

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SMOFlipid 200 mg/ml, emulsione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml di emulsione per infusione contengono:

Olio di semi di soia purificato	60,0 g
Trigliceridi a media catena	60,0 g
Olio di oliva purificato	50,0 g
Olio di pesce arricchito in acidi omega-3	30,0 g

Energia totale 8,4 MJ/l (=2000 kcal/l)

pH circa 8

Osmolalità circa 380 mosm/kg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione.

Emulsione bianca omogenea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Apporto lipidico, inclusi acidi grassi essenziali e acidi grassi omega-3 a pazienti adulti, come parte di un regime di nutrizione parenterale, quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose e la velocità di infusione sono stabiliti in base alla capacità del paziente di eliminare i lipidi infusi, vedere paragrafo 4.4.

Adulti

La dose standard è di 1,0-2,0 g di lipidi/kg/die, corrispondenti a 5-10 ml/kg/die.

La velocità d'infusione raccomandata è di 0,125 g di lipidi/kg/ora, corrispondente a 0,63 ml di SMOFlipid/kg/ora e non deve superare gli 0,15 g di lipidi/kg/ora, corrispondenti a 0,75 ml di SMOFlipid/kg/ora.

Pazienti pediatrici

Ad oggi non c'è esperienza di SMOFlipid utilizzato in pazienti pediatrici. L'uso in pazienti pediatrici non è pertanto raccomandato.

Somministrazione

Per infusione endovenosa attraverso una vena periferica o centrale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alle proteine di pesce, d'uovo, di soia o di arachide o a uno qualsiasi dei principi attivi o degli eccipienti.
- Grave iperlipidemia.
- Grave insufficienza epatica.
- Gravi disturbi della coagulazione del sangue.
- Grave insufficienza renale senza possibilità di emofiltrazione o dialisi.
- Shock acuto.
- Controindicazioni generali alla terapia infusionale: edema polmonare acuto, iperidratazione e insufficienza cardiaca scompensata.
- Condizioni instabili (ad esempio gravi condizioni post-traumatiche, diabete mellito scompensato, infarto acuto del miocardio, ictus, embolia, acidosi metabolica, grave sepsi e disidratazione ipotonica).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La capacità di eliminare i lipidi dipende da individuo a individuo e perciò deve essere monitorata in accordo alla pratica clinica. Questo viene generalmente effettuato controllando i livelli dei trigliceridi. La concentrazione sierica dei trigliceridi durante l'infusione non deve superare 3 mmol/l. Un sovradosaggio può portare a sindrome da sovraccarico lipidico, vedere paragrafo 4.8.

Ad oggi non c'è esperienza nell'uso di SMOFlipid per un trattamento prolungato oltre i 14 giorni.

Questo medicinale contiene olio di semi di soia, olio di pesce e fosfolipidi d'uovo, che in rari casi possono causare reazioni allergiche. Allergie crociate sono state osservate tra semi di soia e arachidi.

SMOFlipid deve essere somministrato con cautela in condizioni di alterato metabolismo lipidico, che può comparire in pazienti con insufficienza renale, diabete mellito, pancreatite, alterata funzionalità epatica, ipotiroidismo e sepsi.

I dati clinici in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale sono limitati.

La somministrazione di soli acidi grassi a media catena può causare acidosi metabolica. Questo rischio è largamente eliminato dalla simultanea infusione degli acidi grassi a lunga catena contenuti in SMOFlipid. Una somministrazione concomitante di carboidrati eliminerà ulteriormente questo rischio. Si raccomanda, quindi, una infusione simultanea di carboidrati o di una soluzione di amminoacidi contenente carboidrati. Devono essere regolarmente controllati gli esami di laboratorio generalmente associati con il monitoraggio della nutrizione endovenosa. Questi comprendono il livello di glucosio del sangue, il test di funzionalità epatica, il metabolismo acido-base, l'equilibrio idrico, la conta totale del sangue e degli elettroliti.

Qualsiasi segno o sintomo di reazione anafilattica (come febbre, brividi, eruzione cutanea o dispnea) deve portare all'immediata interruzione dell'infusione.

Livelli elevati di lipidi nel plasma possono interferire con alcuni esami ematici di laboratorio, ad esempio quello per l'emoglobina.

L'aggiunta a SMOFlipid di altri farmaci o sostanze deve essere generalmente evitata a meno che la compatibilità sia nota (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'eparina somministrata a dosi cliniche causa un temporaneo aumento del rilascio della lipoproteina lipasi nel circolo. Questo può causare all'inizio un aumento della lipolisi plasmatica, seguita da una temporanea diminuzione nell'eliminazione dei trigliceridi.

L'olio di semi di soia contiene un quantitativo naturale di vitamina K₁. In SMOFlipid il contenuto è comunque così basso che non ci si aspetta un'influenza significativa sul processo coagulativo in pazienti trattati con derivati cumarinici.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati sulla somministrazione di SMOFlipid a donne durante la gravidanza o l'allattamento.

Non sono disponibili studi sulla tossicità riproduttiva negli animali. La nutrizione parenterale può diventare necessaria durante la gravidanza o l'allattamento. SMOFlipid deve essere somministrato a donne in gravidanza e durante l'allattamento soltanto dopo attenta valutazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti indesiderati osservati durante la somministrazione di emulsioni lipidiche:

	<i>Comuni</i> >1/100, <1/10	<i>Poco comuni</i> >1/1000, <1/100	<i>Rari</i> >1/10000, <1/1000	<i>Molto rari</i> <1/10000
<i>Patologie vascolari</i>			Ipotensione, ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			Dispnea	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Perdita di appetito, nausea, vomito		
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>				Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Lieve aumento della temperatura corporea	Brividi	Reazioni di ipersensibilità (es. reazioni anafilattiche o anafilattoidi, eruzione cutanea, orticaria, vampate di calore, cefalea), sensazione di caldo o freddo,	

			pallore, cianosi, dolore a collo, schiena, ossa, torace e dolore lombare	
--	--	--	---	--

Se questi effetti collaterali compaiono o se durante l'infusione il livello dei trigliceridi aumenta sopra le 3 mmol/l, l'infusione di SMOFlipid deve essere interrotta o, se necessario, continuata a dose ridotta.

SMOFlipid deve sempre essere parte di un trattamento di nutrizione parenterale completo comprensivo di aminoacidi e glucosio. Nausea, vomito e iperglicemia sono sintomi correlati a condizioni che indicano una nutrizione parenterale e possono talvolta essere associati alla nutrizione parenterale.

E' raccomandato il monitoraggio dei trigliceridi e dei livelli di glucosio nel sangue per evitare valori elevati, che potrebbero essere dannosi.

Sindrome da sovraccarico lipidico

Un'alterata capacità di eliminare i trigliceridi può portare alla "Sindrome da sovraccarico lipidico" che può essere causata da sovradosaggio. Possibili segni di sovraccarico metabolico devono essere tenuti sotto osservazione. La causa può essere genetica (diverso metabolismo da individuo a individuo) oppure il metabolismo lipidico può essere influenzato da malattie in corso o pregresse.

Questa sindrome può insorgere altresì durante una grave ipertrigliceridemia, anche alla velocità di infusione raccomandata e in concomitanza di un cambiamento improvviso delle condizioni cliniche del paziente, come compromissione della funzionalità renale o infezione. La sindrome da sovraccarico lipidico è caratterizzata da iperlipemia, febbre, infiltrazione grassa, epatomegalia con o senza ittero, splenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi di coagulazione, emolisi e reticolocitosi, esami anormali della funzionalità epatica e coma. I sintomi sono generalmente reversibili se l'infusione dell'emulsione lipidica viene interrotta. Se compaiono segni di sindrome da sovraccarico lipidico, l'infusione di SMOFlipid deve essere interrotta.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio che porta alla sindrome da sovraccarico lipidico può essere il risultato di una velocità di infusione troppo rapida, oppure può verificarsi alle velocità di infusione raccomandate in modo cronico in concomitanza con un cambiamento nelle condizioni cliniche del paziente, ad esempio in caso di compromissione delle funzioni renali o infezione.

Il sovradosaggio può provocare effetti collaterali (vedere paragrafo 4.8). In questo caso l'infusione di lipidi deve essere interrotta o, se necessario, continuata a dose ridotta.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: soluzione per nutrizione parenterale, emulsioni lipidiche.
Codice ATC: B05BA02

L'emulsione lipidica ha dimensioni di particelle e proprietà biologiche simili a quelle dei chilomicroni endogeni. I componenti di SMOFlipid, olio di semi di soia, trigliceridi a media

catena, olio d'oliva ed olio di pesce, hanno, ad eccezione del loro contenuto energetico, proprie caratteristiche farmacodinamiche.

L'olio di semi di soia ha un elevato contenuto di acidi grassi essenziali. L'acido grasso omega-6 acido linoleico, è il più abbondante (circa 55-60%). L'acido alfa-linolenico, un acido grasso omega-3, costituisce circa l'8%. Questa parte di SMOFlipid fornisce la quantità necessaria di acidi grassi essenziali.

Gli acidi grassi a media catena si ossidano rapidamente e forniscono al corpo una forma di energia immediatamente disponibile.

L'olio d'oliva fornisce principalmente energia sotto forma di acidi grassi mono-insaturi, che sono molto meno soggetti alla perossidazione rispetto alla corrispondente quantità di acidi grassi poli-insaturi.

L'olio di pesce è caratterizzato da un elevato contenuto di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA). Il DHA è un componente strutturale importante della membrana cellulare, mentre l'EPA è un precursore di eicosanoidi come prostaglandine, trombossani e leucotrieni.

La vitamina E protegge gli acidi grassi insaturi dalla perossidazione lipidica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I singoli trigliceridi hanno diverse velocità di eliminazione ma SMOFlipid come miscela viene eliminato più velocemente rispetto ai trigliceridi a lunga catena (LCT) con livelli di trigliceridi più bassi durante l'infusione. L'olio di oliva, fra i componenti, ha la velocità di eliminazione più bassa (in qualche modo più bassa di quella dei LCT) e i trigliceridi a media catena (MCT) la più alta. L'olio di pesce miscelato con LCT ha la stessa velocità di eliminazione degli LCT da soli.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi pre-clinici, basati su studi di tossicità e genotossicità a somministrazione unica e a dosi ripetute condotti con l'emulsione di SMOFlipid, non si sono osservati altri effetti oltre a quelli attesi dopo l'infusione di dosi elevate di lipidi. In uno studio di tolleranza locale nei conigli è stata osservata una lieve e temporanea infiammazione dopo somministrazione intraarteriosa, paravenosa o sottocutanea. Dopo somministrazione intramuscolare in alcuni animali è stata riscontrata una temporanea moderata infiammazione e una necrosi dei tessuti.

In un test su cavie (test di massimizzazione) l'olio di pesce ha evidenziato una moderata sensibilizzazione cutanea. Un test di antigenicità sistemica non ha dato indicazioni sull'evidenza di un potenziale anafilattico dell'olio di pesce.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo, Lecitina d'uovo, (\pm)- α -tocoferolo, Acqua per preparazioni iniettabili, Sodio idrossido per l'aggiustamento del pH, Sodio oleato.

6.2 Incompatibilità

SMOFlipid può essere miscelato solamente con altri medicinali per i quali sia stata documentata la compatibilità, vedere paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Validità dopo prima apertura del contenitore

La stabilità chimico-fisica dopo l'apertura è stata dimostrata essere di 24 ore a 25° C. Dal punto di vista microbiologico l'emulsione deve essere usata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione dopo l'apertura e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8° C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25° C. Non congelare.

Conservazione dopo miscelazione

Se a SMOFlipid vengono effettuate delle aggiunte, da un punto di vista microbiologico, le miscele devono essere usate immediatamente. Se le miscele non sono utilizzate immediatamente, i tempi di conservazione dopo l'apertura e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che le aggiunte non siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e validate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in vetro (tipo II, incolore) con chiusura in gomma butilica:

100 ml, 250 ml, 500 ml

10x100 ml, 10x250 ml, 10x500 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Usare solo se l'emulsione è omogenea.

Controllare l'emulsione visivamente per verificare l'assenza di separazione di fase prima della somministrazione. Assicurarsi che l'emulsione finale per l'infusione non presenti alcuna evidenza di separazione di fase.

Solo per un'unica somministrazione. L'emulsione non utilizzata deve essere scartata.

Additivi

SMOFlipid può essere miscelato in condizioni asettiche con aminoacidi, glucosio e soluzioni elettrolitiche per formare una miscela per nutrizione parenterale totale (NPT) "tutto in uno".

La compatibilità per i diversi additivi e i tempi di conservazione delle diverse miscele sono resi disponibili su richiesta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le aggiunte devono essere effettuate asetticamente.

La miscela residua dopo la somministrazione deve essere scartata.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

via Camagre 41 - Isola della Scala (VR)

8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone 100 ml	A.I.C. n° 037135011
Flacone 250 ml	A.I.C. n° 037135023
Flacone 500 ml	A.I.C. n° 037135035
10 flaconi 100 ml	A.I.C. n° 037135047
10 flaconi 250 ml	A.I.C. n° 037135050
10 flaconi 500 ml	A.I.C. n° 037135062

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2007

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2008

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HAES-steril 10 g/100 ml – Soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml di soluzione per infusione contengono:

Principi attivi:

Poli (O-2 idrossietil) amido (grado di sostituzione 0,43 - 0,55) (peso molecolare medio: 200.000 Da)	100,0 g
Sodio cloruro	9,0 g
Na ⁺	154 mmol/l
Cl ⁻	154 mmol/l
Osmolarità teorica (mOsm/l)	308
Acidità titolabile	<1,0 mmol NaOH/l
pH	3,5 – 6,0

Per gli eccipienti, vedere sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Terapia e profilassi della deficienza di volume (ipovolemia) e dello shock (terapia di sostituzione di volume) in rapporto a:
 - Interventi chirurgici (shock chirurgico)
 - Traumi (shock traumatico)
 - Infezioni (shock settico)
 - Ustioni (shock da ustione)
- Diluizione terapeutica del sangue (Emodiluizione)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per infusione endovenosa.

I primi 10-20 ml devono essere infusi lentamente tenendo il paziente sotto stretta osservazione (a causa delle possibili reazioni anafilattoidi).

La dose giornaliera e la velocità di infusione dipendono dall'entità della perdita ematica e della emoconcentrazione. L'effetto di diluizione limita l'applicazione terapeutica.

Per quanto riguarda il dosaggio deve essere considerato che l'effetto di volume intravasale è maggiore di quello del volume infuso.

La somministrazione prolungata per molti giorni è indicata solo in casi eccezionali. Deve essere considerato che il rischio di effetti indesiderati aumenta con la completa somministrazione della dose.

In caso di uso ripetuto di soluzioni contenenti idrossietil amido i parametri della coagulazione del sangue devono essere monitorati.

Deve essere evitato il sovraccarico del sistema circolatorio causato da una infusione troppo rapida e da un dosaggio troppo elevato.

Dosi raccomandate per la terapia e profilassi della deficienza di volume (ipovolemia) e dello shock (terapia di reintegrazione di volume)

La dose giornaliera e la velocità di infusione devono essere aggiustate in funzione della perdita ematica, del mantenimento o della ricostituzione dei parametri emodinamici e della emodiluizione (effetto di diluizione).

La dose massima giornaliera è 20 ml/kg/die (= 1500 ml/75 kg = 2,0 g di idrossietilamido/kg)

La durata del trattamento dipende dalla durata e dall'estensione dell'ipovolemia, dall'emodinamica e dall'emodiluizione.

Dosi raccomandate per la diluizione terapeutica del sangue

500 ml/die entro 1-2 ore per un massimo di 5 giorni o 250 ml/die entro 30-60 minuti per un massimo di 10 giorni.

4.3 Controindicazioni

- Gravi turbe della coagulazione (salvo emergenze che minacciano la vita)
- Gravi disfunzioni cardiache (insufficienza cardiaca)
- Insufficienza renale (creatinina sierica > 2 mg/dl o $\geq 177 \mu\text{mol/l}$), compresi pazienti in dialisi
- Sovraccarico di fluidi (iperidratazione), compreso l'edema polmonare
- Ipersensibilità nota all'idrossietil amido
- Emorragia cerebrale (Emorragie intracraniche)
- Grave ipernatremia
- Grave ipercloremia
- Primo trimestre di gravidanza (vedere 4.6). Nel periodo successivo della gravidanza, deve essere somministrato solo se le indicazioni sono vitali.
- In caso di deficienze fibrinogene deve essere usato solo in emergenze in cui è a rischio la vita.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Bisogna assicurare un sufficiente apporto di liquidi (2 – 3 litri/die).

E' necessario un controllo regolare degli elettroliti e del bilancio idrico.

All'inizio del trattamento devono essere controllati i valori della creatinina sierica. E' essenziale il monitoraggio giornaliero del bilancio dei fluidi e dei valori della ritenzione renale per valori limite della creatinina (1,2-2,0 mg/dl e 106-177 $\mu\text{mol/l}$, insufficienza renale compensata).

Parametri urinari patologici in presenza di livelli di creatinina sierica normali possono indicare una insufficienza renale compensata; in tali casi i livelli sierici di creatinina vanno controllati giornalmente.

In pazienti con valori di creatinina sierica normali e parametri urinari normali in trattamento con HAES-steril da parecchi giorni, i parametri di ritenzione renale vanno regolarmente controllati.

In caso di trattamento a lungo termine deve essere immediatamente interrotto se il limite di 2 mg/dl per la creatinina sierica è superato.

In caso di grave disidratazione, prima del trattamento dovrebbe essere data una soluzione cristalloide (preferibilmente una soluzione elettrolitica).

HAES-steril va infuso con particolare cura in pazienti con gravi turbe epatiche croniche o con gravi casi della sindrome di Willebrand.

Riguardo alla comparsa di reazioni anafilattoidi vedere la sezione 4.8 "Effetti indesiderati".

Alcuni lavori descrivono una correlazione tra la dose e la frequenza di prurito in pazienti con turbe otoneurologiche, come sordità improvvisa, tinnito e traumi acustici. In alcuni casi la riduzione della posologia a un massimo di 250 ml/die è consigliabile. Questo ridurrà il rischio della comparsa di prurito come effetto indesiderato. Se compare prurito, il trattamento deve essere sospeso. Bisogna assicurare al paziente un adeguato apporto di liquidi.

Non sono disponibili studi clinici sui bambini. I risultati di una valutazione retrospettiva su un campione di 150 bambini di differenti gruppi di età (da neonati ad adolescenti) che sono stati trattati periodicamente o in medicina intensiva con HAES-steril permettono di trarre la conclusione che il rapporto rischio/beneficio nel caso di una diagnosi corretta, di una applicazione appropriata e se vengono osservate le precauzioni valide per gli adulti, è positivo anche per i bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fare riferimento alla sezione 4.8 "Effetti indesiderati" per quanto riguarda la concentrazione di amilasi sierica, che può aumentare durante la somministrazione di idrossietil amido e che può interferire con la diagnosi di pancreatite.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'impiego di HAES-steril 10 g/100 ml durante la gravidanza e l'allattamento. Fare riferimento alla sezione 4.3 "Controindicazioni".

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non applicabile.

4.8 Effetti indesiderati

In casi rari, medicinali contenenti idrossietil amido possono provocare la comparsa di reazioni anafilattiche.

Nel caso di comparsa di reazioni di intolleranza, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e iniziato subito il trattamento standard di emergenza.

La somministrazione giornaliera prolungata di dosi medio-alte di idrossietil amido può comunemente causare prurito resistente al trattamento.

Questo effetto indesiderato può comparire per la prima volta anche diverse settimane dopo il completamento della terapia e perdurare per parecchi mesi, cosa che può essere molto fastidiosa per il paziente.

Raramente vengono riportate segnalazioni di dolori passeggeri nella regione renale nel corso dell'infusione. In tali casi l'infusione va interrotta immediatamente, al paziente va assicurato un sufficiente apporto di liquidi e vanno controllati i livelli di creatinina sierica.

Comunemente, la concentrazione di amilasi sierica può aumentare durante la somministrazione di idrossietil amido ed interferire con la diagnosi di pancreatite.

Ad alti dosaggi l'effetto di diluizione può portare facilmente ad una corrispondente diluizione dei componenti del sangue, come i fattori di coagulazione ed altre proteine del plasma, e ad una diminuzione dell'ematocrito.

Con la somministrazione di idrossietil amido, possono avvenire raramente disturbi nella coagulazione del sangue, in funzione del dosaggio o.

Frequenza delle manifestazioni delle reazioni avverse del medicinale

Apparato/Sistema	Reazioni avverse del medicinale	Frequenza della manifestazione
Disturbi del sistema sanguigno e linfatico	Disturbi della coagulazione	Rari (in alte dosi) ($> 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$)
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattoidi	Rare ($> 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$)
Disturbi della pelle e dei tessuti sottocutanei	Prurito	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)
Disturbi renali ed urinari	Dolori passeggeri nella regione renale	Rari ($> 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$)
esami	Aumento dell'amilasi sierica	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)
	Diminuzione dell'ematocrito	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)
	Diminuzione delle proteine del plasma	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può portare ad un sovraccarico del sistema circolatorio (es. edema polmonare). In questo caso l'infusione va interrotta immediatamente e se necessario possono essere somministrati diuretici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Sostituto del plasma e frazioni delle proteine del plasma.
Codice ATC: B05AA07

HAES-steril è un colloide artificiale per la reintegrazione di volumi il cui effetto di espansione intravascolare e di emodiluizione dipende dalla sostituzione molecolare dei gruppi idrossietilici (0.5), dalla sostituzione nella configurazione (rapporto C_2/C_6) 5:1, dal peso molecolare medio (200000 Da), dalla concentrazione (10 g/100 ml) e dal dosaggio e dalla velocità di infusione.

L'infusione rapida di HAES-steril 10 g/100 ml (circa 500 ml in 20 min.) porta ad un aumento con andamento a plateau del volume del plasma del 145% circa del volume infuso nella prima ora ed un aumento del volume del plasma del 100% circa dopo altre 3 ore. Nelle 6 ore successive il volume plasmatico scende al 75%.

Perciò l'effetto di HAES-steril 10 g/100 ml è l'aumento a medio termine del volume del plasma, dell'emodinamica e del trasporto di ossigeno per almeno 3-4 ore.

Contemporaneamente migliorano le turbe della microcircolazione a causa del miglioramento dell'emereologia dovuta alla diminuzione dell'ematocrito, della viscosità plasmatica e dell'aggregazione eritrocitaria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

HAES-steril 10 g/100 ml contiene il 10% di HES 200/0.5 come ingrediente colloidale osmoticamente attivo. HES è metabolizzato nel siero tramite l'amilasi serica. A causa del peso molecolare di 200000 Da e della sostituzione molecolare MS di 0.5, raggiunge una permanenza nel sistema circolatorio sopra la media.

Alla fine dell'infusione, nel siero si ritrova il 100% di HAES-steril 10 g/100 ml e diminuisce a 78%, 52%, 34% e 18% a rispettivamente 1, 3, 6 e 12 ore dalla fine dell'infusione.

HAES-steril 10 g/100 ml è idrolizzato con continuità dalle amilasi seriche ed eliminato per via renale. Dopo circa 24 ore approssimativamente il 54% del prodotto infuso è recuperato nelle urine, mentre il 10% circa è ancora dosabile nel siero.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

□ Tossicità acuta

La DL_{50} per HES nel topo corrisponde a una dose maggiore di 6 g/kg di peso corporeo. Questo valore corrisponde ad una dose umana superiore a 420 g di idrossietilamido per un soggetto di 70 kg peso. Trattasi di una dose molte volte superiore a quella che ragionevolmente può essere impiegata nell'uso clinico.

□ Tossicità subacuta e subcronica

La tossicità subcronica dell'idrossietilamido è stata studiata in diverse specie animali.

A dosi crescenti fino a 1,5 g HES/Kg/die (\approx 25 ml HES 6%/Kg/die) nel coniglio, 3 g HES/Kg/die (\approx 50 ml HES 6%/Kg/die) nel topo e 4 g HES/Kg/die (\approx 40 ml HES 10%/Kg/die) nel cane, i risultati delle ricerche non hanno messo in luce effetti tossici o irreversibili a livello di fegato, milza, polmoni e linfonodi, tranne un aumento di peso degli organi e modificazioni istologiche vacuolari temporanee del sistema reticolo – endoteliale.

Le modifiche sopra menzionate sono tipiche della somministrazione di tutti i colloidi esogeni e quindi non specifiche per HAES-Steril 10 g/100 ml.

□ Potenziale teratogeno

Non sono stati evidenziati effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Acqua p.p.i.
- Sodio idrossido
- Acido cloridrico

6.2 Incompatibilità

Deve essere miscelato con altri medicinali solo se necessario. In tal caso, prima di tutto deve essere accertata la compatibilità e devono essere assicurate un'iniezione asettica ed una completa miscelazione.

6.3 Periodo di validità

a) Validità del prodotto confezionato per la commercializzazione:

Flaconi vetro: 5 anni

Sacche Freeflex: 2 anni

b) Validità dopo ricostituzione o diluizione conformemente alle istruzioni:

Non applicabile

c) Validità dopo la prima apertura del contenitore:

HAES-steril 10 g/100 ml deve essere utilizzato subito dopo l'apertura. La parte di soluzione non utilizzata deve essere scartata.

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro incolore con chiusura in gomma alobutilica e ghiera in alluminio:
250 ml, 500 ml.

Sacche poliolefiniche (Freeflex)

1X250 ml; 20X250 ml;

1X500 ml; 15X500 ml.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Non utilizzare oltre la data di scadenza.

Usare solo soluzioni limpide e contenitori intatti.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. TITOLARE A.I.C.

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GmbH - 61346 Bad Homburg (Germania)

Rappresentante in Italia:

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre 41, 37063 Isola della Scala – Verona

8. NUMERI A.I.C.

1 flacone 250 ml	032247037 (sospesa)
1 flacone 500 ml	032247049
1 sacca FREEFLEX 250 ml	032247177
20 sacche FREEFLEX 250 ml	032247138 (sospesa)
1 sacca FREEFLEX 500 ml	032247189
15 sacche FREEFLEX 500 ml	032247140 (sospesa)
30 sacche FREEFLEX 250 ml	032247239
20 sacche FREEFLEX 500 ml	032247241

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 1999

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 2 marzo 2007

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voluven[®]

Soluzione per infusione al 6%

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml contengono:

Poli (O-2 idrossietil) amido	60,0 g
(grado di sostituzione molare 0,38-0,45)	
(peso molecolare medio: 130.000)	
Sodio cloruro	9,00 g
Na ⁺	154 mmol/l
Cl ⁻	154 mmol/l
Osmolarità teorica	308 mOsm / l
Acidità titolabile	< 1,0 mmol NaOH/l
pH	4,0 – 5,5

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione chiara o leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia e profilassi dell' ipovolemia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per infusione endovenosa continua.

I primi 10-20 ml devono essere infusi lentamente tenendo il paziente sotto stretta osservazione (a causa di possibili reazioni anafilattoidi).

La dose giornaliera e la velocità di infusione dipendono dalla perdita ematica del paziente, dalla necessità di mantenere o ricostituire l'emodinamica e dalla emodiluizione (effetto diluizione).

Dose massima giornaliera:

fino a 50 ml di Voluven 6% per kg di peso corporeo (equivalenti a 3,0 g di idrossietil amido e 7,7 mmol di sodio per kg di peso corporeo). Questo equivale a 3500 ml di Voluven per un paziente di 70 kg di peso.

Voluven 6% può essere somministrato più volte per più giorni a seconda delle necessità del paziente. La durata del trattamento dipende dalla durata e dal grado della ipovolemia, dalla emodinamica e dalla emodiluizione.

Trattamento dei bambini

Sono disponibili dati clinici limitati sull'uso di Voluven 6% nei bambini. In 41 bambini con età compresa fra neonati e infanti (< 2 anni), una dose media di 16 ± 9 ml/kg è stata somministrata in modo sicuro e ben tollerato per la stabilizzazione dell'emodinamica (vedi sezione 4.4). Il dosaggio nei bambini deve essere adattato a seconda delle necessità del colloide di ogni singolo paziente, tenendo conto del disordine basico, dell'emodinamica e dello stato di idratazione.

4.3 Controindicazioni

- sovraccarico idrico (iperidratazione) specialmente in caso di edema polmonare e insufficienza cardiaca congestizia; - insufficienza renale con oliguria o anuria
- pazienti in trattamento dialitico
- emorragia intracranica
- ipernatriemia o ipercloremia gravi
- ipersensibilità nota agli amidi idrossietilici.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

In generale deve essere evitato un sovraccarico idrico indotto da sovradosaggio. In particolare l'aumentato rischio di iperidratazione deve essere tenuto in forte considerazione nei pazienti con insufficienza cardiaca e con gravi alterazioni della funzionalità renale; la posologia deve essere adattata. In caso di grave disidratazione deve essere dapprima somministrata una soluzione cristalloide. Particolare precauzione va presa per i pazienti con gravi malattie epatiche o con gravi turbe emorragiche, ad esempio nei casi gravi di malattia di von Willebrand. E' importante somministrare sufficienti liquidi e monitorare con regolarità la funzione renale ed il bilancio idrico. Devono essere controllati gli elettroliti serici.

Vi è un'esperienza limitata nell'uso di Voluven 6% nei bambini.

In chirurgia non cardiaca di bambini sotto i due anni di età, la tollerabilità di Voluven 6% somministrato durante l'intervento era comparabile all'albumina 5%.

Voluven 6% può essere somministrato ad infanti nati prematuri e neonati solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

In caso di comparsa di reazioni anafilattoidi vedi paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono attualmente note interazioni con altri farmaci o prodotti nutrizionali.

Vedi la sezione 4.8 "Effetti indesiderati" per quanto riguarda la concentrazione di amilasi serica che può aumentare durante la somministrazione di amido idrossietilico e che può interferire con la diagnosi di pancreatite.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono attualmente disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte all'uso di Voluven 6%.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionico, il parto e lo sviluppo postnatale (vedi sezione 5.3).

Non è stata osservata evidenza di teratogenicità.

Voluven 6% va usato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto. Non sono disponibili attualmente dati sull'impiego di Voluven durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non applicabile.

4.8 Effetti indesiderati

Le specialità medicinali contenenti amido idrossietilico possono raramente indurre reazioni anafilattoidi (ipersensibilità, lievi sintomi simil-influenzali, bradicardia, tachicardia, broncospasmo, edema polmonare non cardiaco). In caso di comparsa di reazioni di intolleranza, l'infusione deve essere sospesa immediatamente e va iniziato un appropriato trattamento medico di emergenza.

Una somministrazione prolungata ed in dosi elevate di amido idrossietilico causa comunemente prurito che è un noto effetto indesiderato degli amidi idrossietilici.

Comunemente, la concentrazione dell'amilasi serica può aumentare durante la somministrazione di idrossietil amido e può interferire con la diagnosi di pancreatite.

Ad alti dosaggi gli effetti di diluizione possono comunemente portare ad una corrispondente diluizione di componenti ematici quali i fattori della coagulazione ed altre proteine plasmatiche e ad una diminuzione dell'ematocrito.

A seconda della dose, con la somministrazione di amido idrossietilico 130/0.4, raramente possono comparire disturbi della coagulazione.

Frequenza delle reazioni avverse

Apparato/Sistema	Reazioni avverse	Frequenza
Alterazioni del sangue e del sistema sanguigno e linfatico	Disturbi della coagulazione	Raro (in alte dosi) ($> 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$)
Alterazioni del sistema immunitario	Reazioni anafilattoidi	Raro ($> 0,01\%$ - $\leq 0,1\%$)
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)
Indagini diagnostiche	Aumento dell'amilasi sierica	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)
	Diminuzione dell'ematocrito	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)
	Diminuzione delle proteine del plasma	Comune (dipende dalla dose) ($\geq 1\%$ - $< 10\%$)

4.9 Sovradosaggio

Come per tutti i sostituti di volume plasmatico, un sovradosaggio può portare ad un sovraccarico del sistema circolatorio (ad es. edema polmonare). In questo caso l'infusione deve essere sospesa immediatamente e, se necessario, deve essere somministrato un diuretico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: B05A A07

Gruppo farmacoterapeutico: sostituti del plasma e frazioni proteiche plasmatiche.

Voluven 6% è un colloide artificiale per la sostituzione di volume plasmatico, il cui effetto sulla espansione del volume intravascolare e la emodiluizione dipende dalla sostituzione

molare con gruppi idrossietilici (0.4), dal peso molecolare medio (130.000 Da), dalla concentrazione (6%) e dalla dose e velocità di infusione.

In volontari, l'infusione di 500 ml di Voluven 6% in 30 min., ha portato ad un aumento di volume plasmatico non espansivo a plateau di circa il 100% del volume infuso che si è mantenuto per circa 4-6 ore.

Lo scambio isovolemico di sangue con Voluven 6% mantiene il volume ematico per almeno 6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'amido idrossietilico è complessa e dipende dal peso molecolare e soprattutto dal grado di sostituzione molare.

Quando viene somministrato per via endovenosa, le molecole più piccole della soglia renale (60,000 - 70,000 Da) sono escrete velocemente con le urine mentre quelle di dimensioni maggiori sono metabolizzate dalla α -amilasi plasmatica prima che i prodotti di degradazione siano escreti per via renale.

Il peso molecolare medio *in vivo* di Voluven 6% è di 70,000 - 80,000 Da, immediatamente dopo l'infusione, e rimane al di sopra della soglia renale per tutta la durata della terapia.

Il volume di distribuzione è di circa 5,9 litri. Entro 30 minuti dall'infusione il livello plasmatico di Voluven 6% è ancora il 75% della concentrazione massima. Dopo 6 ore il livello plasmatico scende al 14%. A seguito di una dose singola di 500 ml di amido idrossietilico, i livelli plasmatici ritornano all'incirca al valore basale dopo 24 ore.

A seguito della somministrazione di 500 ml di Voluven 6%, la clearance plasmatica è di 31,4 ml/min, con una AUC di 14,3 mg/ml/h che mostra una farmacocinetica non lineare. Le emivite plasmatiche sono di $t_{1/2\alpha} = 1,4$ h e $t_{1/2\beta} = 12,1$ h, quando 500 ml sono infusi in unica somministrazione.

Usando la stessa dose [500 ml] in soggetti con alterazione della funzionalità renale da mediamente stabile a grave, la AUC era aumentata moderatamente di un fattore pari a 1,7 (95% limiti di confidenza 1,44 e 2,07) in soggetti con $Cl_{Cr} < 50$ ml/min. confrontata a > 50 ml/min. L'emivita terminale e la massima concentrazione di HES non sono influenzati da una riduzione della funzionalità renale. Con una $Cl_{Cr} \geq 30$ ml/min, 59% di farmaco può essere ritrovato nelle urine, contro il 51% in caso di una Cl_{Cr} compresa fra i 15 e i 30 ml/min.

Nessun accumulo plasmatico significativo si verifica anche dopo una somministrazione giornaliera, in volontari, di 500 ml di una soluzione al 10% contenente amido idrossietilico 130/0.4 per un periodo di 10 giorni. In un modello sperimentale, eseguito nel ratto usando dosi ripetute di 0,7 g/Kg di peso corporeo/die di Voluven 6% per 18 giorni, 52 giorni dopo l'ultima somministrazione, l'accumulo tissutale era pari allo 0.6% della dose totale somministrata.

Non sono disponibili dati sull'uso di Voluven 6% in dialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità subcronica

L'infusione endovenosa di 9 g/kg di peso corporeo/die dell'amido idrossietilico presente in Voluven 6% effettuata nel ratto e nel cane per tre mesi non ha prodotto segni di tossicità a parte quella legata ad un maggior carico di lavoro del rene e del fegato, captazione di amido idrossietilico da parte del sistema reticolo-endoteliale, del parenchima epatico e di altri tessuti associati allo stato non fisiologico degli animali durante il periodo dello studio.

La più bassa dose tossica di amido idrossietilico presente nel Voluven 6% è di circa 9 g/kg di peso corporeo/die, valore che risulta almeno 3 volte superiore alla dose terapeutica massima umana.

Tossicità riproduttiva

Il tipo di amido idrossietilico presente in Voluven 6% non ha proprietà teratogene nel ratto e nel coniglio. Effetti embrioletali sono stati osservati nel coniglio alla dose di 50 ml/kg di peso

corporeo/die. Nel ratto un'iniezione a bolo di questa dose durante la gravidanza e l'allattamento ha ridotto il peso corporeo dei nati e ha indotto ritardo di sviluppo.

Segni di sovraccarico idrico sono stati osservati nelle madri. Non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali direttamente esposti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Acqua p.p.i.
- Sodio idrossido
- Acido cloridrico

6.2 Incompatibilità

La miscelazione con altri farmaci deve essere evitata.

Se, in casi eccezionali, è richiesta una miscelazione con altri farmaci, deve essere posta attenzione alla compatibilità (intorbidamento o precipitazione), alla igiene della introduzione ed alla buona miscelazione.

6.3 Periodo di validità

a) durata di validità in confezione originale per la vendita

flaconi vetro	: 5 anni
sacche freeflex	: 3 anni
sacche PVC	: 2 anni

b) validità dopo la prima apertura del contenitore

Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo l'apertura.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- flaconi di vetro incolore tipo II con tappo in gomma alobutilica e capsula di alluminio:
10 x 250 ml; 10 x 500 ml
- sacche in plastica poliolefinica (freeflex)
con sovrasacca: 10 x 250, 20 x 250 ml; 30 x 250ml; 35x 250 ml; 40 x 250 ml
10 x 500 ml, 15 x 500 ml; 20 x 500 ml
- sacche in PVC: 25 x 250 ml; 15 x 500 ml;

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Per un'unica somministrazione

Da usare immediatamente dopo l'apertura della sacca o del flacone.

Non usare Voluven 6% dopo la data di scadenza. I residui di soluzione non utilizzata vanno scartati.

Usare solo soluzioni limpide, prive di particelle visibili e contenitori intatti.

Rimuovere la sovrasacca dalle sacche in poliolefine (freeflex) e dalle sacche in PVC prima dell'uso.

Tenere lontano dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. TITOLARE A.I.C.

Fresenius Kabi Italia S.r.l.
Via Camagre 41
37063 Isola della Scala (VR)

8. NUMERI A.I.C.

- flaconi di vetro:	10 x 250 ml	A.I.C. n. 034660011/M
	10 x 500 ml	A.I.C. n. 034660023/M

- sacche in plastica poliolefinica (freeflex):

con sovrasacca	10 x 250 ml	A.I.C. n. 034660035/M
	20 x 250 ml	A.I.C. n. 034660047/M

	10 x 500 ml	A.I.C. n. 034660050/M
	15 x 500 ml	A.I.C. n. 034660062/M
	30 x 250 ml	A.I.C. n. 034660288/M
	35x 250 ml	A.I.C. n. 034660290/M
	40 x 250 ml	A.I.C. n. 034660302/M
	20 x 500 ml	A.I.C. n. 034660276/M

- sacche in PVC:	25 x 250 ml	A.I.C. n. 034660098/M
	15 x 500 ml	A.I.C. n. 034660100/M

9. DATA DELLA PRIMA A.I.C.

Novembre 2000

10. DATA DI AUTORIZZAZIONE DEL TESTO

Maggio 2008

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Periven - emulsione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Periven è disponibile in sacche tripartite. Ogni compartimento della sacca contiene, a seconda delle varie confezioni, i seguenti diversi volumi:

	2400 ml	1920 ml	1440 ml
Glucosio (Glucosio 11%)	1475 ml	1180 ml	885 ml
Aminoacidi ed elettroliti (Vamin 18 Novum)	500 ml	400 ml	300 ml
Emulsione lipidica (Intralipid 20%)	425 ml	340 ml	255 ml

Le corrispondenti composizioni totali sono le seguenti:

Principi attivi:	2400 ml	1920 ml	1440 ml
Olio di soia purificato	85 g	68 g	51 g
Glucosio monidrato	178 g	143 g	107 g
corrispondente a glucosio (anidro)	162 g	130 g	97 g
Alanina	8,0 g	6,4 g	4,8 g
Arginina	5,6 g	4,5 g	3,4 g
Acido aspartico	1,7 g	1,4 g	1,0 g
Acido glutammico	2,8 g	2,2 g	1,7 g
Glicina	4,0 g	3,2 g	2,4 g
Istidina	3,4 g	2,7 g	2,0 g
Isoleucina	2,8 g	2,2 g	1,7 g
Leucina	4,0 g	3,2 g	2,4 g
Lisina cloridrato	5,6 g	4,5 g	3,4 g
corrispondenti a Lisina	4,5 g	3,6 g	2,7 g
Metionina	2,8 g	2,2 g	1,7 g
Fenilalanina	4,0 g	3,2 g	2,4 g
Prolina	3,4 g	2,7 g	2,0 g
Serina	2,2 g	1,8 g	1,4 g
Treonina	2,8 g	2,2 g	1,7 g
Triptofano	0,95 g	0,76 g	0,57 g
Tirosina	0,12 g	0,092 g	0,069 g
Valina	3,6 g	2,9 g	2,2 g
Calcio cloruro diidrato	0,49 g	0,39 g	0,29 g
corrispondenti a calcio cloruro	0,37 g	0,30 g	0,22 g
Sodio glicerofosfato (anidro)	2,5 g	2,0 g	1,5 g
Magnesio solfato eptaidrato	1,6 g	1,3 g	0,99 g
corrispondente a magnesio solfato	0,80 g	0,64 g	0,48 g
Potassio cloruro	3,0 g	2,4 g	1,8 g
Sodio acetato tridrato	4,1 g	3,3 g	2,5 g
corrispondente a sodio acetato	2,4 g	2,0 g	1,5 g

Corrispondenti a

	2400 ml	1920 ml	1440
• Aminoacidi	57 g	45 g	34
• Azoto	9,0 g	7,2 g	5,4
• Lipidi	85 g	68 g	51
• Carboidrati			
- Glucosio (anidro)	162 g	130 g	97 g
• Potere calorico			
- Totale	1700 kcal	1400 kcal	1000 kcal
circa			
- Non proteico	1500 kcal	1200 kcal	900 kcal
circa			
• Elettroliti			
- sodio	53 mmol	43 mmol	32 mmol
- potassio	40 mmol	32 mmol	24 mmol
- magnesio	6,7 mmol	5,3 mmol	4,0 mmol
- calcio	3,3 mmol	2,7 mmol	2,0 mmol
- fosfato ¹	18 mmol	14 mmol	11 mmol
- solfato	6,7 mmol	5,3 mmol	4,0 mmol
- cloruro	78 mmol	62 mmol	47 mmol
- acetato	65 mmol	52 mmol	39 mmol
Osmolalità	circa 830 mosm/kg H ₂ O		
Osmolarità	circa 750 mosm/l		
pH	circa 5,6		

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

(¹ il contributo deriva sia da Intralipid® che da Vamin®)

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione.

La sacca contenente Periven consiste di tre compartimenti. Ciascun compartimento contiene, rispettivamente, glucosio, soluzione di aminoacidi ed emulsione lipidica. La soluzione di glucosio e la soluzione di aminoacidi sono limpide e incolori o di colore leggermente giallo e l'emulsione lipidica è bianca e omogenea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nutrizione parenterale in pazienti e bambini sopra i 2 anni di età quando la nutrizione orale o enterale non è possibile, è insufficiente o controindicata.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

La capacità di eliminare i lipidi e di metabolizzare il glucosio deve indirizzare la posologia e la velocità di infusione.

Vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

La dose deve essere stabilita in modo individuale ed il ricorso alle confezioni di volume diverso va effettuato in rapporto alle condizioni cliniche del paziente, al suo peso corporeo ed al fabbisogno nutrizionale.

Pazienti adulti

Il fabbisogno di azoto per il mantenimento della massa proteica corporea dipende dalle condizioni del paziente (ad es. stato nutrizionale e grado di stress catabolico). Il fabbisogno è di 0,10-0,15 g di azoto/kg/die in condizioni di nutrizione normale. In pazienti con stress metabolico da medio a grave, con o senza malnutrizione, il fabbisogno è dell'ordine di 0,15-0,30 g di azoto/kg/die (1,0-2,0 g di aminoacidi/kg/die). Il corrispondente fabbisogno comunemente accettato è di 2,0-6,0 g per il glucosio e di 1,0-2,0 g per i lipidi.

Il fabbisogno energetico totale dipende dalle condizioni cliniche del paziente e, molto spesso, varia da 20 a 30 kcal/kg/die. Nei pazienti obesi la dose va calibrata sul peso ideale stimato.

Periven è prodotto in tre volumi differenti destinati a pazienti con fabbisogno nutrizionale moderatamente elevato, basale o basso.

Per fornire una nutrizione parenterale totale può essere richiesta l'aggiunta di oligoelementi, vitamine ed elettroliti supplementari.

La dose di 0,10-0,15 g azoto/kg/die (0,7-1,0 g aminoacidi/kg/die) e una energia totale di 20-30 kcal/die corrisponde a circa 27-40 ml di Periven/kg/die.

Bambini

La posologia deve essere determinata dalla capacità individuale di metabolizzare i nutrienti.

In generale nei bambini piccoli (2-10 anni di età) l'infusione deve iniziare con una dose bassa 14 – 28 ml/kg/die (corrispondente a 0,49-0,98 g lipidi/kg/die, 0,34-0,67 g aminoacidi/kg/die e 0,95 – 1,9 g glucosio/kg/die) ed essere aumentata di 10 – 15 ml/kg/die fino ad un dosaggio massimo di 40 ml/kg/die.

Per i bambini sopra i 10 anni di età si può utilizzare la posologia degli adulti.

Si raccomanda di non usare Periven nei bambini sotto i 2 anni di età nei quali l'aminoacido cisteina può essere considerato condizionatamente essenziale.

Velocità di infusione

La velocità massima di infusione per il glucosio è di 0,25 g/kg/h.

La dose degli aminoacidi non deve superare 0,1 g/kg/h.

La dose dei lipidi non deve fornire più di 0,15 g/kg/h.

La velocità di infusione non deve superare i 3,7 ml/kg/h (corrispondenti a 0,25 g di glucosio, 0,09 g di aminoacidi e 0,13 g di lipidi/kg). Il periodo raccomandato di infusione per sacche singole di Periven è di 12-24 ore.

Dose massima giornaliera

40 ml/kg/die. Questa è equivalente al contenuto di una sacca (la più grande di volume) per un paziente di 64 kg e fornisce 0,96 g di aminoacidi/kg/die (0,16 g di azoto/kg/die), 25 kcal/kg/die di energia non proteica (2,7 g glucosio/kg/die e 1,4 g di lipidi/kg/die).

La dose massima giornaliera varia a seconda delle condizioni cliniche del paziente e può anche variare da giorno a giorno.

Modo e durata di somministrazione

Infusione endovenosa solamente attraverso vena periferica o centrale. L'infusione può essere continuata fino a quando è richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

Per minimizzare il rischio di tromboflebite dovuto alla somministrazione via vena periferica si raccomanda di alternare giornalmente il sito di infusione.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alle proteine d'uovo, di soia o di arachide o ad uno qualsiasi dei principi attivi o degli eccipienti.
Grave iperlipidemia.
Grave insufficienza epatica.
Gravi turbe della coagulazione.
Anomalie congenite del metabolismo degli aminoacidi.
Grave insufficienza renale senza possibilità di ricorso ad emofiltrazione o dialisi.
Shock acuto.
Iperglicemia che richiede più di 6 unità di insulina/ora.
Livelli sierici patologicamente elevati di ognuno degli elettroliti presenti.
Controindicazioni generali per ogni terapia infusionale: edema polmonare acuto, iperidratazione, insufficienza cardiaca scompensata e disidratazione ipotonica.
Sindrome emofagocitotica.
Condizioni instabili (ad es. gravi condizioni post-traumatiche, diabete scompensato, infarto miocardico acuto, acidosi metabolica, grave sepsi e coma iperosmolare).
Infanti e bambini sotto i 2 anni di età.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La capacità di eliminare i lipidi deve essere monitorata.
Si raccomanda che tale monitoraggio sia effettuato controllando i trigliceridi sierici dopo un periodo senza assunzione di grassi di 5-6 ore.
La concentrazione sierica dei trigliceridi in corso di infusione non deve superare 3 mmol/l.
Deve essere attentamente scelta la confezione, soprattutto il volume e la composizione quantitativa. I volumi devono essere adattati a seconda dello stato di idratazione e nutrizionale dei bambini. Una sacca ricostituita viene usata per una sola somministrazione.
I disturbi del bilancio degli elettroliti e dei liquidi (ad es. livelli sierici anormalmente alti o bassi degli elettroliti) devono essere corretti prima di iniziare l'infusione.
Un attento monitoraggio clinico è richiesto all'inizio di una qualsiasi infusione intravenosa. Qualora si manifesti qualche sintomo anormale, l'infusione deve essere sospesa. Dato che usando una vena centrale aumenta il rischio di infezione, severe misure precauzionali di asepsi devono essere adottate per evitare ogni contaminazione durante l'inserimento di un catetere e la manipolazione.
Periven va somministrato con cautela in condizioni di metabolismo lipidico alterato dovuto a insufficienza renale, nel diabete mellito non compensato, nella pancreatite, in caso di alterata funzionalità epatica, nell'ipotiroidismo (con ipertrigliceridemia) o in caso di sepsi.
Se Periven è somministrato a pazienti con queste condizioni, è obbligatorio uno stretto monitoraggio dei trigliceridi sierici.
Vanno controllate con regolarità la glicemia, gli elettroliti sierici, l'osmolarità, come pure l'equilibrio dei liquidi, l'equilibrio acido-base e gli enzimi epatici.
L'emocromo e la coagulazione devono essere monitorati quando i lipidi sono somministrati per un periodo prolungato.
Nei pazienti con insufficienza renale va attentamente controllata l'assunzione di fosfati e potassio per prevenire un'iperfosfatemia e un'ipercaliemia.
La quantità di elettroliti supplementari deve essere determinata da un monitoraggio regolare che prende in considerazione le condizioni cliniche del paziente.
Questa emulsione non contiene vitamine ed oligoelementi.
E' sempre richiesta l'aggiunta di oligoelementi e vitamine.
Una nutrizione parenterale va praticata con cautela nei casi di acidosi metabolica (ad es. nell'acidosi lattica), aumentata osmolarità sierica o in caso di necessità di richiamo di liquidi.

Periven deve essere somministrato con cautela in pazienti con tendenza a ritenzione di elettroliti.

Ogni segno o sintomo di reazione anafilattica devono portare alla immediata interruzione della infusione.

Il contenuto lipidico di Periven può interferire con alcuni controlli di laboratorio (ad es. bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, Hb) se il sangue è prelevato prima che i lipidi siano stati adeguatamente allontanati dal torrente circolatorio.

Nella maggior parte dei pazienti i lipidi sono allontanati dal sangue dopo un intervallo di 5-6 ore senza assunzione di grassi.

Questo medicinale contiene olio di semi di soia e fosfolipidi d'uovo, che in rari casi possono causare reazioni allergiche. Allergie crociate sono state osservate tra semi di soia e arachidi.

L'infusione endovenosa di aminoacidi può essere accompagnata da una aumentata escrezione urinaria di oligoelementi, specie lo zinco. In pazienti che richiedono una nutrizione endovenosa di lunga durata può essere richiesto un supplemento addizionale di oligoelementi.

In pazienti malnutriti l'inizio di una nutrizione parenterale può precipitare un trasferimento di liquidi che può condurre a edema polmonare e a scompenso cardiaco congestizio. Inoltre entro 24-48 ore può manifestarsi una diminuzione della concentrazione sierica di potassio, fosforo, magnesio e vitamine idrosolubili.

E' raccomandato un inizio attento e lento della nutrizione parenterale accompagnato da un attento monitoraggio ed un adeguato aggiustamento dell'apporto di liquidi, elettroliti, minerali e vitamine.

Periven non deve essere somministrato contemporaneamente attraverso lo stesso set di infusione a sangue e derivati ematici.

Nei pazienti con iperglicemia può essere necessaria la somministrazione di insulina esogena.

Infusione via vene periferiche

Come per tutte le soluzioni ipertoniche possono manifestarsi tromboflebiti se vengono usate vene periferiche per l'infusione. Molteplici fattori contribuiscono alla incidenza di tromboflebite. Tra questi si considerano il tipo di cannula usata ed il suo diametro e lunghezza, la durata di infusione, il pH e l'osmolalità delle sostanze infuse, le infezioni e il numero di manipolazioni. Si raccomanda che gli accessi venosi per la nutrizione parenterale non vengano utilizzati per altri additivi o soluzioni per via endovenosa.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'eparina somministrata a dosi cliniche causa un transitorio rilascio di lipoprotein-lipasi nel circolo. Questo fatto può portare ad una iniziale aumentata lipolisi plasmatica seguita da una diminuzione transitoria della eliminazione dei trigliceridi.

Alcuni farmaci, come l'insulina, possono interferire con il sistema lipasico ma non esiste evidenza che questo possa avere effetti sfavorevoli con il valore terapeutico.

L'olio di semi di soia possiede un contenuto naturale di vitamina K1 che può interferire con la coagulazione, specie in pazienti in trattamento con derivati cumarinici. In pratica, questa è un'evenienza non comune, tuttavia un attento monitoraggio della coagulazione è suggerito nei pazienti che ricevono questi farmaci.

Non esistono dati clinici dimostranti che alcune delle sopra menzionate interazioni sono di rilevanza clinica definita.

4.6. Gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi specifici tali da determinare la sicurezza di Periven in gravidanza e durante l'allattamento. Il medico che prescrive Periven deve considerare il rapporto rischio/beneficio prima della somministrazione a donne in gravidanza o che allattano al seno.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8. Effetti indesiderati

L'infusione può causare un aumento della temperatura corporea (incidenza < 3%) e, meno frequentemente, brividi e nausea/vomito (incidenza < 1%). Durante la nutrizione per via endovenosa sono stati riportati anche transitori aumenti degli enzimi epatici.

Come con tutte le soluzioni ipertoniche per infusione, può manifestarsi tromboflebite se vengono usate vene periferiche. Rapporti di altri effetti indesiderati in relazione con i componenti sono estremamente rari.

Sono state descritte reazioni di ipersensibilizzazione (reazione anafilattica, rash cutaneo, orticaria), sintomi respiratori (ad es. tachipnea) ed iper/ipotensione.

Sono state riferite emolisi, reticolocitosi, dolore addominale, cefalea, nausea, vomito, stanchezza e priapismo.

Sindrome da sovraccarico lipidico

Un'alterata capacità di eliminare i grassi può portare ad una sindrome da sovraccarico lipidico come risultato di un sovradosaggio, ma anche con velocità di infusione raccomandata in concomitanza con una improvvisa variazione delle condizioni cliniche del paziente, come peggioramento della funzione renale o infezione.

La sindrome da sovraccarico lipidico è caratterizzata da iperlipidemia, febbre, epatomegalia, splenomegalia, anemia, leucopenia, piastrinopenia, alterazioni della coagulazione e coma.

Tutti i sintomi sono sempre reversibili se l'infusione viene interrotta.

4.9. Sovradosaggio

Vedere paragrafo 4.8 "Sindrome da sovraccarico lipidico".

Nausea, vomito e sudorazione sono state osservate nel corso di infusione di aminoacidi a velocità superiori alla velocità massima raccomandata.

Se compaiono sintomi da sovradosaggio, la velocità di infusione deve essere diminuita o la somministrazione interrotta.

In aggiunta, un sovradosaggio può causare sovraccarico di liquidi, squilibri elettrolitici, iperglicemia e iperosmolalità.

In alcuni rari casi gravi può essere necessaria emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: B05BA10

Emulsione lipidica

L'Intralipid, l'emulsione lipidica usata in Periven, fornisce acidi grassi a lunga catena essenziali e non essenziali per il metabolismo energetico e l'integrità strutturale delle membrane cellulari.

Intralipid alle dosi raccomandate non provoca variazioni emodinamiche.

E' stato visto che, quando Intralipid è usato in modo corretto, non si verificano variazioni clinicamente significative delle funzioni polmonari.

L'aumento transitorio degli enzimi epatici osservato in alcuni pazienti in nutrizione parenterale è reversibile e scompare con la sua sospensione. Variazioni simili sono state osservate anche in corso di nutrizione parenterale senza emulsioni lipidiche.

Aminoacidi ed elettroliti

Gli aminoacidi, costituenti delle proteine della normale alimentazione, sono utilizzati per la sintesi delle proteine tissutali ed ogni quantitativo in eccedenza viene avviato alla gliconeogenesi.

Infusioni di aminoacidi sono associate a piccoli aumenti della velocità del metabolismo e della termogenesi.

Glucosio

Il glucosio non ha effetti farmacodinamici a parte quelli di contribuire alla normale omeostasi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Emulsione lipidica

L'Intralipid ha proprietà biologiche simili a quelle dei chilomicroni endogeni.

A differenza di questi ultimi, Intralipid non contiene esteri del colesterolo o apolipoproteine, mentre il suo contenuto in fosfolipidi è significativamente più elevato. Intralipid viene eliminato dal circolo attraverso una via simile a quella dei chilomicroni endogeni.

Le particelle di grasso esogeno sono primariamente idrolizzate nel circolo e captate dai recettori LDL perifericamente e nel fegato.

La velocità di eliminazione è determinata dalla composizione delle particelle lipidiche, dallo stato nutrizionale e clinico e dalla velocità di infusione.

In volontari sani la massima velocità di eliminazione di Intralipid dopo una notte di digiuno è equivalente a $3,8 \pm 1,5$ g di trigliceridi/kg/24 ore.

Sia il tasso di eliminazione che di ossidazione sono dipendenti dalla condizione clinica del paziente; l'eliminazione è più rapida e la velocità di ossidazione è aumentata nei pazienti in stato settico ed in quelli traumatizzati, mentre pazienti con insufficienza renale e ipertrigliceridemia mostrano una minor velocità di eliminazione ed ossidazione di emulsioni lipidiche esogene.

Aminoacidi ed elettroliti

Le proprietà farmacocinetiche principali degli aminoacidi e degli elettroliti infusi sono essenzialmente le stesse degli elementi forniti con i normali cibi.

Tuttavia, gli aminoacidi delle proteine della dieta dapprima entrano nella vena porta e successivamente nel circolo sistemico, mentre quelli infusi per via endovenosa raggiungono direttamente il circolo sistemico.

Glucosio

Le proprietà farmacocinetiche del glucosio sono essenzialmente le stesse del glucosio apportato con i normali cibi.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici di sicurezza con Periven. Tuttavia, studi preclinici di sicurezza con Intralipid, soluzioni di aminoacidi tipo Vamin e con glucosio sia usati singolarmente che associati in varie composizioni e concentrazioni hanno confermato una soddisfacente tollerabilità con minime reazioni avverse.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Fosfolipidi purificati di uovo, glicerolo, sodio idrossido, acido acetico glaciale, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Periven può essere miscelato solamente con altri medicinali per i quali la compatibilità sia stata documentata. Vedere il paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

6.3. Periodo di validità

2 anni nella sovrasacca.

PERIODO DI VALIDITA' DOPO MESCOLAMENTO.

Dopo la rottura dei setti, la stabilità chimica e fisica in uso dei tre compartimenti miscelati è stata dimostrata essere di 24 ore a 25°C.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella sovrasacca. Non congelare.

DOPO MISCELAZIONE CON ADDITIVI.

Dopo l'apertura dei setti e la miscelazione delle tre soluzioni, le aggiunte possono essere fatte utilizzando il sistema di medicazione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto va usato immediatamente dopo l'avvenuta aggiunta. Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'impiego sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C. Se non è possibile l'utilizzo immediato e purché le aggiunte siano fatte in condizioni asettiche controllate e validate, l'emulsione miscelata può essere conservata fino a 6 giorni a temperatura tra 2-8 °C prima dell'uso. Nel momento in cui vengono meno le condizioni di conservazione tra 2-8°C, la miscela deve essere somministrata entro 24 ore.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Il contenitore è costituito da una sacca interna multicompartimentata e da una sovrasacca. La sacca interna è suddivisa in tre compartimenti da setti apribili. Tra la sacca interna e la sovrasacca è posto un assorbitore di ossigeno .

La sacca interna è composta da un film polimerico multistrato, alternativamente di Excel o Biofine.

Il film della sacca interna in Excel consiste di tre strati. Lo strato interno è costituito da un poli (propilene/etilene) copolimero e da un elastomero termoplastico stirene/etilene/butilene/stirene (SEBS). Lo strato intermedio consiste di SEBS e lo strato esterno di copoliestere-etere. La porta di infusione è equipaggiata di un tappo poliolefinico. La porta di addizione è equipaggiata di una chiusura di poliisoprene sintetico (esente da lattice).

Il film della sacca interna in Biofine è costituito da poli(propilene-co-etilene), gomma sintetica poli[stirene-blocco-(butilene-co-etilene)] (SEBS) e gomma sintetica poli(stirene-blocco-isoprene) (SIS). Le porte di infusione e di addizione sono in polipropilene e gomma sintetica poli[stirene-blocco-(butilene-co-etilene)] (SEBS) ed equipaggiate con chiusure in poliisoprene sintetico (esente da lattice). La porta cieca, che viene usata solo durante la produzione, è in polipropilene ed è equipaggiata con un tappo di poliisoprene sintetico (esente da lattice).

Volume delle sacche: 1440 ml, 1920 ml, 2400 ml.

1 scatola da 4 sacche da 1440 ml

1 scatola da 2 sacche da 1920 ml

1 scatola da 2 sacche da 2400 ml

- 1 scatola da 4 sacche (Biofine) da 1920 ml
- 1 scatola da 3 sacche (Biofine) da 2400 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Usare per una sola somministrazione.

Non usare se la confezione è danneggiata. I contenuti dei tre compartimenti separati devono essere miscelati prima dell'impiego.

Dopo l'apertura dei setti apribili, per assicurare una miscelazione omogenea, capovolgere più volte la sacca.

Usare solo se la soluzione di aminoacidi e la soluzione di glucosio sono limpide e incolore o di colore leggermente giallo e l'emulsione lipidica è bianca e omogenea.

Compatibilità

Additivi

E' possibile aggiungere a Periven solo farmaci o soluzioni nutrizionali per i quali è stata documentata la compatibilità.

Le aggiunte devono essere eseguite condizioni di asepsi.

I dati di miscelazione sono forniti su richiesta.

Dopo l'infusione eventuali residui non utilizzati devono essere scartati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l

Via Camagre, 41

37063 Isola della Scala – Verona

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

4 Sacche (Excel) da 1440 ml	A.I.C. n. 035508011/M
2 Sacche (Excel) da 1920 ml	A.I.C. n. 035508023/M
2 Sacche (Excel) da 2400 ml	A.I.C. n. 035508035/M
4 Sacche (Biofine) da 1440 ml	A.I.C. n. 035508062/M
2 Sacche (Biofine) da 1920 ml	A.I.C. n. 035508074/M
2 Sacche (Biofine) da 2400 ml	A.I.C. n. 035508086/M
4 Sacche (Biofine) da 1920 ml	A.I.C. n. 035508050/M
3 Sacche (Biofine) da 2400 ml	A.I.C. n. 035508047/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 Marzo 2004

10. DATA DIREVISIONE DEL TESTO

Giugno 2007



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KRINUVEN

Emulsione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

La sacca contenente Krinoven consiste di tre compartimenti. Ogni sacca contiene i seguenti volumi parziali a seconda delle tre confezioni:

	986 ml	1477 ml	1970 ml	per 1000 ml
Soluzione di aminoacidi con elettroliti	500 ml	750 ml	1000 ml	508 ml
Glucosio 42%	298 ml	446 ml	595 ml	302 ml
Emulsione lipidica	188 ml	281 ml	375 ml	190 ml

Le corrispondenti composizioni totali sono le seguenti:

Principi attivi:	986 ml	1477 ml	1970 ml	Per 1000 ml
Trigliceridi strutturati purificati	38 g	56 g	75 g	38,5 g
Glucosio monidrato	125 g	187 g	250 g	127 g
Alanina	7,0 g	10,5 g	14,0 g	7,1 g
Arginina	6,0 g	9,0 g	12,0 g	6,1 g
Glicina	5,5 g	8,2 g	11,0 g	5,6 g
Istidina	1,5 g	2,2 g	3,0 g	1,5 g
Isoleucina	2,5 g	3,8 g	5,0 g	2,5 g
Leucina	3,7 g	5,6 g	7,4 g	3,8 g
Lisina (acetato)	3,3 g	5,0 g	6,6 g	3,4 g
Metionina	2,2 g	3,2 g	4,3 g	2,2 g
Fenilalanina	2,6 g	3,8 g	5,1 g	2,6 g
Prolina	5,6 g	8,4 g	11,2 g	5,7 g
Serina	3,2 g	4,9 g	6,5 g	3,3 g
Taurina	0,50 g	0,75 g	1,0 g	0,5 g
Treonina	2,2 g	3,3 g	4,4 g	2,2 g
Triptofano	1,0 g	1,5 g	2,0 g	1,0 g
Tirosina	0,20 g	0,30 g	0,40 g	0,20 g
Valina	3,1 g	4,6 g	6,2 g	3,1 g
Calcio cloruro (diidrato)	0,28 g	0,42 g	0,56 g	0,28 g
Sodio glicerofosfato (idrato)	2,1 g	3,1 g	4,2 g	2,13 g
Magnesio solfato (eptaidrato)	0,60 g	0,90 g	1,2 g	0,61 g
Potassio cloruro	2,2 g	3,4 g	4,5 g	2,3 g
Sodio acetato (tridrato)	1,7 g	2,6 g	3,4 g	1,7 g
Zinco solfato (esaidrato)	0,0065 g	0,0097 g	0,013 g	0,0066 g

Corrispondenti a

		986 ml	1477 ml	1970 ml	Per 1000 ml
• Aminoacidi		50 g	75 g	100 g	51 g
• Azoto		8 g	12 g	16 g	8 g
• Lipidi		38 g	56 g	75 g	38 g
• Carboidrati					
- Glucosio (anidro)		125 g	187 g	250 g	127 g
• Potere calorico					
- Totale	circa	1100 kcal	1600 kcal	2100 kcal	
- Non proteico	circa	870 kcal	1300 kcal	1735 kcal	
• Elettroliti					
- sodio		40 mmol	60 mmol	80 mmol	41 mmol
- potassio		30 mmol	45 mmol	60 mmol	30 mmol
- magnesio		5,0 mmol	7,5 mmol	10 mmol	5 mmol
- calcio		2,5 mmol	3,8 mmol	5,0 mmol	2,5 mmol
- fosfato ¹		12 mmol	19 mmol	25 mmol	12,5 mmol
- zinco		0,04 mmol	0,06 mmol	0,08 mmol	0,04 mmol
- solfato		5,0 mmol	7,5 mmol	10 mmol	5,1 mmol
- cloruro		35 mmol	52 mmol	70 mmol	36 mmol
- acetato		104 mmol	157mmol	209 mmol	106 mmol

Osmolalità circa 1800 mosm/kg H₂O

Osmolarità circa 1500 mosm/l

pH circa 5,6

(¹ il contributo deriva sia dall'emulsione lipidica che dalla soluzione di aminoacidi)

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1 "Elenco degli eccipienti".

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione.

La soluzione di glucosio e la soluzione di aminoacidi sono limpide ed incolori o di colore leggermente giallo e prive di particelle. L'emulsione lipidica è bianca ed omogenea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nutrizione per via parenterale in pazienti adulti quando la nutrizione orale o enterale non è possibile, insufficiente o controindicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La capacità di eliminare i lipidi e di metabolizzare il glucosio deve indirizzare la posologia e la velocità di infusione. Vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

Dosaggio

La dose deve essere stabilita in modo individuale in base alle condizioni cliniche del paziente, al suo peso corporeo ed al fabbisogno nutrizionale.

L'uso di Krinoven non è raccomandato nei bambini, vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

Il fabbisogno di azoto per il mantenimento della massa proteica corporea dipende dalle condizioni del paziente (ad es. stato nutrizionale e grado di stress catabolico). Il fabbisogno è di 0,10-0,15 g di azoto/kg/die in condizioni di nutrizione normale o con lieve stress metabolico. In pazienti con stress metabolico da medio a grave, con o senza malnutrizione, il fabbisogno è dell'ordine di 0,15-0,25 g di azoto/kg/die (0,9-1,6 g di aminoacidi/kg/die).

La dose compresa fra 0,10 e 0,25 g azoto/kg/die (0,6-1,6 g di aminoacidi/kg/die) soddisfa il bisogno della maggior parte dei pazienti e corrisponde a circa 13 ml – 31 ml di Krinoven/kg/die. Per un paziente di 70 kg di peso corporeo questo corrisponde a 910 ml – 2000 ml di Krinoven die. Il corrispondente fabbisogno comunemente accettato è di 2,0-6,0 g/kg/die per il glucosio e di 1,0-2,0 g/kg/die per i lipidi.

Il fabbisogno energetico totale dipende dalle condizioni cliniche del paziente e, molto spesso, varia da 20 a 30 kcal/kg/die. Nei pazienti obesi la dose deve essere calcolata in base al peso ideale stimato.

Krinoven è disponibile in tre confezioni destinate a pazienti con fabbisogno nutrizionale alto, moderatamente elevato, basale.

Per fornire una nutrizione parenterale totale oligoelementi e vitamine devono essere aggiunti a Krinoven.

Velocità di infusione

La velocità massima di infusione per il glucosio è di 0,25 g/kg/h, per gli aminoacidi di 0,1 g/kg/h e per i lipidi 0,15 g/kg/h.

La velocità di infusione non deve superare i 2,0 ml/kg/h (corrispondenti a 0,25 g di glucosio, 0,10 g di aminoacidi e 0,08 g di lipidi/kg/h). Il tempo raccomandato di infusione è di 14-24 ore.

Dose massima giornaliera

La dose massima giornaliera varia a seconda delle condizioni cliniche del paziente e può anche variare da giorno a giorno. La massima dose giornaliera raccomandata è di 30 ml/kg/die.

Modo e durata di somministrazione

Infusione endovenosa attraverso una vena centrale.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alle proteine d'uovo, di soia o di arachide o ad uno qualsiasi dei principi attivi o degli eccipienti.

Grave iperlipidemia.

Grave insufficienza epatica.

Gravi turbe della coagulazione del sangue.

Anomalie congenite del metabolismo degli aminoacidi.

Grave insufficienza renale senza possibilità di ricorso ad emofiltrazione o dialisi.

Shock acuto.

Iperglicemia che richiede più di 6 unità di insulina/ora.

Livelli sierici patologicamente elevati di ognuno degli elettroliti presenti.

Controindicazioni generali alla terapia infusionale: edema polmonare acuto, iperidratazione e insufficienza cardiaca scompensata.

Disidratazione ipotonica.

Sindrome emofagocitica.

Condizioni instabili (ad es. gravi condizioni post-traumatiche, diabete scompensato, infarto miocardico acuto, acidosi metabolica, grave sepsi e coma iperosmolare).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La capacità di eliminare i lipidi deve essere monitorata. Si raccomanda che tale monitoraggio sia effettuato controllando i trigliceridi sierici dopo un periodo di 5-6 ore senza assunzione di grassi.

Quando inizia l'infusione la concentrazione sierica dei trigliceridi non deve superare 4 mmol/l.

Per evitare rischi associati ad una infusione troppo rapida, si raccomanda di usare un'infusione continua e ben controllata, se possibile usando una pompa volumetrica.

I disturbi del bilancio degli elettroliti e dei liquidi (ad es. livelli sierici anormalmente alti o bassi degli elettroliti) devono essere corretti prima di iniziare l'infusione.

Krinuven deve essere somministrato con precauzione in pazienti con tendenza a ritenzione di elettroliti.

Un attento monitoraggio clinico è richiesto all'inizio di una qualsiasi infusione endovenosa. Qualora si manifestasse qualche sintomo anomalo, l'infusione deve essere sospesa.

Dato che usando una vena centrale aumenta il rischio di infezione, devono essere adottate rigide misure di asepsi per evitare ogni contaminazione durante l'inserimento di un catetere e la manipolazione.

Krinuven deve essere somministrato con cautela in condizioni di alterato metabolismo lipidico. Può verificarsi ipertrigliceridemia in caso di insufficienza renale, pancreatite, alterata funzionalità epatica, ipotiroidismo e sepsi.

Se Krinuven è somministrato a pazienti in queste condizioni, è obbligatorio uno stretto monitoraggio dei trigliceridi sierici.

Devono essere controllate con regolarità la glicemia, gli elettroliti sierici, l'osmolarità, come pure l'equilibrio dei liquidi, l'equilibrio acido-base e gli enzimi epatici (fosfatasi alcalina, ALT, AST).

Devono essere monitorati l'emocromo e la coagulazione quando i lipidi sono somministrati per un periodo prolungato.

Nei pazienti con insufficienza renale deve essere attentamente controllata l'assunzione di fosfati e potassio per prevenire un'iperfosfatemia e un'ipercaliemia.

La quantità di elettroliti supplementari deve essere determinata da un loro monitoraggio regolare e dalle condizioni cliniche del paziente.

La nutrizione parenterale deve essere praticata con precauzione in caso di acidosi lattica, di insufficiente apporto di ossigeno cellulare e di aumentata osmolarità sierica.

Ogni segno o sintomo di reazione anafilattica (es. febbre, brividi, rash o dispnea) devono portare alla immediata interruzione della infusione.

Il contenuto lipidico di Krinuven può interferire con alcuni esami di laboratorio (ad es. bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina) se il sangue è prelevato prima che i lipidi siano stati adeguatamente eliminati dal torrente circolatorio. Nella maggior parte dei pazienti i lipidi scompaiono dal sangue dopo un intervallo di 5-6 ore senza assunzione di grassi.

Questo prodotto medicinale contiene olio di semi di soia (derivato dai semi di Glicine soia, Glicine max e Glicine ispida) e fosfolipidi d'uovo, che in rari casi possono causare reazioni allergiche. Allergie crociate sono state osservate tra semi di soia e arachidi.

L'infusione endovenosa di aminoacidi è accompagnata da una aumentata escrezione urinaria di oligoelementi specialmente rame e zinco. Questo deve essere considerato nel dosaggio degli oligoelementi, in particolare in pazienti che richiedono una nutrizione per via endovenosa di lunga durata.

In pazienti malnutriti l'inizio di una nutrizione parenterale può accelerare un trasferimento di liquidi che può condurre a edema polmonare e a scompenso cardiaco congestizio così come ad una diminuzione nella concentrazione sierica di potassio, fosforo, magnesio e vitamine idrosolubili. Questi cambiamenti possono manifestarsi entro 24-48 ore, pertanto si raccomanda di avviare attentamente e lentamente la nutrizione parenterale provvedendo ad un rigoroso monitoraggio e ad una adeguata regolazione dell'apporto di liquidi, elettroliti, minerali e vitamine.

Krinuven non deve essere somministrato contemporaneamente al sangue attraverso lo stesso set di infusione a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

Nei pazienti con iperglicemia può essere necessaria la somministrazione di insulina esogena.

A causa della sua composizione aminoacidica, Krinoven non è adatto per essere utilizzato in neonati o bambini sotto i due anni di età. Attualmente non esiste alcuna esperienza clinica inerente l'uso di Krinoven nei bambini (dai 2 agli 11 anni).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcuni prodotti medicinali, come l'insulina, possono interferire con il sistema lipasico. Ciò sembra essere di importanza clinica limitata.

L'eparina somministrata a dosi cliniche causa un transitorio rilascio di lipoprotein-lipasi nel circolo. Questo fatto può portare inizialmente ad una aumentata lipolisi plasmatica seguita da una diminuzione transitoria della eliminazione dei trigliceridi.

L'olio di semi di soia contiene trigliceridi strutturati purificati che posseggono un quantitativo naturale di vitamina K₁. Tuttavia, la concentrazione in Krinoven è così bassa che non ci si aspetta un'influenza significativa sul processo emocoagulativo dei pazienti trattati con derivati cumarinici.

4.6. Gravidanza e allattamento

Per Krinoven non sono disponibili dati clinici durante la gravidanza. Krinoven non è stato testato sugli animali per evidenziare gli effetti sul prodotto del concepimento dopo il periodo di organogenesi. La valutazione dei dati ricavati dagli animali ha mostrato tossicità riproduttiva dopo la somministrazione di Structolipid (vedi sezione 5.3). Le rilevanze cliniche di questi dati sono sconosciute. Krinoven deve essere utilizzato durante la gravidanza solo dopo accurate considerazioni. Non vi è esperienza clinica circa il suo impiego durante l'allattamento. Le donne in trattamento con Krinoven non devono allattare al seno.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8. Effetti indesiderati

Non comuni (>1/1000, <1/100)

Nausea, mal di testa, aumento della temperatura corporea, elevati livelli plasmatici degli enzimi epatici, corpi chetonici e trigliceridi.

Rari (>1/10000, < 1/1000)

Tachicardia, ipertensione

Molto rari (<1/10000)

Sintomi respiratori, rash, dolore alla schiena, vertigini, diarrea

Sindrome da sovraccarico lipidico

Un'alterata capacità di eliminare Structolipid può portare ad una sindrome da sovraccarico lipidico, come risultato di un sovradosaggio, che si può verificare anche a velocità di infusione raccomandata in caso di improvvisa variazione delle condizioni cliniche del paziente (es. peggioramento della funzione renale o infezione).

La sindrome da sovraccarico lipidico è caratterizzata da iperlipidemia, febbre, infiltrazione grassa, epatomegalia, splenomegalia, anemia, leucopenia, piastrinopenia, alterazioni della coagulazione e coma. Tutti i sintomi sono generalmente reversibili se l'infusione viene interrotta.

Eccesso di infusione di aminoacidi

Come per altre soluzioni aminoacidiche, il contenuto di Aminoven in Krinoven può causare effetti indesiderati quando la velocità di infusione supera quella raccomandata. Questi effetti sono nausea, vomito, brividi e sudorazione. L'infusione di aminoacidi può anche

causare un aumento nella temperatura corporea. Se la funzione renale è alterata, si possono riscontrare elevati livelli di prodotti (es. creatinina, urea) contenenti azoto.

Eccesso di infusione di glucosio

Se viene superata la capacità di trasporto del glucosio del paziente, si svilupperà iperglicemia.

4.9. Sovradosaggio

Vedere paragrafo 4.8 "Sindrome da sovraccarico lipidico", "Eccesso di infusione di aminoacidi", e "Eccesso di infusione di glucosio".

Se compaiono sintomi da sovradosaggio di grassi o aminoacidi, l'infusione deve essere rallentata o interrotta. Non ci sono specifici antidoti per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono prevedere quelle di supporto generali, con particolare attenzione ai sistemi respiratorio e cardiovascolare. E' necessario un accurato monitoraggio biochimico e trattare appropriatamente le anomalie specifiche. Se si manifesta iperglicemia, questa deve essere trattata in base alle condizioni cliniche del paziente mediante una appropriata somministrazione di insulina e/o regolando la velocità di infusione. In aggiunta, un sovradosaggio può causare sovraccarico di liquidi, squilibri elettrolitici, iperosmolalità. In alcuni rari casi gravi può essere necessaria emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale.

Codice ATC: B05BA10

Emulsione lipidica

Structolipid, l'emulsione lipidica usata in Krinoven, fornisce acidi grassi a lunga catena essenziali e non essenziali e acidi grassi a media catena che sono importanti per il metabolismo energetico e l'integrità strutturale delle membrane cellulari.

Structolipid alle dosi raccomandate non provoca variazioni emodinamiche.

E' stato visto che, quando Structolipid è usato in modo corretto, non si verificano variazioni clinicamente significative delle funzioni polmonari.

L'aumento transitorio degli enzimi epatici osservato in alcuni pazienti in nutrizione parenterale è reversibile e scompare con la sua sospensione. Variazioni simili sono state osservate anche in corso di nutrizione parenterale senza emulsioni lipidiche.

Aminoacidi ed elettroliti

Gli aminoacidi, costituenti delle proteine della normale alimentazione, sono utilizzati per la sintesi delle proteine tissutali ed ogni quantitativo in eccedenza viene convogliato in vari cicli metabolici.

Studi hanno dimostrato un effetto termogenico derivante dall'infusione di aminoacidi.

Glucosio

Il glucosio non deve avere effetti farmacodinamici a parte quello di contribuire al mantenimento o al ripristino del normale stato nutrizionale .

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Emulsione lipidica

Structolipid ha proprietà biologiche simili a quelle dei chilomicroni endogeni. A differenza dei chilomicroni, Structolipid non contiene esteri del colesterolo o apolipoproteine, mentre il suo contenuto in fosfolipidi è significativamente più elevato.

Structolipid viene eliminato dal circolo attraverso una via simile a quella dei chilomicroni endogeni. La particella di grasso esogeno è inizialmente idrolizzata nel circolo e captata dai recettori LDL periferici ed epatici. La velocità di eliminazione è determinata dalla

composizione delle particelle lipidiche, dallo stato nutrizionale, dalla patologia e dalla velocità di infusione. In volontari sani la massima velocità di eliminazione di Structolipid dopo una notte di digiuno è maggiore di quella delle emulsioni contenenti solo trigliceridi con acidi grassi a lunga catena.

Sia la velocità di eliminazione che la velocità di ossidazione dipendono dalla condizione clinica del paziente; l'eliminazione è più rapida e la velocità di metabolizzazione è aumentata nei pazienti in decorso post-operatorio ed in quelli traumatizzati, mentre pazienti con insufficienza renale e ipertrigliceridemia mostrano una minor velocità di metabolizzazione di emulsioni lipidiche esogene.

Aminoacidi ed elettroliti

Le proprietà farmacocinetiche principali degli aminoacidi e degli elettroliti infusi sono essenzialmente le stesse degli elementi forniti con i normali cibi.

Tuttavia, gli aminoacidi delle proteine introdotti con la dieta dapprima entrano nella vena porta e successivamente nel circolo sistemico, mentre quelli infusi per via endovenosa raggiungono direttamente il circolo sistemico.

Glucosio

Le proprietà farmacocinetiche del glucosio infuso sono essenzialmente le stesse del glucosio apportato con i normali cibi.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici di sicurezza con Krinoven. Tuttavia, studi preclinici di sicurezza con Structolipid, così come con soluzioni di aminoacidi e glucosio a diverse composizioni e concentrazioni, non hanno rivelato particolari pericoli per l'uomo secondo studi convenzionali di sicurezza farmacologica, a dosi ripetute di tossicità e genotossicità. Non è stato valutato il potenziale cancerogeno di Structolipid. Non sono stati evidenziati potenziali effetti teratogeni o embriotossici nei conigli dopo infusioni di Structolipid a dosi di 3 g/kg/die di trigliceridi (0,75 g TG/kg/ora) per 4 ore. Ad una dose di 4,5 g TG/kg/die (1,12 TG/kg/ora) è stato osservato un possibile effetto embriotossico causato da un leggero aumento nella perdita embrionale/fetale. La dose e la velocità d'infusione sono state rispettivamente 3 e 7 volte superiori a quelle raccomandate nell'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Fosfolipidi purificati di uovo, glicerolo, sodio idrossido (regolatore di pH), acido acetico glaciale (regolatore di pH), acido cloridrico 1M (regolatore di pH), acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Krinoven può essere miscelato solamente con altri medicinali per i quali la compatibilità sia stata documentata. Vedere il paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

6.3. Periodo di validità

Periodo di validità del prodotto confezionato per la commercializzazione

2 anni.

Periodo di validità dopo miscelazione

La stabilità chimica e fisica dopo miscelazione dei tre compartimenti è stata dimostrata essere di 36 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8 °C.

Periodo di validità dopo miscelazione con additivi

Stabilità chimica e fisica dopo miscelazione, Vedere paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente dopo l'avvenuta aggiunta. Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'impiego sono sotto responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare. Conservare nella sovrasacca.

Conservazione dopo miscelazione con additivi

Dopo l'apertura dei setti di compartimentazione e la miscelazione delle tre soluzioni, le aggiunte possono essere eseguite utilizzando l'apposito punto di iniezione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo l'avvenuta aggiunta. Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'impiego sono sotto responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C.

Vedere paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Il contenitore è costituito da una sacca interna multicompartimentata e da una sovrasacca. La sacca interna è suddivisa in tre compartimenti da setti apribili. Tra la sacca interna e la sovrasacca è posto un assorbitore di ossigeno .

La sacca interna è composta da un film polimerico multistrato, alternativamente di Excel o Biofine.

Il film della sacca interna in Excel consiste in tre strati. Lo strato interno è costituito da un poli (propilene/etilene) copolimero e da un elastomero termoplastico stirene/etilene/butilene/stirene (SEBS). Lo strato intermedio consiste di SEBS e lo strato esterno di copoliestere-etere. La porta di infusione è equipaggiata di un tappo poliolefinico. La porta di addizione è equipaggiata di una chiusura di poliisoprene sintetico (esente da lattice).

Il film della sacca interna in Biofine è costituito da poli(propilene-co-etilene), gomma sintetica poli[stirene-blocco-(butilene-co-etilene)] (SEBS) e gomma sintetica poli(stirene-blocco-isoprene) (SIS). Le porte di infusione e di addizione sono in polipropilene e gomma sintetica poli[stirene-blocco-(butilene-co-etilene)] (SEBS) ed equipaggiate con chiusure in poliisoprene sintetico (esente da lattice). La porta cieca, che viene usata solo durante la produzione, è in polipropilene ed è equipaggiata con un tappo di poliisoprene sintetico (esente da lattice).

Confezioni da:

1 sacca (Excel) da 986 ml; 1 sacca (Biofine) da 986 ml;
4 sacche (Excel) da 986 ml; 4 sacche (Biofine) da 986 ml;
1 sacca (Excel) da 1477 ml; 1 sacca (Biofine) da 1477 ml;
4 sacche (Excel) da 1477 ml; 4 sacche (Biofine) da 1477 ml;
1 sacca (Excel) da 1970 ml; 1 sacca (Biofine) da 1970 ml;
2 sacche (Excel) da 1970 ml; 2 sacche (Biofine) da 1970 ml; 4 sacche (Biofine) da 1970 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non usare se la confezione è danneggiata. Usare solo se la soluzione di aminoacidi e la soluzione di glucosio sono limpide e incolori o di colore leggermente giallo e l'emulsione lipidica è bianca e omogenea. I contenuti dei tre compartimenti separati devono essere miscelati prima dell'impiego.

Dopo l'apertura dei setti di compartimentazione, per assicurare una miscelazione omogenea senza separazioni di fase, capovolgere più volte la sacca.

Compatibilità

E' possibile aggiungere a Krinuvén solo medicinali o soluzioni nutrizionali per i quali è stata documentata la compatibilità, che sarà disponibile, su richiesta, per i differenti additivi e il tempo di conservazione delle miscele così ottenute.

Le aggiunte devono essere eseguite in condizioni di asepsi.

Sacche monouso. Dopo l'infusione eventuali residui non utilizzati devono essere scartati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagré, 41 - 37063 Isola della Scala (Verona)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sacca (Excel) da 986 ml	A.I.C. n. 036050019/M
sacca (Excel) da 1477 ml	A.I.C. n. 036050021/M
sacca (Excel) da 1970 ml	A.I.C. n. 036050033/M
4 Sacche (Excel) da 986 ml	A.I.C. n. 036050045/M
4 Sacche (Excel) da 1477 ml	A.I.C. n. 036050058/M
2 Sacche (Excel) da 1970 ml	A.I.C. n. 036050060/M
sacca (Biofine) da 986 ml	A.I.C. n. 036050159/M
sacca (Biofine) da 1477 ml	A.I.C. n. 036050173/M
sacca (Biofine) da 1970 ml	A.I.C. n. 036050197/M
4 Sacche (Biofine) da 986 ml	A.I.C. n. 036050161/M
4 Sacche (Biofine) da 1477 ml	A.I.C. n. 036050185/M
2 Sacche (Biofine) da 1970 ml	A.I.C. n. 036050209/M
4 Sacche (Biofine) da 1970 ml	A.I.C. n. 036050134/M

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2007

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STRUCTOLIPID 20% - emulsione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di emulsione contengono:

Principio attivo	Quantità
Trigliceridi strutturati purificati	20 g

Per gli eccipienti vedere la sezione 6.1.

Il principio attivo, trigliceridi purificati, può essere definito come una miscela esterificata di quantità equimolari di trigliceridi a catena lunga (LCT) e di trigliceridi a catena media (MCT) corrispondenti rispettivamente al 64% (p/p) e 36% (p/p). Gli acidi grassi sono distribuiti a caso nella molecola di trigliceride interesterificato. I trigliceridi purificati hanno una struttura costituita principalmente da trigliceridi a catena mista, contenenti cioè acidi grassi sia a catena media che a catena lunga (circa il 75%) con quantità minori di trigliceridi a catena lunga (LCT) e trigliceridi a catena media (MCT). MCT sono un olio sintetico originato dall'olio di cocco e/o dall'olio di cuore di palma e LCT sono aggiunti sotto forma di olio di soia raffinato.

- Osmolarità: 350 mOsm/kg d'acqua
- pH: circa 8
- Contenuto energetico: 8,2 MJ (1960 kcal)/1000 ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione

Emulsione bianca omogenea

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Come supporto energetico e di acidi grassi essenziali a pazienti adulti, come parte di un regime di una nutrizione parenterale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La capacità del paziente di eliminare i grassi infusi deve essere la guida per stabilire la dose e la velocità di infusione.

Vedere il punto 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego".

Adulti

La dose raccomandata è di 1-1,5 g di trigliceridi/kg di peso corporeo/die, corrispondenti a 5-7,5 ml/kg di peso corporeo/die somministrata normalmente in 10-24 ore.

La velocità d'infusione non deve superare 0,75 ml/kg di peso corporeo/ora, corrispondente a 0,15 g di grassi/kg di peso corporeo/ora.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state valutate.

Somministrazione

STRUCTOLIPID deve essere somministrato per infusione endovenosa come parte di un regime di nutrizione parenterale, che include il glucosio, in una vena periferica o tramite catetere in vena centrale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alle proteine dell'uovo, della soia o delle arachidi o ad uno qualsiasi dei principi attivi o degli eccipienti.

Grave iperlipemia.

Grave insufficienza epatica.

Sindrome emofagocitica.

Gravi disturbi della coagulazione del sangue

Shock acuto

Controindicazioni generali di una terapia infusionale: edema polmonare acuto, iperidratazione e insufficienza cardiaca scompensata.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Si devono monitorare le concentrazioni sieriche dei trigliceridi. Il monitoraggio deve essere effettuato giornalmente quando si sospetta un alterato metabolismo dei grassi. Durante l'infusione la concentrazione sierica di trigliceridi non deve superare 3 mmol/l. Si deve iniziare l'infusione successiva solo dopo che i livelli sierici dei trigliceridi sono tornati ai valori di base. Devono essere monitorati regolarmente i livelli ematici di glucosio, gli elettroliti sierici, i test di funzionalità epatica, il bilancio idrico e le condizioni ematiche. In caso di acidosi sospetta o conclamata, si deve monitorare anche l'equilibrio acido-base.

Questo medicinale contiene olio di semi di soia (in forma di trigliceridi purificati strutturati) che può causare in casi rari reazioni allergiche. Sono state osservate reazioni allergiche crociate tra i semi di soia e le arachidi.

Qualsiasi segno o sintomo di reazione anafilattica (come febbre, brividi, rash o dispnea) deve portare all'interruzione immediata dell'infusione.

STRUCTOLIPID deve essere somministrato con cautela a pazienti con alterato metabolismo lipidico come nell'insufficienza renale, diabete mellito non controllato, pancreatite, alterata funzionalità epatica, ipotiroidismo (se ipertrigliceridemia) e sepsi.

Attualmente, non esistono dati clinici sull'uso di STRUCTOLIPID nei bambini e si ha una limitata esperienza nei pazienti con diabete mellito o con insufficienza renale.

STRUCTOLIPID deve essere somministrato contemporaneamente a carboidrati per evitare l'insorgenza di acidosi metabolica.

STRUCTOLIPID può interferire con alcuni esami di laboratorio (es. bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione dell'ossigeno, Hb) se il sangue viene prelevato prima che sia stata possibile l'eliminazione dei grassi dal torrente circolatorio. Nella maggior parte dei pazienti i grassi vengono eliminati dopo un periodo di 5-6 ore.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Alcuni farmaci come l'insulina possono interferire con il sistema lipasico corporeo. Tuttavia questo tipo di interazione pare abbia un significato clinico molto limitato.

L'eparina somministrata a dosi cliniche causa un rilascio transitorio della lipoprotein-lipasi in circolo. Ciò può comportare inizialmente un aumento dell'attività lipolitica plasmatica seguito da una diminuzione transitoria dell'eliminazione dei trigliceridi.

L'olio di semi di soia ha un contenuto naturale di vitamina K₁. La sua concentrazione in STRUCTOLIPID è comunque così bassa da non prevedere un'influenza significativa sui processi di coagulazione nei pazienti trattati con derivati della cumarina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per STRUCTOLIPID non sono disponibili dati clinici in donne in gravidanza esposte al farmaco.

STRUCTOLIPID non è stato sperimentato in animali per gli effetti sul concepimento oltre il periodo di organogenesi.

La valutazione dei dati nell'animale ha mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è nota la rilevanza clinica di tali dati. STRUCTOLIPID deve essere usato in gravidanza solo dopo valutazioni particolari.

Non c'è esperienza clinica sull'uso durante l'allattamento. Donne trattate con STRUCTOLIPID non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non sono previsti effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

L'infusione di STRUCTOLIPID può causare un aumento della temperatura corporea e nausea, inoltre sono stati riportati aumenti dei trigliceridi sierici e dei corpi chetonici (incidenza > 1% negli studi clinici).

Resoconti di eventi avversi in concomitanza con l'infusione di STRUCTOLIPID sono estremamente rari e sono stati notati esclusivamente durante gli studi clinici.

	Frequenza	Sintomi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comuni (> 1/100, < 1/10)	Ipertrigliceridemia Chetosi
Patologie del sistema nervoso	Molto rare (< 1/10.000)	Vertigini
Patologie cardiache	Molto rare (< 1/10.000)	Tachicardia ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto rari (< 1/10.000)	distress respiratorio ad es. sintomi respiratori
Patologie gastrointestinali	Non comuni (>1/1.000, < 1/100)	Diarrea vomito
Patologie epatobiliari	Molto rari (< 1/10.000)	Aumento transitorio dei valori nel test di funzionalità epatica
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	Molto rari (< 1/10.000)	rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comuni (>1/1.000, < 1/100)	Mal di schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni (> 1/100, < 1/10)	Mal di testa Nausea Aumento della temperatura corporea
	Non comuni (>1/1.000, < 1/100)	Brividi

Test della funzionalità epatica possono evidenziare livelli aumentati durante la nutrizione parenterale, indipendentemente dalla presenza o meno di grassi.

Sindrome da sovraccarico di grassi

Un'alterata capacità di eliminare i trigliceridi può portare alla - Sindrome da sovraccarico di grassi - che può essere causata da sovradosaggio.

Questa sindrome può insorgere anche ai livelli di dosaggio prescritti durante una grave ipertrigliceridemia in concomitanza con un cambiamento improvviso delle condizioni cliniche del paziente, come disturbi della funzionalità renale o infezione. La sindrome da sovraccarico di grassi è caratterizzata da iperlipemia, febbre, infiltrazione di grassi e disturbi in vari organi e coma. I sintomi sono di solito reversibili una volta sospesa l'infusione dell'emulsione di grassi.

4.9 Sovradosaggio

Vedere il punto 4.8 "Effetti indesiderati", Sindrome da sovraccarico di grassi.

Un grave sovradosaggio di emulsioni grasse contenenti MCT può portare ad acidosi metabolica, specialmente se la somministrazione dei carboidrati non avviene simultaneamente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: B05BA02

STRUCTOLIPID (Emulsione di grassi per nutrizione endovenosa) è un'emulsione lipidica avente proprietà biologiche e dimensione delle particelle simili a quelle dei chilomicroni endogeni. Rispetto ai chilomicroni, STRUCTOLIPID non contiene esteri di colesterolo e apolipoproteine.

A differenza dei chilomicroni, STRUCTOLIPID è una miscela di acidi grassi a catena lunga e media sulla stessa molecola di glicerolo.

L'emulsione fornisce sia acidi grassi essenziali (acidi grassi a catena lunga, LCFA) sia un substrato energetico sotto forma di LCFA e acidi grassi a catena media (MCFA).

Per prevenire la carenza di acidi grassi essenziali, almeno il 20% dell'energia non proteica deve essere fornita in forma di emulsioni lipidiche con un'adeguata quantità di acido linoleico e linolenico così come STRUCTOLIPID.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Uno studio su volontari sani ha dimostrato che STRUCTOLIPID è eliminato più rapidamente delle emulsioni che contengono solo trigliceridi con acidi grassi a catena lunga.

L'analisi retrospettiva dei risultati di studi in pazienti suggerisce che l'eliminazione di STRUCTOLIPID è più veloce di quella delle emulsioni contenenti solo LCT o una miscela fisica di LCT e MCT.

A causa del metabolismo di STRUCTOLIPID, i livelli plasmatici di acidi grassi a catena media, acidi dicarbossilici e acidi grassi 3-idrossi saranno più alti.

Studi su volontari sani hanno dimostrato che, dopo infusione di STRUCTOLIPID, i quantitativi di tali metaboliti sono inferiori rispetto a quelli ottenuti dopo infusione di dosi di grassi equimolari in una miscela fisica di LCT e MCT. Si è riscontrato che dosando la loro presenza i metaboliti sono eliminati completamente in un campione di sangue prelevato 16 ore dopo il termine dall'infusione. Gli acidi dicarbossilici sono escreti nell'urina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta e genotossicità, i dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo. Non è stato valutato il potenziale cancerogeno di STRUCTOLIPID.

Non sono stati evidenziati potenziali teratogeni o embriotossici nei conigli dopo infusioni di STRUCTOLIPID alla dose di 3 g (TG)/kg/die (0,75 g TG/kg/ora) per 4 ore. Ad una dose di 4,5 g TG/kg/die (1,12 g TG/kg/ora) è stato evidenziato un possibile effetto embriotossico con un leggero aumento nella perdita embrionale/fetale. Le dosi e la velocità d'infusione sono state rispettivamente 3 e 7 volte superiori a quelle raccomandate nell'uso clinico.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfolipidi d'uovo purificati, Glicerolo, Sodio idrossido, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato ad altri prodotti ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6, a meno che non sia stata dimostrata la completa compatibilità di STRUCTOLIPID con il prodotto.

Si possono aggiungere additivi a STRUCTOLIPID solo se ne è documentata la compatibilità. Si deve assicurare la compatibilità con le soluzioni somministrate contemporaneamente per mezzo di una porta comune (collegamento a Y).

6.3 Periodo di validità

Validità a confezionamento integro: 2 anni.

Validità dopo la prima apertura: l'emulsione deve essere usata subito a causa del rischio di contaminazione microbiologica. La parte residua dell'emulsione deve essere eliminata.

Periodo di validità dopo aggiunta o miscelazione secondo le istruzioni: vedere paragrafo 6.6 "Stabilità".

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 250 ml e 500 ml.

La sacca interna Excel è il contenitore primario per STRUCTOLIPID. La sacca esterna garantisce protezione al contenitore di STRUCTOLIPID durante la conservazione, mediante le proprietà di barriera nei confronti di vapore acqueo e di ossigeno. Il materiale adsorbente l'ossigeno assorbirà o legherà l'ossigeno residuo fra l'interno della sacca e la sua copertura. L'indicatore di integrità (Oxalert™) reagirà con l'ossigeno libero e cambierà dal trasparente al nero in caso di danneggiamento della sovrasacca.

La sacca interna Excel è costituita da un copolimero di poli (propilene/etilene), un elastomero termoplastico e un copoliestere.

La sacca esterna è costituita da polipropilene, polietilene tereftalato e poli (etilvinil) alcool.

L'assorbitore di ossigeno è costituito da una polvere di ferro in un sacchetto polimerico.

La sacca esterna, l'assorbitore di ossigeno e l'indicatore di integrità devono essere eliminati dopo l'apertura della sacca esterna.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

L'indicatore di integrità (Oxalert) deve essere ispezionato prima di rimuovere la sovrasacca. Se l'indicatore è nero, significa che l'ossigeno è penetrato attraverso la sovrasacca e perciò il prodotto deve essere scartato.

COMPATIBILITA'

Additivi

A STRUCTOLIPID si possono aggiungere solo medicinali, soluzioni nutrizionali o elettrolitiche, di cui sia stata documentata la compatibilità. Le aggiunte vanno eseguite in condizioni asettiche. Il fabbisogno giornaliero di vitamine idrosolubili e liposolubili, es. un flacone di Soluvit e una fiala di Vitalipid Adulti, può essere aggiunto a STRUCTOLIPID. Prima dell'aggiunta, Soluvit viene ricostituito in 10 ml di acqua sterile, o di Structolipid, o di Vitalipid Adulti.

Miscelazione in sacche di plastica (pellicola priva di ftalati)

La sacca in plastica utilizzata per la miscelazione deve essere sterile e prodotta con una pellicola priva di ftalati.

Miscele preparate con STRUCTOLIPID devono essere preparate in un'area asettica controllata e validata.

STRUCTOLIPID può essere miscelato con soluzioni di aminoacidi, Glamin, Vamin 18 Senza Elettroliti o Intrafusin 15%, soluzioni di glucosio, tracce di elementi sotto forma di Addamel N, vitamine, come Soluvit e Vitalipid Adulti, e elettroliti, nei quantitativi sotto indicati.

Addamel N e gli elettroliti sono aggiunti alla soluzione di aminoacidi.

Addiphos o altri fosfati di origine inorganica devono essere aggiunti a soluzioni di glucosio. Le soluzioni di aminoacidi e di glucosio con gli additivi sono trasferite in una sacca di plastica (pellicola priva di ftalati).

Vitamine, es. Soluvit e Vitalipid Adulti possono essere aggiunte a STRUCTOLIPID.

Infine, STRUCTOLIPID con gli additivi viene trasferito in una sacca di plastica che deve essere rivoltata con cautela fino a ottenimento di una miscela omogenea.

Il contenuto di vitamina C nella miscela diminuisce a causa dell'ossidazione. Non è comunque stata riportata carenza di vitamina C quando Soluvit viene aggiunto nelle miscele per nutrizione parenterale prolungata.

Limiti per i componenti della miscela

Structolipid	250-750 ml
Glamin/Vamin 18 Senza Elettroliti/Intrafusin 15%	500-1000 ml
Glucosio 10%	1000 ml
Glucosio 20%	1000-1500 ml
Glucosio 30%	500-1000 ml
Glucosio 40%	500 ml
Glucosio 50%	500*-750** ml
Addamel N	0-10 ml
Vitalipid adulti	0-10 ml
Soluvit	0-1 flacone

Limiti per elettroliti in sacche con miscele pronte

	(mmol/1000 ml)
Sodio	0-150
Potassio	0-150
Calcio	1-5
Magnesio	0,5-5
Fosfato ***	0-15

* Per motivi di stabilità, 500 ml di glucosio 50% possono essere miscelati solo con 500-750 ml di Structolipid quando si usano Glamin o Vamin 18 Senza Elettroliti.

** Per motivi di stabilità, 750 ml di glucosio 50% possono essere miscelati solo con:

1000 ml di Glamin, Vamin 18 Senza Elettroliti o Intrafusin 15%

500-750 ml di Structolipid.

*** Incluso il quantitativo contenuto in Structolipid.

STABILITA'

Senza additivi

Dopo l'apertura del contenitore l'emulsione deve essere usata subito a causa del rischio di contaminazione microbiologica. Una volta aperta la sacca il quantitativo residuo deve essere eliminato e non deve essere conservato per un successivo utilizzo.

Additivi

Quando si fanno aggiunte a STRUCTOLIPID, l'emulsione deve essere utilizzata subito dopo la preparazione a causa del rischio di contaminazione microbiologica. Una volta aperta la sacca il quantitativo residuo deve essere eliminato e non deve essere conservato per un successivo utilizzo.

Miscelazione in sacche di plastica (pellicola priva di ftalati)

Si è dimostrata la stabilità fisica della miscela pronta per l'uso per 72 ore in frigorifero (+2/+8°C) seguita da un periodo di infusione fino a 24 ore. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo aver effettuato le aggiunte. Se non lo fosse i tempi di conservazione della miscela pronta per l'uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e di solito non devono essere superiori a 24 ore a +2°C/+8°C a meno che le aggiunte siano state effettuate in condizioni asettiche validate e controllate.

Se le miscele sono conservate dopo la miscelazione, si può presentare uno strato cremoso. Agitare delicatamente fino ad ottenimento di una miscela omogenea prima dell'uso.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

via Camagre 41 - Isola della Scala (VR)

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 sacca 250 ml

A.I.C. n° 034354023/M

1 sacca 500 ml

A.I.C. n° 034354011/M

9 RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2006

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2008

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE**

INTRALIPID® 10 g/100 ml, emulsione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml contengono:

Principi attivi

Lipidi di soia	100 g
Fosfolipidi di tuorlo d'uovo	12 g

1100 kcal (4,6 MJ)

280 mOsm/l

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione endovenosa

4. INFORMAZIONI CLINICHE**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Intralipid può essere utilizzato come parte integrante di un regime bilanciato di alimentazione parenterale nei pazienti che non sono in grado di nutrirsi in modo adeguato per via orale ed è particolarmente indicato nei casi in cui sia richiesto un elevato apporto energetico per compensare eccessive perdite caloriche quali conseguono a traumi, infezioni, ustioni gravi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia deve essere stabilita e modulata in base alla capacità del soggetto ad eliminare i lipidi somministrati (vedi "4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Adulti

Somministrare per infusione endovenosa lenta da 500 a 1500 ml/die di Intralipid 10 g/100 ml. Durante i primi 10 minuti procedere con una velocità di 20 gocce al minuto e quindi aumentare gradualmente fino a raggiungere dopo mezz'ora una velocità pari a 40-60 gocce al minuto.

500 ml di Intralipid 10 g/100 ml non devono essere somministrati in meno di 3 ore. Il primo giorno di infusione è consigliabile somministrare 10 ml di Intralipid 10 g/100 ml pro kg di peso corporeo. In seguito la dose può essere raddoppiata e qualora si richieda un apporto maggiore, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 3 g di lipidi pro kg di peso corporeo nelle 24 ore (30 ml/kg).

Bambini

Nel bambino la dose è di 0,5-4 g di lipidi pro kg di peso corporeo nelle 24 ore pari a 5-40 ml di Intralipid 10 g/100 ml pro kg di peso corporeo. Negli immaturi con limitata capacità di metabolizzare i grassi, la dose iniziale consigliata è di 0,5 g di lipidi pro kg di peso corporeo nelle 24 ore. La dose può essere gradualmente aumentata, eseguendo controlli giornalieri del plasma per valutare la capacità di clearance dei grassi (vedi "4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). In

pratica si devono somministrare ogni ora 0,02-0,17 g di lipidi pro kg di peso corporeo, pari a 0,2-1,7 ml/kg/ora di Intralipid 10 g/100 ml. Per mantenere una velocità di infusione costante nel paziente pediatrico, si raccomanda di utilizzare un'adeguata pompa per infusione. Le velocità indicate sono le massime raggiungibili e non devono mai essere superate neppure per compensare un eventuale sottodosaggio.

4.3 Controindicazioni

Intralipid è controindicato in presenza di gravi alterazioni del metabolismo dei lipidi, come nel caso di danno epatico grave e shock acuto, ipersensibilità alle proteine d'uovo, di soia o di arachide o a uno qualsiasi dei principi attivi o degli eccipienti.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Qualora sia indicata la somministrazione di Intralipid per più di una settimana, onde evitare fenomeni di accumulo nel sangue, si deve accertare che il paziente sia in grado di eliminare dal circolo i lipidi infusi.

La prova di controllo si esegue nel modo seguente: la mattina successiva al primo giorno di infusione, nel paziente a digiuno si esegue un prelievo ematico con sodio citrato. Il campione viene centrifugato a 1200-1500 giri/minuto. Se il plasma è opalescente o lattiginoso, si deve rimandare la successiva infusione. Questo test deve essere ripetuto ogni settimana. Nella maggior parte dei casi, la clearance plasmatica risulta completa dopo 12 ore dal termine di un'infusione di 2 g di grassi pro kg di peso corporeo (pari a 20 ml di Intralipid 10 g/100 ml pro kg di peso). Dopo un lungo periodo di conservazione, prima dell'uso, la sacca deve essere capovolta 2 o 3 volte senza agitare. Il contenuto di una sacca deve essere utilizzato per una singola infusione.

Intralipid deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti con setticemia e nei pazienti con alterazioni del metabolismo dei lipidi (ad es. nell'insufficienza renale, nel diabete, in certe forme di insufficienza epatica). Se la somministrazione endovenosa di lipidi è indicata in questi pazienti, la capacità di eliminare i lipidi infusi deve essere indagata ogni giorno.

Nei casi di accertata o sospetta insufficienza epatica si consigliano periodici controlli della funzionalità epatica durante il trattamento.

Questo prodotto medicinale contiene olio di semi di soia e fosfolipidi l'uovo, che in rari casi possono causare reazioni allergiche. Allergie crociate sono state osservate tra soia e arachidi.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono note interazioni di Intralipid con altri farmaci.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non è ancora accertata la sicurezza di impiego di Intralipid durante la gravidanza; pertanto l'uso di Intralipid deve essere limitato ai casi in cui, secondo il giudizio del medico, se ne ravvisi una necessità assoluta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non pertinente

4.8 Effetti indesiderati

Non può escludersi la possibilità di embolia grassosa durante la somministrazione specialmente nei prematuri.

Tale eventualità può essere evitata somministrando il preparato alle dosi e alle velocità consigliate.

In rari casi Intralipid può provocare aumento della temperatura e brividi. Può verificarsi aumento delle transaminasi, delle fosfatasi alcaline e della bilirubina

dopo 6-8 settimane di infusione. Tutti i valori ritornano rapidamente ai livelli normali diminuendo la dose (somministrando Intralipid ogni 2 o 3 giorni) o sospendendo per qualche giorno la somministrazione.

4.9 Sovradosaggio

Quando Intralipid è somministrato in quantità eccedenti le capacità di clearance plasmatica dei lipidi, possono verificarsi iperlipemia, epatosplenomegalia, ittero, anemia emolitica, prolungamento dei tempi di coagulazione e trombocitopenia. Tutti i sintomi regrediscono in tempi variabili da giorni a settimane dopo l'interruzione dell'infusione lipidica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

ATC: B05BA02

Intralipid è un'emulsione lipidica per nutrizione parenterale, che esplica unicamente effetto nutrizionale. Per il suo alto valore energetico, l'Intralipid è in grado di fornire, con volumi relativamente ridotti, un elevato apporto calorico. Intralipid possiede inoltre un effetto "risparmiatore di proteine" quando somministrato insieme a soluzioni di aminoacidi per riequilibrare il bilancio azotato negativo.

Circa il 60% degli acidi grassi in esso contenuti sono acidi grassi essenziali.

Le caratteristiche morfologiche delle particelle lipidiche contenute nell'Intralipid sono pressoché sovrapponibili a quelle dei chilomicroni naturali: entrano pertanto in circolo e sono metabolizzate in identico modo.

L'infusione di Intralipid è priva di azione trombogenica, non ha effetti sul sistema reticolo-endoteliale e sui fattori immunologici; non provoca accumulo di lipidi a livello polmonare.

La sostituzione di una quota calorica glucidica con lipidi può essere utile fonte energetica per normalizzare le esigenze ventilatorie e ridurre il rischio di insufficienza polmonare, in presenza di inadeguata riserva polmonare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La clearance plasmatica di Intralipid, sia nell'animale che nell'uomo, indica che la rimozione lipidica è simile alle cinetiche enzimatiche dei chilomicroni.

La rottura delle particelle in emulsione, al pari dei chilomicroni, consente la liberazione dei trigliceridi che, a loro volta, vengono scissi in glicerolo più acidi grassi liberi.

L'emulsione lipidica per via endovenosa è metabolizzata allo stesso modo e con identica velocità dei normali chilomicroni. A concentrazioni lipidiche molto basse la velocità di rimozione è proporzionale alle concentrazioni plasmatiche e segue un andamento esponenziale, mentre oltre un certo livello critico, che coincide con la saturazione dei siti di legame delle lipoproteinlipasi, il processo di eliminazione non è più proporzionale alla concentrazione plasmatica, ma è massimale e lineare.

Tale punto critico coincide con la massima capacità di eliminazione che nell'adulto normale è di circa 3,8 g di lipidi/kg di peso corporeo nelle 24 ore, pari a 35 kcal/kg/24 ore.

Tale valore cambia in condizioni patologiche: dopo digiuno per 39 ore la capacità di clearance aumenta del 50%, mentre dopo intervento chirurgico tale incremento raggiunge il 250%, anche nell'ustionato è stata dimostrata una maggiore tolleranza al carico lipidico.

Nella donna di età inferiore ai 50 anni la velocità di clearance plasmatica è di gran lunga superiore (anche del 75%) rispetto all'uomo. Tale capacità di eliminare i lipidi infusi si riduce, nella donna, con l'età, mentre nell'uomo è insignificante fino a 60 anni.

Nei lattanti e nei prematuri con peso normale alla nascita è stata evidenziata una capacità di clearance plasmatica per i lipidi simile a quella dell'uomo, mentre nei neonati a peso inferiore la capacità massimale di eliminazione dei lipidi è risultata ridotta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione acuta di 15 g/kg di Intralipid nel cane, nel ratto e nel topo non ha causato alcun decesso. Nell'uomo dopo somministrazione in dose singola di 0,6 g/kg in 2 minuti e di 12 g/kg per 3-4 ore non si è avuto alcun sintomo di tossicità.

La somministrazione prolungata di Intralipid è stata confrontata con quella di altre emulsioni lipidiche in cani trattati per 4 settimane con 9 g di lipidi/kg/die per infusione venosa periferica. Nel gruppo trattato con Intralipid, a differenza di quello di confronto, non si è avuto alcun decesso, non si sono osservate alterazioni ematologiche, vomito, diarrea, emorragie gastroenteriche e danno epatico.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Glicerolo; acqua per preparazioni iniettabili q.b.

6.2 Incompatibilità

Intralipid non deve essere miscelato con soluzioni elettrolitiche o nutrizionali né si devono aggiungere, alla sacca, farmaci o vitamine che non siano specificatamente formulate per la loro aggiunta alle emulsioni lipidiche. E' possibile la somministrazione simultanea di Intralipid, aminoacidi e glucidi usando set di infusione separata in cui le soluzioni si miscelano a livello del catetere.

6.3 Validità

La validità del prodotto è di 24 mesi a confezionamento integro.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C senza mai congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La sacca Excel è costituita da una sacca interna (confezionamento primario) e da una sovrasacca. Un assorbitore di ossigeno è collocato tra sacca e sovrasacca.

La sacca è fatta di un materiale polimerico che consiste di un copolimero poli(propilene/etilene), di un elastomero termoplastico e di un copoliestere-etero.

La sovrasacca e l'assorbitore di ossigeno devono essere eliminati dopo apertura della sovrasacca.

In caso di danneggiamento della sovrasacca, l'indicatore di integrità (Oxalert™) reagisce con l'ossigeno cambiando colore.

Sacca in plastica da 100 ml

Sacca in plastica da 500 ml

10 sacche in plastica da 100 ml

12 sacche in plastica da 500 ml.

Flacone di vetro tipo II con tappo in gomma butilica.

Flacone da 100 ml

Flacone da 500 ml.

6.6 Istruzioni per l'uso

Adottare tutte le usuali precauzioni al fine di mantenere la sterilità prima e durante la perfusione endovenosa.

Non utilizzare se il confezionamento è danneggiato.
Dopo aver ispezionato l'indicatore di integrità, rimuovere la sovrasacca.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Fresenius Kabi Italia S.r.l. - Via Camagre 41, 37063 Isola della Scala (VR)

- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sacca 100 ml	AIC 024385104
Sacca 500 ml	AIC 024385116
12 sacche 500 ml	AIC 024385243
10 sacche 100 ml	AIC 024385294
Flacone 100 ml	AIC 024385179
Flacone 500 ml	AIC 024385181

- 9. DATA DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Maggio 2005

- 10. DATA DI PARZIALE REVISIONE DEL TESTO**
Luglio 2008



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dipeptiven

Concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene:

Principio attivo

N(2)-L-alanil-L-glutamina

quantità

mg 200 (= 82,0 mg di L-alanina, 134,6 mg di L-glutamina)

osmolarità teorica

: 921 mOsmol/l

acidità titolabile

: 90 - 105 mmol NaOH/l

pH

: 5,4 - 6,0

Per un elenco completo degli eccipienti vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione chiara e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Dipeptiven è indicato come parte di un regime di nutrizione parenterale endovenoso come completamento di soluzioni a base di aminoacidi o di regimi infusionali contenenti aminoacidi, per esempio in pazienti in stati ipercatabolici e/o ipermetabolici.

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa via vena centrale dopo addizione di una soluzione compatibile.

Soluzioni di miscele con osmolarità superiore a 800 mOsmol/l dovrebbero essere infuse via vena centrale.

Adulti

La posologia dipende dalla gravità dello stato catabolico e dalla richiesta di aminoacidi.

Nella nutrizione parenterale non deve essere superata la dose massima giornaliera di 2 g di aminoacidi/kg di peso corporeo.

L'apporto di alanina e glutamina con Dipeptiven deve essere tenuto in considerazione nel calcolo. La proporzione di aminoacidi apportata con il Dipeptiven non deve superare approssimativamente il 30% dell'apporto totale di aminoacidi.

Dose giornaliera

1,5 - 2,5 ml di Dipeptiven/kg di peso corporeo (equivalenti a 0,3 - 0,5 g di N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg di peso corporeo). Questa dose corrisponde a 100 - 175 ml di Dipeptiven per un paziente di 70 kg di peso corporeo.

Dose massima giornaliera: 2,5 ml equivalenti a 0,5 g di N(2)-L-alanil-L-glutamina per kg di peso corporeo.

La massima dose giornaliera di 0,5 g di N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg di peso corporeo deve essere somministrata in associazione con una soluzione di aminoacidi che dia un apporto di almeno 1,0 g di aminoacidi per Kg di peso corporeo e al giorno. Questo comporta una dose giornaliera di 1,5 g di aminoacidi per Kg di peso corporeo.

Si forniscono i seguenti suggerimenti per l'apporto di aminoacidi attraverso una soluzione di supporto:

Richiesta di aminoacidi pari a 1,2 g/kg di peso corporeo/die:
0,8 g di aminoacidi + 0,4 g di N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg di peso corporeo.

Richiesta di aminoacidi pari a 1,5 g/kg di peso corporeo/die:
1,0 g di aminoacidi + 0,5 g di N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg di peso corporeo.

Richiesta di aminoacidi pari a 2,0 g/kg di peso corporeo/die:
1,5 g di aminoacidi + 0,5 g di N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg di peso corporeo.

La velocità di infusione dipende da quella della soluzione vettrice e non deve eccedere 0,1 g di aminoacidi/kg di peso corporeo/ora.

Dipeptiven è una soluzione infusionale concentrata di cui non è prevista la somministrazione diretta. Deve essere miscelata con una soluzione vettrice di aminoacidi compatibile o ad un regime infusionale contenente aminoacidi prima della somministrazione.

Una parte in volume di Dipeptiven deve essere miscelata con almeno 5 parti in volume di soluzione vettrice (cioè, ad esempio, 100 ml di Dipeptiven + almeno 500 ml di aminoacidi).

La concentrazione massima durante la terapia non deve superare il 3,5% in principio attivo.

La durata di impiego non deve essere superiore a 3 settimane.

Bambini

Non è stata accertata l'efficacia e la sicurezza di Dipeptiven nei bambini.

4.3 CONTROINDICAZIONI

Dipeptiven non deve essere somministrato a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 25 ml/min.), con grave insufficienza epatica, grave acidosi metabolica od ipersensibilità nota ai principi attivi o agli eccipienti.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

E' consigliabile monitorare regolarmente i parametri di funzionalità epatica in pazienti con insufficienza epatica compensata.

Non essendo ancora disponibile sufficiente esperienza sulla somministrazione di Dipeptiven a gestanti, donne che allattano al seno e bambini, la somministrazione del preparato non è raccomandata in queste classi di pazienti.

Devono essere controllati: gli elettroliti sierici, l'osmolarità sierica, l'equilibrio idrico, lo stato acido-base ed i tests di funzionalità epatica (fosfatasi alcalina, ALT, AST), sintomi possibili di una iperammoniemia.

Vanno monitorati anche gli enzimi fosfatasi alcalina, GPT, GOT, la bilirubinemia e l'equilibrio acido-base.

La scelta di una vena centrale o di una vena periferica dipende dall'osmolarità finale della miscela. Il limite generalmente accettato per una infusione via vena periferica è di circa 800 mOsmol/l, ma varia considerevolmente a seconda dell'età, delle condizioni generali del paziente e delle caratteristiche delle vene periferiche.

Esiste attualmente limitata esperienza circa l'uso di Dipeptiven per periodi superiori a nove giorni.

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

Nessuna finora conosciuta.

4.6 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

A causa della mancanza di esperienza Dipeptiven non va somministrato durante la gravidanza e l'allattamento.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Non pertinente.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Nessuno, se impiegato correttamente.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Se la velocità di infusione supera quella prescritta possono comparire, come per le altre soluzioni infusionali, brividi, nausea e vomito. In tal caso l'infusione va immediatamente interrotta.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETA' FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: aminoacidi, codice ATC: B05X B02

Il dipeptide N(2)-L-alanil-L-glutamina è scisso dopo somministrazione negli aminoacidi glutamina ed alanina e rende possibile l'apporto di glutamina con soluzioni infusionali per nutrizione parenterale. Gli aminoacidi liberati si distribuiscono come agenti nutrizionali nei rispettivi pools corporei e sono metabolizzati a seconda delle necessità dell'organismo. Molte situazioni morbose nelle quali è indicata la nutrizione parenterale sono accompagnate da una deplezione di glutamina che è contrastata da un regime infusionale contenente glutamina.

5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

N(2)-L-alanil-L-glutamina è rapidamente scissa in alanina e glutamina dopo infusione. Nell'uomo sono state determinate una emivita tra 2,4 e 3,8 min (nell'insufficienza renale terminale 4,2 min) ed una clearance plasmatica tra 1,6 e 2,7 l/min. La scomparsa del dipeptide è accompagnata da un aumento equimolare dei corrispondenti aminoacidi liberi. L'idrolisi avviene probabilmente solo nello spazio extracellulare. L'eliminazione renale di N(2)-L-alanil-L-glutamina in condizioni di infusione costante è al disotto del 5%, valore simile a quello degli aminoacidi infusi.

5.3. DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

Tossicità acuta e subcronica: ricerche di dose sono state realizzate nel ratto e nel cane per periodi di 1-7 giorni. Nel ratto, infusioni di 50 ml/kg di peso corporeo di soluzioni di N(2)-L-alanil-L-glutamina al 10, 15, 20, e 30% per 4 ore al giorno hanno provocato spasmi tonici, aumento della frequenza respiratoria e morte. L'infusione di 50 ml/kg di peso corporeo di una soluzione al 10% (5 g di N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg) ha provocato aree necrotiche nel sito di infusione, diminuzione del peso corporeo ed ingiallimento dei reni nel ratto (6 h/die) e temporaneo incremento della frequenza cardiaca nel cane (8 h/die).

Ricerche sono state condotte nel cane (8 h/die) e nel ratto (6 h/die) con 0,5 ed 1,5 g di N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg di peso corporeo/die i.v. per 13 settimane e con 4,5 g/kg/die i.v. per 6 settimane. Nel cane si è manifestato vomito. Con la dose elevata sono stati osservati crampi tonici e tonico-clonici, aumento della salivazione, atassia, sedazione e posizione laterale.

Potenziale mutageno e tumorigeno: test in vitro ed in vivo non hanno dato indicazioni per un potenziale mutageno. Non sono stati condotti studi sul potenziale tumorigeno. Non sono da attendersi effetti carcinogeni.

Tossicità riproduttiva: studi negli animali non hanno condotto ad osservazioni di teratogenesi od altri danni embriotossici e peri-postnatali fino a dosi di 1,6 g di N(2)-L-alanil-L-glutamina/kg di peso corporeo/die.

Tollerabilità locale: nel ratto e nel cane dopo infusioni endovenose ripetute di N(2)-L-alanil-L-glutamina (soluzioni dal 5 al 10%) per 13 settimane sono comparse reazioni di sensibilizzazione nel sito di iniezione (edema, decolorazione, necrosi) a partire da dosi di 0,5 g/kg di peso corporeo. Dal punto di vista istopatologico le reazioni infiammatorie indotte dalla sostanza nel ratto sono costituite da lieve fino a grave dermatite purulenta necrotizzante ed osteomalacia delle vertebre della coda, tromboflebite e periflebite. Nel cane sono stati osservati reazione infiammatoria perivascolare e, occasionalmente, blocco vasale.

I test condotti nel cane sulla tollerabilità locale dopo somministrazione singola intraarteriosa, paravenosa e intramuscolare non hanno fornito indicazioni di particolari reazioni di intolleranza per somministrazione scorretta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 INCOMPATIBILITA'

Questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nella sezione 6.6.

6.3 PERIODO DI VALIDITÀ

2 anni.

Usare immediatamente dopo l'apertura del flacone.

Dipeptiven non deve essere conservato dopo addizione di altri componenti.

6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare al di sopra di 25 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Flaconi in vetro da 50 ml - 100 ml - 250 ml.

Vetro incolore di tipo II.

Chiusura in gomma.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

Dipeptiven è una soluzione infusionale concentrata non destinata a somministrazione diretta. Il contenitore e la soluzione devono essere ispezionati visivamente prima dell'uso. Usare solo soluzioni chiare e prive di particelle visibili e contenitori intatti. Per una singola somministrazione. Prima della somministrazione, l'aggiunta del concentrato ad una soluzione vettrice di aminoacidi compatibile deve essere eseguita in condizioni di asepsi assicurando una buona distribuzione del concentrato. La miscelazione e la compatibilità devono essere assicurate. La soluzione non utilizzata deve essere scartata.

Dipeptiven va infuso con una soluzione vettrice. Una parte in volume di Dipeptiven deve essere miscelata con almeno 5 parti di soluzione vettrice (cioè, ad esempio, 100 ml di Dipeptiven + almeno 500 ml di soluzione di aminoacidi).

La concentrazione massima di N(2)-L-alanil-L-glutammina durante la terapia deve essere del 3,5%.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND - 61343 Bad Homburg v.d.H. (Germania)

Rappresentata in Italia da: Fresenius Kabi Italia S.r.l.,
37063 Isola della Scala - Verona, Via Camagre, 41

Distributore: Fresenius Kabi Italia S.r.l.
37063 Isola della Scala - Verona, Via Camagre, 41

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone 50 ml 032188017/M

Flacone 100 ml 032188029/M

Flacone 250 ml 032188031/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2005

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2008

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLAMIN

Soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml di soluzione per infusione contengono:

Principi attivi	Quantità
Alanina	g 16,0
Arginina	g 11,30
Acido aspartico	g 3,40
Acido glutammico	g 5,60
Glicil-glutammina H ₂ O	g 30,27
(corrispondente a glicina 10,27 g e glutammina 20,0 g)	
Glicil-tirosina 2H ₂ O	g 3,45
(corrispondente a glicina 0,94 g e tirosina 2,28 g)	
Istidina	g 6,80
Isoleucina	g 5,60
Leucina	g 7,90
Lisina acetato	g 12,70
(corrispondente a lisina 9,0 g)	
Metionina	g 5,60
Fenilalanina	g 5,85
Prolina	g 6,80
Serina	g 4,50
Treonina	g 5,60
Triptofano	g 1,90
Valina	g 7,30

Per gli eccipienti, vedere sezione 6.1.

Aminoacidi/dipeptidi	134 g/l
Azoto totale	22,4 g/l
Contenuto energetico	2300 kJ (540 kcal)/l
Osmolarità teorica	1040 mosm/l
Osmolalità teorica	1140 mosm/kg
Acidità di titolazione a pH 7,4	circa 60 mmol/l
pH	circa 5,8
Densità	1,0414 g/cm ³

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

GLAMIN fornisce aminoacidi quale apporto in terapia nutrizionale parenterale quando la nutrizione per via orale od enterale è impossibile, insufficiente o controindicata, specie in pazienti con stato catabolico da moderato a grave.

In regimi di nutrizione parenterale le soluzioni aminoacidiche devono essere sempre somministrate in combinazione con soluzioni infusionali che forniscono un appropriato apporto calorico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio dipende dal fabbisogno di aminoacidi.

Generalmente si raccomandano 1-2 g di aminoacidi/dipeptidi (corrispondenti a 0,17-0,34 g N) per kg di peso corporeo/die. Questo corrisponde a 7-14 ml di GLAMIN per kg di peso corporeo/die, vale a dire 500-1000 ml di GLAMIN/die per un paziente del peso di 70 kg.

Velocità di infusione raccomandata: 0,6-0,7 ml (corrispondente a 0,08-0,09 g di aminoacidi/dipeptidi) per kg di peso corporeo/ora. Questo corrisponde a 500 ml in 10-12 ore o 1000 ml in 20-24 ore per un paziente del peso di 70 kg.

Il dosaggio deve essere adattato individualmente in pazienti con alterata funzionalità renale o epatica.

L'uso di GLAMIN non è raccomandato nei bambini (vedere 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

Modo e durata della somministrazione

Infusione per via endovenosa. GLAMIN deve essere somministrato attraverso la vena centrale, a causa della sua osmolarità superiore a 800 mosm/l.

La somministrazione può essere protratta per periodi prolungati secondo quanto richiesto dalla condizione clinica del paziente. Ad oggi non sono disponibili esperienze cliniche relative a somministrazioni superiori alle 2 settimane.

4.3 Controindicazioni

GLAMIN è controindicato in pazienti con difetti congeniti del metabolismo degli aminoacidi (ad esempio fenilchetonuria) e con grave insufficienza epatica e renale.

Controindicazioni in generale alla nutrizione parenterale sono: condizioni di instabilità circolatoria a rischio di vita (shock), acidosi metabolica, ossigenazione cellulare insufficiente, iperidratazione, iponatriemia, ipokaliemia, iperlactacidemia, aumentata osmolarità sierica,

edema polmonare, insufficienza cardiaca scompensata ed ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Vedere anche la sezione 6.2 "Incompatibilità" e la sezione 6.6 "Istruzioni per l'uso".

Monitoraggio raccomandato

Si devono monitorare: elettroliti sierici, osmolarità sierica, equilibrio idrico, stato acido-base come pure i test della funzionalità epatica (fosfatasi alcalina, GPT, GOT).

Uso in pediatria

GLAMIN non è indicato nei bambini di età inferiore a 2 anni, poiché la sua composizione non è adatta al fabbisogno di questi pazienti. Non esiste esperienza in bambini di età superiore, è quindi sconsigliato l'uso di GLAMIN.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state investigate, tuttavia ad oggi non si è a conoscenza di interazioni.

4.6 Gravidanza e allattamento

L'uso di GLAMIN durante la gravidanza e l'allattamento deve essere soggetto alla valutazione di rischio/beneficio, in quanto non esiste esperienza nell'uomo. Tuttavia studi su animali (studi di embriotossicità nel coniglio) indicano che non vi sia un effetto dannoso diretto o indiretto nei confronti della riproduzione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non applicabili.

4.8 Effetti indesiderati

Non sono previsti effetti indesiderati se impiegato come prescritto.

Vedere anche la sezione 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e la sezione 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso".

4.9 Sovradosaggio

Quando la velocità di infusione supera quella massima raccomandata possono verificarsi sintomi di intolleranza quali nausea, vomito, vampate, sudorazione unitamente a escrezione renale di aminoacidi e dipeptidi.

Terapia in caso di sovradosaggio: riduzione della velocità di infusione o, se necessario, interruzione della infusione stessa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

GLAMIN è una soluzione infusoriale per nutrizione parenterale contenente 18 aminoacidi essenziali e non essenziali di cui tre sono sotto forma dei dipeptidi glicil-glutamina e glicil-tirosina.

La soluzione è idonea a favorire la sintesi proteica e a migliorare il bilancio azotato durante la nutrizione per via endovenosa. Per assicurare l'utilizzazione ottimale di aminoacidi e

dipeptidi infusi, bisogna garantire al paziente il suo fabbisogno energetico (con carboidrati e grassi), nonché di elettroliti, oligoelementi e vitamine.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: B05BA01 – Soluzione di aminoacidi e dipeptidi per nutrizione parenterale.

Non sono previsti effetti farmacologici, ad eccezione di quelli propri della nutrizione, da parte di soluzioni aminoacidiche quando sono infuse secondo il dosaggio prescritto per nutrizione parenterale. I dipeptidi, glicil-glutamina e glicil-tirosina sono stati inclusi nella formulazione per migliorare la disponibilità di glutamina e tirosina e per stimolare la sintesi proteica. Non sono previsti altri effetti farmacodinamici dei dipeptidi, se non quelli dei corrispondenti aminoacidi liberi. Solo nei ratti si è notato che la glutamina diminuisce la clearance del metotrexato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I due dipeptidi glicil-glutamina e glicil-tirosina, quando sono somministrati per via endovenosa negli animali e nell'uomo, vengono idrolizzati rapidamente e quantitativamente nei loro costituenti aminoacidici. Parecchi tessuti partecipano alla idrolisi dei dipeptidi, ma i reni hanno il ruolo più importante dal punto di vista quantitativo. Anche il fegato, i muscoli scheletrici e l'intestino partecipano alla clearance dei dipeptidi. Infine l'idrolisi dei dipeptidi si verifica anche nel plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

a. Tollerabilità locale

Data l'osmolarità di 1040 mosm/l, GLAMIN deve essere somministrato attraverso vena centrale. Sono state effettuate somministrazioni di GLAMIN nel cane per 28 giorni (6 ore al giorno) attraverso vene periferiche, che non hanno indotto cambiamenti macroscopici o microscopici nel sito di infusione.

Negli studi clinici di fase I non sono state osservate complicanze vascolari regionali durante infusioni attraverso vene periferiche.

b. Tossicità per dose singola

Non si è evidenziata tossicità nei ratti o nei topi anche dopo somministrazione in bolo per via iniettiva di GLAMIN ad un dosaggio pari a 2-3 volte la dose giornaliera raccomandata per i pazienti.

Non sono stati osservati sintomi di tossicità nei ratti a cui è stato infuso dipeptide glicil-glutamina o glicil-tirosina per 8 ore ad un dosaggio di 5,1 e 5,9 g/kg rispettivamente.

c. Tossicità per dosi ripetute

Sono stati effettuati studi di tossicità subcronica con GLAMIN in ratti e cani per 28 giorni, che non hanno evidenziato cambiamenti dovuti al farmaco all'osservazione clinica, sia negli esami di laboratorio o all'esame autoptico.

d. Potenziale mutageno

Non è stato dimostrato alcun potenziale mutageno per ciascun dipeptide.

e. Potenziale oncogeno/cancerogeno

Per le indicazioni riportate non si ritiene obbligatorio effettuare studi convenzionali di cancerogenesi. La mancanza di attività mutagena dei dipeptidi non indicherebbe alcun potenziale cancerogeno. Inoltre i dipeptidi sono rapidamente idrolizzati ai loro aminoacidi

costituenti ed esiste un'esperienza di molti anni riguardo agli aminoacidi come substrati fisiologici.

f. Tossicità sulla riproduzione

Non si sono osservati effetti embriotossici o teratogeni nei conigli a cui è stato somministrato il volume massimo tollerabile di 24 ml di GLAMIN/kg (4 ore al giorno).

Non si ritiene necessario effettuare altri studi in previsione dell'utilizzo clinico, date le proprietà farmacocinetiche e la mancanza di reazioni avverse sulla riproduzione nei conigli e di modifiche negli organi della riproduzione in studi di tossicità subcronica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Acido citrico (per correzione pH)

Acqua per prep. iniett.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nella sezione 6.6.

6.3 Validità

Validità del medicinale confezionato per la commercializzazione:

Flaconi di vetro: 2 anni.

Sacche plastica: 1 anno.

Validità dopo prima apertura del contenitore:

Glamin deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura del contenitore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Flaconi di vetro: Conservare a temperatura inferiore a +25°C.

Sacche plastica: Conservare a temperatura inferiore a +25°C. Conservare nella sovrasacca.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in vetro, classe idrolitica II, secondo Ph.Eur. sigillati con tappi di gomma butilica.

Flaconi in confezioni da 10x250 ml, 500 ml, 10x500 ml, 1000 ml, 6x1000 ml.

Le sacche per infusione sono costituite di una sacca interna ed una sovrasacca.

La scacca interna è composta da un polimero di natura polipropilenica. Un assorbitore di ossigeno è posto tra la sacca interna e la sovrasacca.

Sacche in confezioni da 10 x 250 ml, 12 x 500 ml, 8 x 750 ml, 6 x 1000 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso

Usare solo soluzioni limpide in contenitori intatti.

Per ottenere un regime di nutrizione parenterale completo GLAMIN deve essere somministrato insieme a carboidrati e/o grassi, come pure elettroliti, oligoelementi e vitamine.

Compatibilità

Si possono effettuare le seguenti miscele con GLAMIN, di cui è stata documentata la compatibilità:

A 1000 ml di GLAMIN si possono aggiungere un'emulsione lipidica al 20% (fino a 1000 ml di Intralipid 20%*), fino a 1000 ml di glucosio 40%, 80 mmol di NaCl, 5 mmol di CaCl₂, 60 mmol di KCl, 3,5 mmol di Mg-L-idrogeno-glutammato, integrazione di fosfato (15 ml di Addiphos*) oligoelementi (10 ml di Addamel N*/Addel N*), vitamine liposolubili (10 ml di Vitalipid N Adulti*) e vitamine idrosolubili (1 flaconcino di Soluvit N*).

* impiegato nelle prove di compatibilità.

Le aggiunte vanno eseguite in modo asettico, immediatamente prima dell'inizio dell'infusione. Ogni quantitativo residuo deve essere eliminato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre 41 - 37063 Isola della Scala (VR)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- 10 flaconi da 250 ml	AIC n° 032105090/M
- 1 flacone da 500 ml	AIC n° 032105013/M
- 1 flacone da 500 ml	AIC n° 032105076/M
- 10 flaconi da 500 ml	AIC n° 032105102/M
- 1 flacone da 1000 ml	AIC n° 032105025/M
- 1 flacone da 1000 ml	AIC n° 032105088/M
- 6 flaconi da 1000 ml	AIC n° 032105114/M
- 10 sacche 250 ml	AIC n° 032105037/M
- 12 sacche 500 ml	AIC n° 032105049/M
- 8 sacche 750 ml	AIC n° 032105052/M
- 6 sacche 1000 ml	AIC n° 032105064/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2000

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2005

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

PLANDER 40000 - 50 g/500 ml

Soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Ogni flacone da 500 ml contiene:

Destrano (peso molecolare medio 40.000) g 50, in soluzione fisiologica (cloruro di sodio 0,9%)
q.b. a 500 ml

Osmolarità teorica: 308 mOsm/l

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Insufficienza cardiocircolatoria da riduzione di volume plasmatico.
- Chirurgia vascolare a cuore aperto quale aggiunta al liquido di perfusione della macchina cuore-polmoni.
- Arteriopatie periferiche al III° e IV° stadio di Fontaine (dolori a riposo e lesione trofiche).

Il prodotto può essere usato per la profilassi delle trombosi venose e dell'embolia polmonare in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici associati ad alto rischio di complicazioni trombo-emboliche (es. chirurgia dell'anca).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Shock ipovolemico

Il dosaggio totale del destrano 40 in soluzione 10% non dovrebbe superare i 20 ml/kg nelle prime 24 ore; se la terapia si prolunga oltre le 24 ore il dosaggio non dovrebbe superare i 10 ml/kg fino ad un massimo di 5 giorni. Tenendo la pressione venosa sotto controllo, l'infusione dei primi 500 ml può essere rapida; il resto della dose dovrà essere infusa lentamente. In caso di necessità il dosaggio e la velocità di infusione possono essere variati sulla base della stima dei liquidi perduti, dalla misura della pressione venosa centrale, dell'emoconcentrazione e da eventuali trattamenti contemporanei.

Profilassi delle trombo-embolie postoperatorie

500-1000 ml (10-20 ml/kg) endovena lenta (4-6 ore). L'infusione deve iniziare durante l'intervento chirurgico. Il trattamento può essere continuato con 500 ml il giorno successivo.

Nei casi di grave rischio di trombosi, ulteriori dosi di 500 ml possono essere somministrate ad intervalli di 2-3 giorni per un periodo massimo di 2 settimane.

Chirurgia vascolare a cuore aperto

10-20 ml/kg di peso corporeo vanno aggiunti al liquido di perfusione. La dose totale di 20 ml/kg non deve essere superata e la concentrazione di destrano nel liquido di perfusione non deve superare il 3%.

4.3 Controindicazioni

Il destrano non deve essere impiegato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso il farmaco; particolare cautela va comunque adottata nei soggetti eventualmente sensibilizzati da precedenti somministrazioni. Malattie renali con grave oliguria o anuria. Scompenso cardiaco congestizio in atto. Spiccata tendenza alle emorragie specialmente per trombocitopenia e ipofibrinogenemia.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

La somministrazione delle soluzioni di destrano va fatta esclusivamente per via endovenosa sotto diretto controllo del medico.

Poiché le reazioni di ipersensibilità si possono verificare anche in pazienti che non sono mai stati trattati in precedenza con destrano e si manifestano soprattutto nella fase iniziale del trattamento, **si raccomanda di controllare ripetutamente la pressione arteriosa del paziente e l'eventuale comparsa di reazioni cutanee o broncospasmo tenendolo sotto attenta osservazione durante l'infusione e specialmente durante i primi 30 minuti.**

Poiché occasionalmente è stata osservata l'insorgenza di shock alla prima inoculazione di destrano, si raccomanda che tale inoculazione sia preceduta dalla somministrazione endovenosa di un cortisonico. La comparsa dei segni prodromici di una reazione allergica richiede l'immediata sospensione del trattamento e l'adozione di idonee misure di rianimazione.

Prima della somministrazione è necessario correggere un'eventuale preesistente disidratazione del paziente che deve inoltre essere mantenuto ben idratato per tutto il periodo dell'infusione. In questi pazienti la somministrazione deve essere eseguita sotto diretto controllo del medico e la quantità non deve superare i 500 ml/ora.

Alle dosi raccomandate il destrano 40 non modifica sensibilmente i processi di coagulazione del sangue; tuttavia a dosi superiori a 15 ml/kg si può verificare un prolungamento del tempo di coagulazione ed una sensibile riduzione dell'attività piastrinica. Per questo motivo il prodotto deve essere usato con cautela nei soggetti con tendenza alle emorragie; poiché le alterazioni della coagulazione e dell'emostasi tendono ad essere più accentuate dopo traumi o interventi chirurgici di maggiore importanza, è necessario in ogni caso controllare attentamente l'insorgere di eventuali complicanze emorragiche. Si tenga inoltre presente che nei soggetti con emorragia in atto, l'aumento della pressione di perfusione può causare una ulteriore perdita di sangue. Infine è necessario impedire che il valore dell'ematocrito scenda al di sotto del 30%.

Se esiste l'indicazione adatta (shock ipovolemico) l'infusione iniziale anche rapida del prodotto è in genere ben tollerata; poiché tuttavia con le sostanze che espandono il volume plasmatico è possibile il verificarsi di sovraccarico circolatorio, un'estrema attenzione richiede la somministrazione di destrano negli ipertesi, nei cardiopatici specie se esiste pericolo di edema polmonare acuto, nei soggetti con policitemia o malattie renali. La massima cautela richiede anche l'infusione in pazienti che abbiano da poco subito una trasfusione o che siano stati trattati con dosi elevate di soluzione elettrolitiche.

In ogni caso è necessario monitorare la pressione venosa e la diuresi; una bassa densità urinaria può indicare un deficit renale nell'eliminare destrano e può rappresentare un'indicazione alla sospensione del trattamento che deve essere sempre interrotto in caso di oliguria o anuria.

In generale l'impiego di soluzioni che modificano le proprietà osmotiche del sangue deve essere valutato e controllato con i dati dello ionogramma e del pH ematico al fine di evitare indesiderati effetti di accumulo elettrolitico o pericolose interferenze con la funzione cardiaca, polmonare, renale o con il sistema nervoso centrale.

Nel trattamento delle arteriopatie periferiche al terzo e quarto stadio il farmaco deve essere impiegato in ambiente clinico altamente qualificato nell'ambito della patologia vascolare; si raccomandano inoltre prove di sensibilità da eseguire con particolare cautela nei soggetti notoriamente allergopatici e per i quali si consiglia la seguente metodica:

1-2 gocce del farmaco diluite in 10 ml di soluzione fisiologica, iniettate assai lentamente e seguite da un periodo di attenta osservazione per almeno 30 minuti. L'infusione terapeutica va effettuata con velocità non superiore a 30 gocce/minuto. La dose iniziale consigliata nel primo giorno non deve superare il 100 ml con successivi e graduali aumenti fino ad un massimo di 500 ml al dì, in assenza, ovviamente, di controindicazioni (pazienti cardiopatici, con insufficienza renale, ecc.).

Nel trattamento profilattico delle trombosi venose, la somministrazione del farmaco deve iniziare durante l'intervento chirurgico e mai a paziente sveglio o all'inizio dell'anestesia; tale indicazione deve essere valutata dal medico anche in confronto ad altre profilassi farmacologiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Le reazioni da plasma-expanders sono più comuni nel paziente vigile normovolemico o con modesto deficit di volume, mentre la somministrazione contemporanea di altri farmaci (es. beta-bloccanti, vasodilatatori) può interferire con la risposta di compenso dell'organismo.

Poiché la presenza di destrano nel sangue può falsare i risultati di alcune analisi ematochimiche (glicemia, bilirubinemia, protidemia totale), nonché l'interpretazione dei gruppi sanguigni e le prove di compatibilità del sangue, si consiglia di prelevare campioni ematici destinati alle analisi suddette prima di iniziare le infusioni di Plander o quanto meno di informare il laboratorio affinché vengano adottati dei metodi di analisi più idonei.

4.6 Gravidanza e allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico in quanto, anche se rare, reazioni anafilattiche nella madre possono causare danno anossico cerebrale con possibile morte del feto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non applicabile.

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni allergiche: con l'infusione, talora di piccoli volumi, sono possibili reazioni allergiche di lieve e media gravità con febbre, orticaria, dolori articolari, nausea, vomito, ipotensione e broncospasmo; occasionalmente queste manifestazioni possono assumere un andamento gravissimo con comparsa di shock anafilattico o arresto cardiaco.

Alterazioni renali: la rapida eliminazione del farmaco determina un aumento della viscosità e del peso specifico delle urine che, specie nei soggetti mal idratati, possono essere causa di stasi tubulare.

Alterazioni epatiche: episodici aumenti delle transaminasi del siero.

4.9 Sovradosaggio

In caso di infusione di quantità eccessive o a velocità troppo rapida, esiste la possibilità di ipervolemia e manifestazioni edematose (edema polmonare). Occorre sospendere immediatamente l'infusione ed instaurare terapie idonee.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

ATC: B05AA05

Il principale effetto farmacologico del destrano 40 è l'espansione del volume plasmatico per effetto osmotico accompagnato da aumento della pressione venosa centrale della gittata cardiaca, della pressione arteriosa e della diuresi; poiché il destrano riduce la viscosità del plasma e modifica altri parametri reologici del sangue, esso può essere impiegato anche nella profilassi delle trombosi venose in interventi chirurgici ad alto rischio di tromboembolia e nella chirurgia vascolare a cuore aperto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

PLANDER R contiene destrano 40 un polimero del glucosio con peso molecolare medio di 40000 e range di peso molecolare tra 10000 e 90000.

La concentrazione plasmatica di destrano 40 nel sangue dipende dalla velocità di infusione, dalla dose totale di farmaco somministrata e dalla velocità di eliminazione dal plasma. Infatti, mentre le molecole di destrano a p.m. pari o inferiore a 15000 sono eliminate prontamente dal rene, quelle a p.m. 50000 e oltre non attraversano il filtro glomerulare e vengono metabolizzate al glucosio per cui la concentrazione della sostanza nel plasma decresce rapidamente durante la prima ora dopo l'infusione e più lentamente in seguito. Circa il 70% della dose di destrano 40 viene eliminata immodificata nelle urine entro 24 ore.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Soluzione fisiologica (cloruro di sodio 0,9%).

6.2 Incompatibilità

Le soluzioni di destrano si opacizzano quando vengono mescolate con soluzioni di acido ascorbico, clortetraciclina cloridrato, fitomenadione o prometazina cloridrato.

6.3 Validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare né mettere in frigorifero. Conservare il contenitore nel proprio condizionamento al riparo della luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Plander 40000 – 50 g/500 ml (Destrano 40 al 10%)

Flacone da 500 ml

20 flaconi da 500 ml

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Usare solo soluzioni limpide da flaconi intatti.

Le soluzioni contenenti particelle visibili ad occhio nudo non devono essere usate.

Non si deve utilizzare la soluzione prelevata da flaconi già aperti e parzialmente impiegati.

Tutte le preparazioni si intendono per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo della prima non può essere riutilizzato per successive somministrazioni.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Fresenius Kabi Italia S.r.l. - Via Camagre 41, 37063 Isola della Scala (VR)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 500 ml AIC n° 022501035

20 flaconi da 500 ml AIC n° 022501050

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2000

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2005.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

PLANDER 70000 - 30 g/500 ml
Soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Ogni flacone da 500 ml contiene:

Destrano (peso molecolare medio 70.000) g 30, in soluzione fisiologica (cloruro di sodio 0,9%) q.b. a 500 ml

Osmolarità teorica: 308 mOsm/l

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Insufficienza cardiocircolatoria da riduzione di volume plasmatico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Shock ipovolemico

Il dosaggio totale di una soluzione di destrano 70 non dovrebbe superare 1,2 g/kg (20 ml/kg) nelle 24 ore; se la terapia si prolunga oltre le 24 ore il dosaggio non dovrebbe superare 0,6 g/kg (10 ml/kg). In condizioni di emergenza il farmaco può essere somministrato alla velocità iniziale di 20-40 ml/min. In pazienti senza importanti riduzioni della volemia è consigliabile non superare una velocità di infusione di 4 ml/min. In caso di necessità il dosaggio e la velocità di infusione possono essere variati sulla base della stima dei liquidi perduti, dalla misura della pressione venosa centrale, dell'emoconcentrazione e da eventuali trattamenti contemporanei.

4.3 Controindicazioni

Il destrano non deve essere impiegato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso il farmaco; particolare cautela va comunque adottata nei soggetti eventualmente sensibilizzati da precedenti somministrazioni. Malattie renali con grave oliguria o anuria. Scompenso cardiaco congestizio in atto. Spiccata tendenza alle emorragie specialmente per trombocitopenia e ipofibrinogenemia.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

La somministrazione delle soluzioni di destrano va fatta esclusivamente per via endovenosa sotto diretto controllo del medico.

Poiché le reazioni di ipersensibilità si possono verificare anche in pazienti che non sono mai stati trattati in precedenza con destrano e si manifestano soprattutto nella fase iniziale del trattamento, **si raccomanda di controllare ripetutamente la pressione arteriosa del paziente e l'eventuale comparsa di reazioni cutanee o broncospasmo tenendolo sotto attenta osservazione durante l'infusione e specialmente durante i primi 30 minuti.**

Poiché occasionalmente è stata osservata l'insorgenza di shock alla prima inoculazione di destrano, si raccomanda che tale inoculazione sia preceduta dalla somministrazione endovenosa di un cortisonico. La comparsa dei segni prodromici di una reazione allergica richiede l'immediata sospensione del trattamento e l'adozione di idonee misure di rianimazione.

Prima della somministrazione è necessario correggere un'eventuale preesistente disidratazione del paziente che deve inoltre essere mantenuto ben idratato per tutto il periodo dell'infusione. In questi pazienti la somministrazione deve essere eseguita sotto diretto controllo del medico e la quantità non deve superare i 500 ml/ora.

Alle dosi raccomandate il destrano 70 non modifica sensibilmente i processi di coagulazione del sangue; tuttavia a dosi superiori a 15 ml/kg si può verificare un prolungamento del tempo di coagulazione ed una sensibile riduzione dell'attività piastrinica. Per questo motivo il prodotto deve essere usato con cautela nei soggetti con tendenza alle emorragie; poiché le alterazioni della coagulazione e dell'emostasi tendono ad essere più accentuate dopo traumi o interventi chirurgici di maggiore importanza, è necessario in ogni caso controllare attentamente l'insorgere di eventuali complicanze emorragiche. Si tenga inoltre presente che nei soggetti con emorragia in atto, l'aumento della pressione di perfusione può causare una ulteriore perdita di sangue. Infine è necessario impedire che il valore dell'ematocrito scenda al di sotto del 30%.

Se esiste l'indicazione adatta (shock ipovolemico) l'infusione iniziale anche rapida del prodotto è in genere ben tollerata; poiché tuttavia con le sostanze che espandono il volume plasmatico è possibile il verificarsi di sovraccarico circolatorio, un'estrema attenzione richiede la somministrazione di destrano negli ipertesi, nei cardiopatici specie se esiste pericolo di edema polmonare acuto, nei soggetti con policitemia o malattie renali. La massima cautela richiede anche l'infusione in pazienti che abbiano da poco subito una trasfusione o che siano stati trattati con dosi elevate di soluzione elettrolitiche.

In ogni caso è necessario monitorare la pressione venosa e la diuresi; una bassa densità urinaria può indicare un deficit renale nell'eliminare destrano e può rappresentare un'indicazione alla sospensione del trattamento che deve essere sempre interrotto in caso di oliguria o anuria.

In generale l'impiego di soluzioni che modificano le proprietà osmotiche del sangue deve essere valutato e controllato con i dati dello ionogramma e del pH ematico al fine di evitare indesiderati effetti di accumulo elettrolitico o pericolose interferenze con la funzione cardiaca, polmonare, renale o con il sistema nervoso centrale.

Nel trattamento profilattico delle trombosi venose, la somministrazione del farmaco deve iniziare durante l'intervento chirurgico e mai a paziente sveglio o all'inizio dell'anestesia; tale indicazione deve essere valutata dal medico anche in confronto ad altre profilassi farmacologiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Le reazioni da plasma-expanders sono più comuni nel paziente vigile normovolemico o con modesto deficit di volume, mentre la somministrazione contemporanea di altri farmaci (es. beta-bloccanti, vasodilatatori) può interferire con la risposta di compenso dell'organismo.

Poiché la presenza di destrano nel sangue può falsare i risultati di alcune analisi ematochimiche (glicemia, bilirubinemia, protidemia totale), nonché l'interpretazione dei

gruppi sanguigni e le prove di compatibilità del sangue, si consiglia di prelevare campioni ematici destinati alle analisi suddette prima di iniziare le infusioni di Plander o quanto meno di informare il laboratorio affinché vengano adottati dei metodi di analisi più idonei.

4.6 Gravidanza e allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico in quanto, anche se rare, reazioni anafilattiche nella madre possono causare danno anossico cerebrale con possibile morte del feto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non applicabile.

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni allergiche: con l'infusione, talora di piccoli volumi, sono possibili reazioni allergiche di lieve e media gravità con febbre, orticaria, dolori articolari, nausea, vomito, ipotensione e broncospasmo; occasionalmente queste manifestazioni possono assumere un andamento gravissimo con comparsa di shock anafilattico o arresto cardiaco.

Alterazioni renali: la rapida eliminazione del farmaco determina un aumento della viscosità e del peso specifico delle urine che, specie nei soggetti mal idratati, possono essere causa di stasi tubulare.

Alterazioni epatiche: episodici aumenti delle transaminasi del siero.

4.9 Sovradosaggio

In caso di infusione di quantità eccessive o a velocità troppo rapida, esiste la possibilità di ipervolemia e manifestazioni edematose (edema polmonare). Occorre sospendere immediatamente l'infusione ed instaurare terapie idonee.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

ATC: B05AA05

Il principale effetto farmacologico del destrano 70 è l'espansione del volume plasmatico per effetto osmotico accompagnato da aumento della pressione venosa centrale, della gittata cardiaca, della pressione arteriosa e della diuresi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

PLANDER contiene destrano 70 un polimero del glucosio con peso molecolare medio di 70000 e range di peso molecolare tra 20000 e 200000.

La concentrazione plasmatica di destrano 70 nel sangue dipende dalla velocità di infusione, dalla dose totale di farmaco somministrata e dalla velocità di eliminazione dal plasma. Infatti, mentre le molecole di destrano a p.m. pari o inferiore a 50000 sono eliminate prontamente dal rene, quelle a p.m. 50000 e oltre non attraversano il filtro glomerulare e vengono metabolizzate al glucosio. Circa il 40% della dose di destrano 70 viene eliminata immodificata nelle urine entro 24 ore.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Soluzione fisiologica (cloruro di sodio 0,9%).

6.2 Incompatibilità

Le soluzioni di destrano si opacizzano quando vengono mescolate con soluzioni di acido ascorbico, clortetraciclina cloridrato, fitomenadione o prometazina cloridrato.

6.3 Validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare né mettere in frigorifero.

Conservare il contenitore nel proprio condizionamento al riparo della luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Plander 70000 – 30 g/500 ml (Destrano 70 al 6%)

Flacone da 500 ml

20 flaconi da 500 ml

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Usare solo soluzioni limpide da flaconi intatti.

Le soluzioni contenenti particelle visibili ad occhio nudo non devono essere usate.

Non si deve utilizzare la soluzione prelevata da flaconi già aperti e parzialmente impiegati.

Tutte le preparazioni si intendono per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo della prima non può essere riutilizzato per successive somministrazioni.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l. Via Camagre 41, 37063 Isola della Scala (VR)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 500 ml AIC n° 022501011

20 flaconi da 500 ml AIC n° 022501062

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2000

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2005.