

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Multimel N4-550 E, emulsja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Multimel N4-550 E pakowany jest w trójkomorowe worki.

Dostępne są 4 wielkości opakowań zawierające następujące objętości płynów w poszczególnych komorach:

Komora	1000 ml	1500 ml	2000 ml	2500 ml
Emulsja tłuszczowa	200 ml	300 ml	400 ml	500 ml
Roztwór aminokwasów	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
Roztwór glukozy	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml

Zawartość w trójkomorowym worku 1000 ml:

Substancje czynne	komora z 10% emulsją tłuszczową (co odpowiada 10 g/100 ml) (200 ml)	komora z 5,5 % roztworem aminokwasów (co odpowiada 5,5 g/100 ml) (400 ml)	komora z 20% roztworem glukozy (co odpowiada 20 g/100 ml) (400 ml)
Olej z oliwek oczyszczony + olej sojowy oczyszczony*	20,00 g		
Alanina		4,56 g	
Arginina		2,53 g	
Glicyna		2,27 g	
Histydyna		1,06 g	
Izoleucyna		1,32 g	
Leucyna		1,61 g	
Lizyna (w postaci lizyny chlorowodoru)		1,28 g (1,60 g)	
Metionina		0,88 g	
Feniloalanina		1,23 g	
Prolina		1,50 g	
Seryna		1,10 g	
Treonina		0,92 g	
Tryptofan		0,40 g	
Tyrozyna		0,09 g	
Walina		1,28 g	
Sodu octan trójwodny		0,98 g	
Sodu glicerofosforan pięciowodny		2,14 g	

Potasu chlorek		1,19 g	
Magnezu chlorek sześciowodny		0,45 g	
Glukoza (w postaci glukozy jednowodnej)			80,00 g (88,00 g)
Wapnia chlorek dwuwodny			0,30 g

* Mieszanina oczyszczonego oleju z oliwek (ok. 80%) i oczyszczonego oleju sojowego (ok. 20%)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Po zmieszaniu zawartości trzech komór, gotowa mieszanina zawiera:

Na worek	1 liter	1,5 litra	2 litry	2,5 litra
Azot (g)	3,6	5,4	7,3	9,1
Aminokwasy (g)	22	33	44	55
Glukoza (g)	80	120	160	200
Tłuszcze (g)	20	30	40	50
Wartość energetyczna całkowita (kcal)	610	910	1215	1520
Wartość energetyczna niebiałkowa (kcal)	520	780	1040	1300
Wartość energetyczna glukozy (kcal)	320	480	640	800
Wartość energetyczna tłuszczów (kcal)	200	300	400	500
Stosunek: wartość energetyczna niebiałkowa/azot (kcal/g N)	144	144	144	144
Sód (mmol)	21	32	42	53
Potas (mmol)	16	24	32	40
Magnez (mmol)	2,2	3,3	4,4	5,5
Wapń (mmol)	2	3	4	5
Fosforany (mmol)**	8,5	13	17	21
Octany (mmol)	30	46	61	76
Chlorki (mmol)	33	50	66	83
pH	6	6	6	6
Osmolarność (mOsm/l)	750	750	750	750

** Łącznie z fosforanami zawartymi w emulsji tłuszczowej

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Po zmieszaniu:
Emulsja do infuzji.

Wygląd przed zmieszaniami:

- Emulsja tłuszczowa jest jednorodnym płynem o mlecznym wyglądzie.
- Roztwory aminokwasów i glukozy są przezroczyste, bezbarwne lub lekko żółte.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Odżywianie pozajelitowe dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat w przypadkach, gdy odżywianie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niedostateczne lub przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie ustala się w zależności od wydatku energetycznego, stanu klinicznego pacjenta, masy ciała oraz możliwości metabolizowania składników produktu Multimel, jak również od składników energetycznych lub białek, dodatkowo dostarczanych doustnie/dojelitowo; dlatego też należy odpowiednio dobrać wielkość worka.

Podawanie można kontynuować tak długo jak wymaga tego stan kliniczny pacjenta.

Maksymalna dawka dobową:

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej u dorosłych ani u dzieci i młodzieży. Z powodu ustalonego składu worka wielokomorowego, równoczesne spełnienie wszystkich potrzeb żywieniowych pacjenta może nie być możliwe. Może wystąpić sytuacja kliniczna, w której pacjent będzie wymagał innej ilości składników odżywczych niż dostępne w stałym składzie worka.

Dorośli

Zapotrzebowanie:

Przeciętne zapotrzebowanie na azot wynosi od 0,16 do 0,35 g/kg mc. na dobę (ok. 1 do 2 g aminokwasów/kg mc. na dobę).

Zapotrzebowanie energetyczne waha się zależnie od stanu odżywienia pacjenta i poziomu katabolizmu. Średnio wynosi ono od 20 do 40 kcal/kg mc. na dobę.

Maksymalna dawka dobową:

Dla produktu Multimel N4-550 E: Maksymalna dawka dobową wynosi 40 ml/kg mc. (co odpowiada 0,88 g aminokwasów, 3,2 g glukozy, 0,8 g tłuszczów, 0,84 mmoli sodu i 0,64 mmoli potasu/kg mc.), tj. 2800 ml emulsji do infuzji dla pacjenta ważącego 70 kg.

Dzieci w wieku powyżej 2 lat i młodzież

Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży.

Dawkowanie:

Dawkowanie ustala się zależnie od ilości przyjmowanych płynów i dziennego zapotrzebowania na azot.

Podaż powinna być skorygowana z uwzględnieniem stanu nawodnienia dziecka.

Dobowe zapotrzebowanie na płyny, azot i energię stale maleje wraz z wiekiem.

Wytyczne dotyczące maksymalnej zalecanej szybkości infuzji na godzinę i objętości na dobę dla dzieci i młodzieży to:

Multimel N4-550 E:

Maksymalna dawka dobową:

Składnik	2 do 11 lat		12 do 18 lat	
	Zalecana maksymalna dawka dobową ^a	Maksymalna dawka dobową MULTIMEL N4-550 E ^b	Zalecana maksymalna dawka dobową ^a	Maksymalna dawka dobową MULTIMEL N4-550 E ^b
Płyny (ml/kg mc./dobe)	60 – 120	50	50 – 80	50

Aminokwasy (g/kg mc./dobę)	1 – 2 (do 2,5)	1,1	1 – 2	1,1
Glukoza (g/kg mc./dobę)	1,4 – 8,6	4,0	0,7 – 5,8	4,0
Tłuszcze (g/kg mc./dobę)	0,5 – 3	1,0	0,5 – 2 (do 3)	1,0
Wartość energetyczna całkowita (kcal/kg mc./dobę)	30-75	30,5	20-55	30,5
Sód (mmol/kg mc./dobę)	1-3	1,1	1-3	1,1
Potas (mmol/kg mc./dobę)	1-3	0,8	1-3	0,8

a: Zalecane wartości z Wytycznych ESPGHAN/ESPEN/ESPR 2018

b: Stężenie magnezu jest czynnikiem ograniczającym maksymalną dawkę dobową w obu grupach wiekowych

Maksymalna szybkość na godzinę

Składnik	2 do 11 lat		12 do 18 lat	
	Zalecana maksymalna szybkość na godzinę ^a	Maksymalna szybkość na godzinę MULTIMEL N4-550 E ^b	Zalecana maksymalna szybkość na godzinę ^a	Maksymalna szybkość na godzinę MULTIMEL N4-550 E ^b
Płyny (ml/kg mc./godz.)	Nie dotyczy	4,5	Nie dotyczy	3,0
Aminokwasy (g/kg mc./godz.)	0,20	0,09	0,12	0,07
Glukoza (g/kg mc./godz.)	0,36	0,36	0,24	0,24
Tłuszcze (g/kg mc./godz.)	0,13	0,09	0,13	0,06

a: Zalecane wartości z Wytycznych ESPGHAN/ESPEN/ESPR 2018

b: Stężenie glukozy jest czynnikiem ograniczającym maksymalną szybkość na godzinę w obu grupach wiekowych

Sposób i czas podawania

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Zaleca się, aby po otwarciu niezwłocznie zużyć zawartość worka i nie przechowywać jej do następnej infuzji.

Wygląd po zmieszaniu: jednorodna mieszanina o mlecznym wyglądzie.

Instrukcje dotyczące sposobu przygotowania i użycia emulsji do infuzji – patrz punkt 6.6.

PODAWAĆ DOŻYLNIE PRZEZ ŻYŁĘ CENTRALNĄ LUB OBWODOWĄ (z uwagi na niską osmolarność produktu Multimed N4-550 E).

Zalecany czas trwania wlewu w przypadku żywienia pozajelitowego wynosi od 12 do 24 godzin.

Szybkość wlewu należy dostosować do wielkości podawanej dawki, charakterystyki końcowej mieszaniny, całkowitej objętości przewidzianej do przetoczenia w ciągu doby i czasu trwania wlewu (patrz punkt 4.4). W normalnych warunkach, szybkość wlewu powinna być stopniowo zwiększana w trakcie pierwszej godziny podawania.

Maksymalna szybkość wlewu u dorosłych:

Dla produktu Multimel N4-550 E: Jako ogólna zasada, podczas podawania emulsji do infuzji nie należy przekraczać szybkości wlewu 3,0 ml/kg mc. na godzinę, tj. 0,06 g aminokwasów, 0,24 g glukozy i 0,06 g tłuszczów/kg mc. na godzinę.

Jako ogólna zasada, nie należy przekraczać szybkości wlewu 0,10 g aminokwasów/kg mc. na godzinę i (lub) 0,25 g glukozy/kg mc. na godzinę i (lub) 0,15 g tłuszczów/kg mc. na godzinę, z wyjątkiem szczególnych przypadków.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Multimel N4-550 E jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- u wcześniaków, niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat, ponieważ nieodpowiedni jest stosunek wartości energetycznej do zawartości azotu oraz dostarczana ilość energii;
- nadwrażliwość na jaja, soję, białka orzeszków ziemnych, kukurydzę/produkty zawierające kukurydzę (patrz punkt 4.4) lub na którąkolwiek substancję czynną lub substancje pomocnicze wymienione w punkcie 6.1;
- wrodzone wady metaboliczne przemiany aminokwasów;
- ciężka hiperlipidemia lub ciężkie zaburzenia metabolizmu tłuszczów z występowaniem hipertriglicydemii;
- ciężka hiperglikemia;
- patologicznie podwyższone stężenia w osoczu sodu, potasu, magnezu, wapnia i (lub) fosforu.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zbyt szybkie podawanie płynów do całkowitego żywienia pozajelitowego, w tym produktu Multimel N4-550 E, może skutkować poważnymi lub śmiertelnymi powikłaniami.

W razie wystąpienia objawów lub oznak reakcji alergicznej (takich jak pocenie się, gorączka, dreszcze, ból głowy, wysypka na skórze, duszność lub skurcz oskrzeli) wlew należy natychmiast przerwać. Produkt zawiera olej sojowy oraz fosfatydy jaja kurzego. Białka soi oraz jaja mogą powodować reakcje nadwrażliwości. Obserwowano krzyżowe reakcje alergiczne pomiędzy białkami soi i orzeszków ziemnych.

Produkt Multimel N4-550 E zawiera glukozę uzyskaną z kukurydzy, która może powodować reakcje nadwrażliwości u pacjentów z alergią na kukurydzę lub produkty zawierające kukurydzę (patrz punkt 4.3).

Na początku każdego wlewu dożylnego konieczny jest specjalny nadzór kliniczny.

Przed rozpoczęciem wlewu należy skorygować ciężkie zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, ciężkie stany przeciążenia płynami oraz ciężkie zaburzenia metaboliczne.

Nie wolno mieszać lub podawać ceftriaksonu jednocześnie z dożylnymi roztworami zawierającymi wapń, nawet przez różne linie do infuzji lub różne miejsca do infuzji. Ceftriakson i roztwory zawierające wapń mogą być podawane kolejno jeden po drugim, jeśli stosuje się linie do infuzji w różnych miejscach lub jeśli linie do infuzji są wymieniane lub dokładnie przepłukiwane pomiędzy infuzjami za pomocą roztworu fizjologicznego soli, w celu uniknięcia tworzenia osadów. U pacjentów wymagających ciągłego podawania infuzji roztworów do całkowitego żywienia parenteralnego zawierających wapń, lekarze mogą rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwbakteryjnego, nie niosącego podobnego ryzyka tworzenia osadów. Jeśli zastosowanie ceftriaksonu jest konieczne u pacjentów wymagających ciągłego żywienia, roztwory do całkowitego żywienia parenteralnego mogą być podane jednocześnie, aczkolwiek przez różne linie do infuzji w różnych miejscach wkłucia. Alternatywnie, wlew roztworu do całkowitego żywienia parenteralnego może być wstrzymany na okres infuzji ceftriaksonu, z uwzględnieniem zasady dotyczącej przepłukania linii do infuzji pomiędzy roztworami (patrz punkt 4.5 i 6.2).

U pacjentów otrzymujących żywienie pozajelitowe zgłaszano odkładanie osadów w naczyniach płucnych, powodujące zatorowość naczyń płucnych i niewydolność płucną. W niektórych przypadkach wystąpił zgon. Nadmierny dodatek wapnia i fosforanu zwiększa ryzyko powstawania osadu fosforanu wapnia (patrz punkt 6.2).

Zgłaszano również przypadki podejrzenia formowania się osadu w krwiobiegu.

Oprócz kontroli roztworu, należy również okresowo sprawdzać zestaw do infuzji i cewnik w kierunku obecności osadów.

W przypadku wystąpienia objawów niewydolności płucnej, infuzję należy przerwać i przeprowadzić badanie lekarskie.

Nie należy dodawać innych produktów leczniczych ani substancji do którejkolwiek z komór worka ani do gotowej emulsji, bez wcześniejszego sprawdzenia ich zgodności oraz stabilności otrzymanej mieszaniny (w szczególności stabilności emulsji tłuszczowej).

Powstanie osadów lub destabilizacja emulsji tłuszczowej może spowodować okluzję naczyń (patrz punkty 6.2 i 6.6).

Zakażenie dostępu żylnego i sepsa są powikłaniami, które mogą wystąpić u pacjentów otrzymujących żywienie pozajelitowe, szczególnie w przypadku niewystarczającej dbałości o cewniki, immunosupresyjnych skutków choroby lub produktów leczniczych. Dokładne monitorowanie oznak, objawów oraz wyników badań laboratoryjnych celem wykrycia gorączki/dreszczy, leukocytozy, komplikacji technicznych związanych ze sprzętem do dostępu żylnego oraz hiperglikemii może pomóc we wczesnym rozpoznawaniu zakażenia. Pacjenci wymagający żywienia pozajelitowego często są predysponowani do powikłań infekcyjnych z powodu niedożywienia i (lub) stanu związanego z chorobą zasadniczą. Występowanie powikłań septycznych można zmniejszyć poprzez zwiększenie nacisku na stosowanie technik aseptycznych podczas umieszczania i utrzymywania cewnika oraz w trakcie przygotowywania produktu do żywienia.

Przez cały okres leczenia należy monitorować równowagę wodno-elektrolitową, osmolarność surowicy, stężenie triglicerydów w surowicy, równowagę kwasowo-zasadową, stężenie glukozy we krwi oraz przeprowadzać testy czynnościowe wątroby i nerek, testy krzepnięcia i liczby komórek krwi, w tym płytek krwi.

Jeśli ilość przyjmowanych substancji odżywczych nie jest dostosowana do potrzeb pacjenta lub pojemność metaboliczna którejkolwiek ze składników żywieniowych nie jest dokładnie oceniona, mogą wystąpić nieprawidłowości metaboliczne. Niepożądane skutki metaboliczne mogą wynikać z podania nadmiernej ilości lub niewłaściwych substancji odżywczych, lub też z niewłaściwej kompozycji dodatkowych składników względem potrzeb danego pacjenta.

Należy systematycznie sprawdzać stężenia triglicerydów w surowicy oraz zdolność organizmu do usuwania tłuszczów.

Stężenia triglicerydów w surowicy nie powinny podczas wlewu przekraczać 3 mmol/l. Pomiar tych stężeń należy wykonywać nie wcześniej niż po 3 godzinach ciągłego wlewu.

W przypadku podejrzenia nieprawidłowości w metabolizmie tłuszczów, zaleca się codzienne wykonywanie pomiaru stężenia triglicerydów w surowicy po 5 - 6 godzinach bez podawania tłuszczów. U dorosłych, surowica powinna zostać oczyszczona w ciągu poniżej 6 godzin po zaprzestaniu wlewu emulsji tłuszczowej. Kolejny wlew można rozpocząć dopiero wtedy, gdy stężenie triglicerydów w surowicy wróci do wartości prawidłowych.

Podczas stosowania produktu Multimel i podobnych produktów opisywano występowanie zespołu przeciążenia tłuszczami. Zmniejszona lub ograniczona zdolność metabolizowania lipidów zawartych w produkcie Multimel N4-550 E może skutkować wystąpieniem „zespołu przeciążenia tłuszczami” spowodowanego przedawkowaniem, jednak oznaki i objawy tego zespołu mogą pojawić się również przy podawaniu produktu zgodnie z zaleceniami (patrz również punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia hiperglikemii należy dostosować szybkość infuzji produktu Multimel N4-550 E i (lub) podać insulinę.

Multimel N4-550 E można podawać do żyły obwodowej, aczkolwiek może wystąpić zakrzepowe zapalenie żył. Miejsce wprowadzenia cewnika należy codziennie kontrolować w celu uchwycenia miejscowych objawów zapalenia żył.

W przypadku wprowadzania dodatkowych składników, przed podaniem należy zmierzyć ostateczną osmolarność mieszaniny. Uzyskaną mieszaninę należy podawać do żyły centralnej lub obwodowej, w zależności od jej ostatecznej osmolarności. Jeśli końcowa mieszanina jest hipertoniczna, przy podawaniu przez żyłę obwodową może dojść do podrażnienia żyły.

Mimo naturalnej obecności w produkcie pierwiastków śladowych i witamin, ich ilość jest niewystarczająca, by pokryć zapotrzebowanie organizmu. Dlatego należy je dodawać w celu zapobieżenia powstaniu niedoborów. Należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi wprowadzania dodatkowych składników do produktu (patrz punkt 6.6).

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Multimel N4-550 E pacjentom z podwyższoną osmolarnością, niewydolnością nadnerczy, niewydolnością serca lub zaburzeniami płuc.

Uzupełnianie substancji odżywczych u pacjentów ciężko niedożywionych może wywołać zespół objawów z tym związanych, który charakteryzuje się przeniesieniem potasu, fosforu i magnezu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej, gdyż u pacjenta zaczynają przeważać przemiany anaboliczne. Może także dojść do powstania niedoboru tiaminy i zatrzymania płynów w organizmie. Dokładna kontrola i powolne zwiększanie podaży substancji odżywczych, unikając przekarmienia może zapobiec tym komplikacjom. Ten zespół odnotowano w przypadku podobnych produktów.

Nie podłączać worków seryjnie, aby uniknąć zatorów powietrznych, spowodowanych reszkowym powietrzem zawartym w pierwszym worku.

Niewydolność wątroby

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ istnieje ryzyko rozwoju lub nasilenia zaburzeń neurologicznych związanych z hiperamonemią. Należy regularnie przeprowadzać badania kliniczne i laboratoryjne, w szczególności parametrów czynności wątroby, stężenia glukozy, elektrolitów oraz triglicerydów we krwi.

Niewydolność nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z niewydolnością nerek, szczególnie w przypadku występowania hiperkaliemii, gdyż istnieje ryzyko rozwoju lub nasilenia kwasicy metabolicznej oraz hiperazotemii, jeśli nie wykonuje się dodatkowego usuwania produktów metabolizmu wydalanych przez nerki. U tych pacjentów należy uważnie monitorować stan płynów i elektrolitów oraz stężenie triglicerydów.

Hematologia

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia oraz niedokrwistością. Należy uważnie monitorować morfologię krwi i parametry krzepliwości.

Endokrynologia i metabolizm

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów, u których występują:

- kwasica metaboliczna. Nie zaleca się podawania wodorowęglanów w przypadku kwasicy mleczanowej. Należy regularnie przeprowadzać badania kliniczne i laboratoryjne;
- cukrzyca. Należy monitorować stężenie glukozy we krwi i w moczu, ketonurię i w razie potrzeby dostosować dawkowanie insuliny;
- hiperlipidemia spowodowana obecnością tłuszczów w emulsji do infuzji. Należy regularnie przeprowadzać badania kliniczne i laboratoryjne;
- zaburzenia metabolizmu aminokwasów.

Wynacznienie

Miejsce, w którym został założony cewnik należy regularnie kontrolować w celu wykrycia objawów wynacznienia. Jeśli wystąpi wynacznienie, podawanie należy natychmiast zatrzymać, utrzymując założony cewnik lub kaniulę w miejscu do natychmiastowego wdrożenia leczenia. Jeśli to możliwe, należy wykonać aspirację przez założony cewnik/kaniulę w celu zmniejszenia ilości płynu obecnego w tkankach, zanim cewnik/kaniula zostanie usunięty. W przypadku kiedy dotyczy to kończyny, kończyna powinna być uniesiona.

W zależności od produktu, który uległ wynacznieniu (włączając produkt(-y) zmieszany z produktem Multimel N4-550 E, jeśli dotyczy) oraz stopnia/zakresu urazu, należy podjąć odpowiednie środki. Opcje postępowania mogą obejmować interwencję nefarmakologiczną, farmakologiczną i (lub) chirurgiczną. W przypadku pogorszenia dotkniętego obszaru (ciągły ból, martwica, owrzodzenie, podejrzewany zespół przedziału), należy niezwłocznie przeprowadzić konsultację chirurgiczną.

Miejsce wynacznienia należy monitorować co najmniej co 4 godziny w ciągu pierwszych 24 godzin, a następnie raz na dobę.

Infuzji nie należy wznawiać w tej samej żyły obwodowej lub centralnej.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące leczenia dzieci i młodzieży

Przy podawaniu dzieciom w wieku powyżej 2 lat jest ważne, aby użyć worka o pojemności odpowiadającej dawce dobowej.

Zawsze konieczna jest dodatkowa podaż witamin i pierwiastków śladowych. Należy stosować produkty o składzie dostosowanym do grupy wiekowej pediatrycznej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji.

Może wystąpić wytrącanie osadów ceftriakson-wapń w przypadku mieszania w tej samej dożylniej linii do infuzji ceftriaksonu z roztworami zawierającymi wapń.

Nie wolno mieszać lub podawać ceftriaksonu jednocześnie z podawanymi dożylnie roztworami zawierającymi wapń, w tym z produktem Multimel N4-550 E, przez tę samą linię do infuzji (np. przez złącze typu Y). Jednak, ceftriakson i roztwory zawierające wapń mogą być podawane kolejno jeden po drugim, jeśli linie do infuzji są dokładnie przepłukiwane pomiędzy infuzjami zgodnym roztworem (patrz punkty 4.4 i 6.2).

Multimel N4-550 E zawiera witaminę K, naturalnie obecną w emulsjach tłuszczowych. Ilość witaminy K w zalecanych dawkach produktu Multimel N4-550 E nie powinna mieć wpływu na działanie pochodnych kumaryny.

Z uwagi na możliwość wystąpienia pseudoaglutynacji nie wolno podawać tej emulsji do infuzji jednocześnie z krwią przez ten sam zestaw do infuzji.

Tłuszcze zawarte w tej emulsji mogą zaburzać wyniki niektórych badań laboratoryjnych (np. oznaczenia bilirubiny, dehydrogenazy mleczanowej, wysycenia tlenem, hemoglobiny krwinkowej), o ile próbki krwi zostały pobrane zanim doszło do eliminacji tłuszczów (tłuszcze są zazwyczaj eliminowane po upływie ok. 5-6 godzin od zaprzestania podawania).

Ze względu na zawartość potasu w produkcie Multimel N4-550 E, należy zachować szczególną ostrożność stosując go u pacjentów leczonych diuretykami oszczędzającymi potas (np. amilorid, spironolakton, triamteren), inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistami receptora angiotensyny II lub lekami immunosupresyjnymi: takrolimus i cyklosporyna, z powodu ryzyka hiperkaliemii.

4.6 Wpływa na płodność, ciążę i laktację

Brak jest obecnie wystarczających danych klinicznych, by ocenić tolerancję składników produktu Multimel N4-550 E u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią.

W związku z powyższym, przy zaleceniu podawania emulsji kobietom w ciąży i karmiącym piersią, należy zawsze rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko związane z zastosowaniem produktu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak jest danych dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Potencjalne działania niepożądane mogą być wynikiem niewłaściwego stosowania (na przykład przedawkowania lub zbyt dużej szybkości wlewu) (patrz punkty 4.4 i 4.9).

Wystąpienie na początku infuzji jakichkolwiek nieprawidłowych oznak lub objawów reakcji alergicznej (np. pocenie się, gorączka, dreszcze, ból głowy, wysypka skórna, duszności, skurcz oskrzeli), powinno być powodem do natychmiastowego zaprzestania infuzji.

Multimel N4-550 E, N7-1000 E i N8-800 E były stosowane u 286 pacjentów w 4 badaniach klinicznych.

Trzy (3) badania oceniały łatwość w użytkowaniu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność odżywcza produktu. Dwa z 3 badań były otwarte, nieporównawcze, przeprowadzone u pacjentów poddawanych operacji przewodu pokarmowego z powodu raka żołądka. Trzydziestu sześciu pacjentów uczestniczących w tych badaniach otrzymywało produkt leczniczy w dawce do 40 ml/kg/dobę przez 5 dni dla Multimel N4-550 E (N=20) i w dawce do 36 ml/kg/dobę przez 5 dni dla Multimel N7-1000 E (N=16).

Trzecie badanie było randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie i oceniało skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania Multimel N8-800 E w dawce do 40 ml/kg/dobę przez 5 dni, u 28 hospitalizowanych pacjentów, znajdujących się w różnym stanie klinicznym wymagającym żywienia pozajelitowego (tj. głodówka pooperacyjna, ciężkie niedożywienie, niewystarczające wchłanianie jelitowe lub zakaz dojelitowego podawania pożywienia) związanym z chorobami układu krążenia, układu oddechowego, przewodu pokarmowego, metabolicznymi, układu nerwowego, infekcjami, nerek i chorobami nowotworowymi.

Ostatnie badanie było randomizowane, otwarte, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie i oceniało bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania produktu Multimel N4-550 E u 226 pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego. Spośród nich, operowano 86,3% (większość z nich była poddana operacji w obrębie jamy brzusznej z powodu choroby przewodu pokarmowego). Badania zakładały dostarczanie 25 kcal/kg/dobę przez 5 do 14 dni.

Dane zebrane z badań klinicznych oraz z badań po wprowadzeniu produktu na rynek wskazują następujące działania niepożądane związane z podawaniem produktu Multimel:

Klasyfikacja układów i narządów	Określenie wg MedDRA	Częstość ^a
ZABURZENIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO	Nadwrażliwość	Niezbyt często ^b
	Skurcz oskrzeli (jako objaw nadwrażliwości)	Nieznana ^c
URAZY, ZATRUCIA I POWIKŁANIA PO ZABIEGACH	Zespół przeciążenia tłuszczami	Nieznana ^c
ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO	Drżenie	Nieznana ^c

wywołać „zespół przeciążenia tłuszczami”. Zespół ten jest związany z nagłym pogorszeniem się stanu klinicznego pacjenta i charakteryzuje się objawami takimi jak: hiperlipidemia, gorączka, stłuszczenie wątroby (hepatomegalia), pogorszenie czynności wątroby, niedokrwistość, zmniejszona liczba krwinek białych, zmniejszona liczba płytek krwi, zaburzenia krzepliwości krwi oraz objawami ze strony układu nerwowego (np. śpiączka), wymagającymi hospitalizacji. Zespół ten zazwyczaj zanika po zaprzestaniu infuzji emulsji tłuszczowej.

Dzieci i młodzież

U dzieci otrzymujących tłuszcze w postaci wlewu odnotowano przypadki małopłytkowości.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C

PL 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku nieprawidłowego stosowania (przedawkowanie i (lub) przekroczenie zalecanej szybkości wlewu dożylnego) mogą wystąpić objawy hiperwolemii i kwasicy.

Zbyt szybkie podawanie płynów do całkowitego żywienia pozajelitowego, w tym produktu Multimeł N4-550 E, może skutkować poważnymi lub śmiertelnymi powikłaniami. (Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Po podaniu nadmiernej ilości glukozy może wystąpić hiperglikemia, glikozuria i zespół hiperosmolarny.

Zbyt szybki wlew lub podanie zbyt dużej objętości może wywołać nudności, wymioty, dreszcze, ból w klatce piersiowej, ból głowy, nieregularne bicie serca lub tachykardię i zaburzenia elektrolitowe. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać wlew.

Obniżona lub ograniczona zdolność metabolizowania tłuszczów może wywołać „zespół przeciążenia tłuszczami”, którego skutki są zazwyczaj odwracalne po zaprzestaniu infuzji emulsji tłuszczowej (patrz też punkt 4.8).

W niektórych ciężkich przypadkach może okazać się konieczne przeprowadzenie hemodializy, hemofiltracji lub hemodiafiltracji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: płyny do żywienia pozajelitowego; mieszaniny

Kod ATC: B05BA10

Mieszanina trzech rodzajów składników odżywczych, umożliwiającą zachowanie równowagi między podażą azotu (L-aminokwasów) i energii dostarczanej w postaci glukozy i niezbędnych kwasów tłuszczowych. Ponadto ten produkt zawiera elektrolity.

Roztwór aminokwasów zawiera 15 L-aminokwasów (w tym 8 aminokwasów niezbędnych), które są konieczne do syntezy białek.

Aminokwasy są także źródłem energii; w następstwie ich utleniania azot wydalany jest z organizmu w postaci mocznika.

Profil aminokwasów jest następujący:

- aminokwasy niezbędne/wszystkie aminokwasy: 40,5%
- aminokwasy niezbędne (g)/całkowity azot (g): 2,5
- aminokwasy o łańcuchu rozgałęzionym/wszystkie aminokwasy: 19%

Źródłem wodorowęglanów jest glukoza (80 g/l).

Emulsja tłuszczowa jest mieszaniną oczyszczonego oleju z oliwek i oczyszczonego oleju sojowego (w stosunku 80/20), które dostarczają kwasów tłuszczowych w następującej proporcji:

- 15% nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA);
- 65% jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA);
- 20% niezbędnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA).

Stosunek fosfolipidów do triglicerydów wynosi 0,06.

Umiarkowana ilość niezbędnych kwasów tłuszczowych zapewnia prawidłowe stężenie i dostępność pochodnych długołańcuchowych, uzupełniając niedobory niezbędnych kwasów tłuszczowych.

Olej z oliwek zawiera znaczne ilości alfa-tokoferolu, który w połączeniu z odpowiednią podażą wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zwiększa dostępność witaminy E i ogranicza peroksydację lipidów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Składniki emulsji do infuzji (aminokwasy, elektrolity, glukoza, tłuszcze) są rozprowadzane, metabolizowane i wydalane w taki sam sposób, jak podawane oddzielnie.

Właściwości farmakokinetyczne aminokwasów podawanych dożylnie są zasadniczo takie same jak aminokwasów dostarczanych poprzez żywienie doustne. Aminokwasy pochodzące z białek zawartych w pokarmie przed dotarciem do krążenia ogólnoustrojowego przechodzą jednak przez układ żyły wrotnej.

Szybkość eliminacji emulsji tłuszczowej zależy od wielkości jej cząstek. Mały rozmiar kropelek tłuszczu opóźnia ich usuwanie, zaś zwiększa lipolizę przez lipazę lipoproteinową.

Ponieważ w emulsji zawartej w produkcie Multimel N4-550 E wielkość kropelek tłuszczu jest zbliżona do wielkości chylomikronów, jej szybkość eliminacji jest podobna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych gotowego produktu Multimel N4-550 E.

Jednak badania przedkliniczne wykonane z użyciem roztworu aminokwasów i roztworu glukozy, zawartych w produkcie Multimel N4-550 E, przy różnych składach jakościowych i stężeniach, nie wykazywały specyficznej toksyczności.

Przedkliniczne badania toksyczności przeprowadzone z użyciem emulsji tłuszczowej zawartej w produkcie Multimel N4-550 E wykazały powstawanie typowych zmian, obserwowanych podczas przyjmowania dużych ilości emulsji tłuszczowych: stłuszczenie wątroby, małopłytkowość i zwiększone stężenie cholesterolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Komora z emulsją tłuszczową:

- Oczyszczone fosfatydy jaja kurzego
- Glicerol
- Sodu oleinian
- Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
- Woda do wstrzykiwań

Komora z roztworem aminokwasów:

- Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)
- Woda do wstrzykiwań

Komora z roztworem glukozy:

- Kwas solny (do ustalenia pH)
- Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy dodawać innych produktów lub substancji leczniczych do którejkolwiek z komór worka lub do gotowej emulsji bez uprzedniego sprawdzenia zgodności i stabilności powstałej mieszaniny (zwłaszcza stabilności emulsji tłuszczowej lub tworzenia się osadów) (patrz punkt 6.6).

Jak w przypadku wszelkich mieszanin do żywienia pozajelitowego, należy uwzględnić zawartości wapnia i fosforu. Nadmierny dodatek wapnia lub fosforu, zwłaszcza w postaci soli mineralnych, może prowadzić do tworzenia osadów fosforanu wapnia.

Przyczyną niezgodności może być na przykład zbyt duża kwasowość (niskie pH) lub nieodpowiednia zawartość kationów dwuwartościowych (Ca^{2+} i Mg^{2+}), co może wpłynąć niekorzystnie na stabilność emulsji tłuszczowej.

Nie wolno mieszać lub podawać ceftriaksonu jednocześnie z podawanymi dożylnie roztworami zawierającymi wapń, w tym z produktem Multimel N4-550 E, przez tą samą linię do infuzji (np. złącze typu Y), ze względu na ryzyko wytrącenia się soli wapniowych ceftriaksonu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Należy sprawdzić zgodność produktu z roztworami, które są podawane jednocześnie przez ten sam zestaw do infuzji, cewnik lub kaniulę.

Z uwagi na możliwość wystąpienia pseudoaglutynacji nie wolno podawać tej emulsji przed, w trakcie ani po przetoczeniu krwi przez ten sam zestaw do przetaczania.

Multimel N4-550 E zawiera jony wapnia, które stanowią dodatkowe ryzyko koagulacji i powstania osadów w antykoagulowanej/konserwowanej cytrynianami krwi lub składnikach krwi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu w nieuszkodzonym opakowaniu ochronnym wynosi 2 lata.

Zaleca się, aby produkt został użyty niezwłocznie po rozerwaniu spawów rozdzielających zawartości 3 komór.

Wykazano jednak, że gotowa emulsja zachowuje stabilność przez 7 dni w temperaturze od $+2^{\circ}\text{C}$ do $+8^{\circ}\text{C}$ i następnie przez kolejne 48 godzin w temperaturze nie przekraczającej $+25^{\circ}\text{C}$.

Po wprowadzeniu składników dodatkowych (elektrolitów, fosforanów organicznych, pierwiastków śladowych, witamin; patrz punkt 6.6):

Po wprowadzeniu dodatkowych składników gotowa emulsja zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 7 dni w temperaturze od +2°C do +8°C i następnie przez kolejne 48 godzin w temperaturze poniżej 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, każda gotowa mieszanina zawierająca dodatkowe składniki powinna zostać natychmiast zużyta. W przeciwnym razie, za czas i warunki przechowywania mieszaniny do czasu użycia odpowiada użytkownik. Jednak mieszaniny tak sporządzonej nie powinno się przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że wprowadzenie dodatkowych składników odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Przechowywać w opakowaniu ochronnym.

Przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania gotowej emulsji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worek 3-komorowy jest wielowarstwowym workiem plastikowym. Wewnętrzna (kontaktowa) warstwa worka jest wykonana z mieszanki kopolimerów poliolefinowych i wykazuje zgodność z roztworami aminokwasów, roztworami glukozy i emulsjami tłuszczowymi. Pozostałe warstwy są wykonane z octanu polietylenowinyli (EVA) i kopoliestru.

Worek jest umieszczony w opakowaniu ochronnym, zabezpieczającym przed dostępem tlenu, które zawiera saszetkę pochłaniającą tlen.

Komora z roztworem glukozy wyposażona jest w miejsce do wstrzykiwań przeznaczone do wprowadzania dodatkowych składników.

Komora z roztworem aminokwasów wyposażona jest w miejsce przeznaczone do wkłucia ostrza zestawu do przetaczania.

Pojemność worka po rozerwaniu spawów jest wystarczająca, aby umożliwić dodanie witamin, elektrolitów i pierwiastków śladowych.

WIELKOŚCI OPAKOWAŃ:

1000 ml w worku 3-komorowym (400 ml 5,5% roztworu aminokwasów (co odpowiada 5,5g/100ml) + 400 ml 20% roztworu glukozy (co odpowiada 20g/100ml) + 200 ml 10% emulsji tłuszczowej (co odpowiada 10g/100ml))

6 worków w tekturowym pudełku

1500 ml w worku 3-komorowym (600 ml 5,5% roztworu aminokwasów (co odpowiada 5,5g/100ml) + 600 ml 20% roztworu glukozy (co odpowiada 20g/100ml) + 300 ml 10% emulsji tłuszczowej (co odpowiada 10g/100ml))

4 worki w tekturowym pudełku

2000 ml w worku 3-komorowym (800 ml 5,5% roztworu aminokwasów (co odpowiada 5,5g/100ml) + 800 ml 20% roztworu glukozy (co odpowiada 20g/100ml) + 400 ml 10% emulsji tłuszczowej (co odpowiada 10g/100ml))

4 worki w tekturowym pudełku

2500 ml w worku 3-komorowym (1000 ml 5,5% roztworu aminokwasów (co odpowiada 5,5g/100ml) + 1000 ml 20% roztworu glukozy (co odpowiada 20g/100ml) + 500 ml 10% emulsji tłuszczowej (co odpowiada 10g/100ml))
2 worki w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

a. Otwieranie

- rozerwać opakowanie ochronne;
- po usunięciu opakowania ochronnego wyrzucić saszetkę pochłaniającą tlen;
- upewnić się, że worek i spawy nie są uszkodzone;
- używać wyłącznie jeśli worek i spawy nie są uszkodzone (tj. gdy nie wystąpiło zmieszanie zawartości komór) i gdy roztwory aminokwasów i glukozy są przezroczyste, bezbarwne lub lekko żółte, praktycznie nie zawierają widocznych cząstek i emulsja tłuszczowa jest homogennym płynem o mlecznym wyglądzie.

b. Mieszanie roztworów i emulsji

Przed rozerwaniem spawów należy upewnić się, że produkt ma temperaturę pokojową.

Zaczynając od góry worka (przy uchwycie) zrolować worek oburącz. Spawy będą zanikać od strony portów. Kontynuować zwijanie worka aż do momentu rozerwania spawów do połowy ich długości. Wymieszać zawartość worka, obracając go co najmniej 3-krotnie.

c. Przygotowanie wlewu

Należy zachowywać warunki aseptyczne.

Zawiesić worek.

Usunąć plastikową osłonkę z miejsca przeznaczonego do wklucia ostrza zestawu do przetaczania.

Wcisnąć w nie mocno ostrze zestawu do przetaczania.

d. Dodatkowe składniki

Pojemność worka jest wystarczająca, aby umożliwić wprowadzenie dodatkowych składników, takich jak witaminy, elektrolity i pierwiastki śladowe. Wszystkie dodatkowe składniki (włączając witaminy) mogą być wprowadzane do gotowej emulsji (powstałej po rozerwaniu spawów i zmieszaniu zawartości 3 komór).

Witaminy mogą być również dodane do komory z roztworem glukozy przed sporządzeniem gotowej emulsji (przed rozerwaniem spawów i zmieszaniem roztworów i emulsji).

W przypadku wprowadzania dodatkowych składników do produktu, przed podaniem do żyły obwodowej należy zmierzyć ostateczną osmolarność mieszaniny.

Do produktu Multimel N4-550 E można dodawać:

- elektrolity: należy uwzględnić ilość elektrolitów już zawartych w worku; wykazano stabilność mieszaniny zawierającej łącznie do 150 mmol sodu, 150 mmol potasu, 5,6 mmol magnezu, 5 mmol wapnia na 1 litr trójskładnikowej mieszaniny;
- fosforany organiczne: wykazano stabilność mieszaniny zawierającej do 15 mmol dodanych fosforanów na worek;
- pierwiastki śladowe i witaminy: wykazano stabilność po dodaniu dostępnych na rynku produktów witamin i pierwiastków śladowych (zawierających maksymalnie 1 mg żelaza). Zgodność z innymi dodatkowymi składnikami jest dostępna na życzenie.

Dodatkowe składniki muszą być wprowadzone przez wykwalifikowany personel w warunkach aseptycznych.

Składniki dodatkowe wprowadza się przez miejsce do wstrzykiwań używając igły:

- przygotować miejsce do wstrzykiwań;
- wbić igłę w miejsce do wstrzykiwań i wstrzyknąć;
- wymieszać zawartość worka z dodanymi składnikami.

e. Podawanie

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Podawać dopiero po rozerwaniu spawów dzielących 3 komory worka i wymieszaniu zawartości 3 komór. Należy się upewnić, czy w gotowej emulsji do infuzji nie następuje rozdzielanie faz.

Po otwarciu worka zawartość należy użyć natychmiast. Nie wolno przechowywać otwartego worka do kolejnego wlewu.

Nie podłączać ponownie częściowo zużytych worków.

Nie podłączać worków seryjnie, aby uniknąć zatorów powietrznych, spowodowanych reszkowym powietrzem zawartym w pierwszym worku.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady oraz cały zestaw do infuzji należy zniszczyć.

Nie należy przechowywać częściowo zużytych worków i wyrzucić wszystkie składniki zestawu po użyciu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Sp. z o.o., ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.07.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.07.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.03.2020