon setinin spaykı, uygulama portuna sıkıca yerleştirilir.

İlaç eklemeleri:

Torbalar vitamin, elektrolit ve eser elementlerin eklenebilmesine yetecek kapasitededir. Vitaminler dahil herhangi bir ekleme, separatörler ayrılarak karışım gerçekleştirildikten sonra yapılabilir.

Vitamin eklemeleri, karışım gerçekleştirilmeden önce, glukoz bölmesinin içine de yapılabilir.

Formülasyona herhangi bir ekleme sonrasında, periferik venlerden uygulamadan önce oluşan son karışımın ozmolaritesi ölçülmelidir.

OLICLINOMEL N4-550 E'nin içine aşağıdaki eklemeler yapılabilir:

- Elektrolitler (torbada bulunan elektrolitler dikkate alınmalıdır): Son karışımın, her 1 litresinin içinde 150 mmol sodyum, 150 mmol potasyum, 5.6 mmol magnezyum ve 5 mmol kalsiyum üst değerlerine kadar stabil kaldığı gösterilmiştir.
- Organik fosfat: Torba başına 15 mmol düzeyine kadar yapılan eklemelerde karışımın stabil kaldığı gösterilmiştir.
- Eser elementler ve vitaminler: Ticari olarak mevcut vitamin ve 1 mg'a kadar demir içeren eser element preparatlarıyla yapılan eklemelerde karışımın stabil kaldığı gösterilmiştir.

Mikronütrientlerin eklemeleri aseptik koşullarda kalifiye personel tarafından yapılmalıdır. Bu eklemeler torbanın enjeksiyon ucundan iğne ile yapılmalıdır:

- Enjeksiyon ucu hazırlanır.
- İğneyle enjeksiyon ucuna girilerek uygulama gerçekleştirilir.
- Torbanın içeriği eklenmiş olan ilaçla karıştırılır.

Uygulama:

Tek kullanımlıktır.

Sadece, bölmeler arasındaki separatörler açılıp karışım gerçekleştirildikten sonra uygulanmalıdır.

Oluşan son infüzyon emülsiyonunda faz ayrışması görülmediğinden emin olunmalıdır.

Torba açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Açılmış torba başka bir infüzyonda kullanmak üzere saklanmamalıdır.

Primer torbanın içinde bulunan hava nedeniyle oluşabilecek hava embolisinden sakınmak amacıyla, seri bağlantıyla kullanılmamalıdır.

Ürünün kullanılmayan kısmı ya da atık materyalle tüm gerekli cihazlar atılmalıdır.

Kısmen kullanılmış torbaları saklamayınız ve kullanım sonrası tüm cihazları atınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Baxter Healthcare Corporation lisansı ile
EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No:5
Levent 34394 İstanbul
Tel: 0212 350 80 00
Faks: 0212 350 84 64

8. RUHSAT NUMARASI

2016/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

01.02.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

01.02.2016