

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIPOFUNDIN MCT 5g + 5g/100ml emulsione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml di emulsione per infusione contengono:

Olio di soia, raffinato	50,0 g	
Trigliceridi a catena media (<i>medium-chain triglycerides</i> , MCT)		50,0 g

Contenuto di acidi grassi essenziali per 1000 ml:

Acido linoleico	24,0 - 29,0 g
Acido α -linoleico	2,5 - 5,5 g

Eccipiente con effetti noti

LIPOFUNDIN MCT 5g + 5g/100ml contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per litro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione

Emulsione bianca lattiginosa di olio in acqua

Valore energetico [kJ/l (kcal/l)]	4330 (1035)
Osmolarità teorica	345 mOsm/l
Acidità o alcalinità (titolazione a pH 7.4)	< 0,5 mmol/l
pH	6,0-8,8

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Apporto di calorie incluso componente lipidico pronto all'uso (MCT)
- Apporto di acidi grassi essenziali come parte di una nutrizione parenterale totale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le dosi massime giornaliere devono essere somministrate solamente dopo un aumento graduale con attento monitoraggio della tolleranza delle infusioni.

L'uso di lipidi per via endovenosa dipende, per esempio, dalla gravità della patologia scatenante, dal peso corporeo, dall'età gestazionale e post-natale e dalle funzioni corporee specifiche.

In base ai fabbisogni calorici, sono raccomandate le seguenti dosi giornaliere:

Adulti

La dose raccomandata è da 0,7 a 1,5g /kg di peso corporeo al giorno.

In caso di fabbisogno calorico elevato o di aumentato utilizzo dei grassi (per esempio nei pazienti oncologici), non deve essere superata la dose massima di 2,0 g/kg di peso corporeo al giorno. Per il trattamento di nutrizione parenterale domiciliare a lungo termine (> 6 mesi) e in pazienti con sindrome dell'intestino corto l'apporto di lipidi per via endovenosa non deve superare **1,0 g/kg di peso corporeo al giorno**.

Per un paziente che pesa 70 kg una dose giornaliera di 2,0 g/kg di peso corporeo al giorno corrisponde a una massima dose giornaliera di 1400 ml di Lipofundin MCT 5g + 5g/100ml.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti in età pediatrica un aumento graduale dell'apporto di lipidi in incrementi di 0,5 - 1,0 g/kg di peso corporeo al giorno (5-10 ml/kg/die) può essere utile riguardo la possibilità di monitorare l'aumento del livello dei trigliceridi del plasma e prevenire l'iperlipidemia.

Dose giornaliera massima

Popolazione	Dose giornaliera massima	
Neonati pretermine	4,0 g/kg/die	40 mL/kg/die
Bambini fino a 8 anni di età	3,0 g/kg/die	30 mL/kg/die
Adulti e bambini da 8 anni di età	2,0 g/kg/die	20 mL/kg/die
Nutrizione parenterale domiciliare a lungo termine (> 6 mesi)	1,0 g/kg/die	10 mL/kg/die

Nei bambini, la dose giornaliera di lipidi deve essere infusa in modo continuo per circa 24 ore.

Velocità di infusione

La velocità di infusione deve essere la più lenta possibile. La velocità di infusione da utilizzare durante i primi 15 minuti di infusione deve essere di solo il 50% della velocità massima di infusione.

Il paziente deve essere monitorato costantemente in caso si manifestino reazioni avverse.

Velocità massima di infusione

Popolazione	Velocità massima di infusione	
Neonati pretermine	0,17 g/kg/h	1,7 mL/kg/h
Bambini fino a 8 anni di età	0,13 g/kg/h	1,3 mL/kg/h
Adulti e bambini da 8 anni di età	0,15 g/kg/h	1,5 mL/kg/h

Modo di somministrazione

Infusione endovenosa.

Le emulsioni di grassi possono essere somministrate per venosa periferica e mediante nutrizione parenterale totale in vena periferica.

Il connettore a Y o bypass deve essere posizionato il più vicino possibile al paziente, se le emulsioni lipidiche sono somministrate con soluzioni di aminoacidi e carboidrati.

La durata di somministrazione di LIPOFUNDIN MCT 5g + 5g/100ml nell'ambito di una nutrizione parenterale totale è generalmente di 1-2 settimane. Se è inoltre indicata una nutrizione parenterale con emulsioni lipidiche, LIPOFUNDIN MCT 5g + 5g/100ml può essere somministrato per periodi molto più lunghi, provvedendo ad un adeguato monitoraggio.

Quando impiegata in neonati pretermine e bambini fino all'età di 2 anni, dopo la preparazione per infusione l'emulsione (inclusi i set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alle proteine dell'uovo o della soia, ai prodotti a base di soia o arachidi o ad uno qualsiasi dei principi attivi o degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Iperlipidemia grave
- Coagulopatia grave
- Insufficienza epatica grave
- Colestasi intraepatica
- Insufficienza renale grave in assenza di una terapia sostitutiva renale
- Eventi tromboembolici acuti
- Embolia lipidica
- Acidosi metabolica
- Diatesi emorragica aggravante

Le controindicazioni generali alla nutrizione parenterale comprendono:

- Condizioni circolatorie instabili potenzialmente fatali (stati di collasso e shock)
- Condizioni metaboliche instabili (ad es. grave sindrome post-traumatica, sepsi grave, coma di origine sconosciuta)
- Infarto miocardico o ictus in fase acuta
- Disturbi non compensati dell'equilibrio idroelettrolitico, come ipokaliemia e disidratazione ipotonica, iperidratazione (vedere anche paragrafo 4.4)
- Insufficienza cardiaca scompensata
- Edema polmonare acuto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Durante l'infusione di LIPOFUNDIN MCT, la concentrazione sierica di trigliceridi deve essere controllata regolarmente. A seconda delle condizioni metaboliche del paziente può occasionalmente verificarsi ipertrigliceridemia. Se la concentrazione plasmatica di trigliceridi supera 4,6 mmol/l durante la somministrazione dell'emulsione lipidica, si consiglia di ridurre la velocità di infusione. L'infusione deve essere interrotta se la concentrazione plasmatica di trigliceridi supera 11,4 mmol/l.

I disturbi dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base devono essere corretti prima dell'inizio dell'infusione.

Sono necessari controlli degli elettroliti sierici, dell'equilibrio idrico, dell'equilibrio acido-base, della funzione cardiovascolare e, in caso di somministrazione a lungo termine, della conta delle cellule ematiche, della coagulazione e della funzione epatica.

Le reazioni di ipersensibilità dovute a un componente di LIPOFUNDIN MCT (ad es. a causa di tracce di proteine di olio di soia o di lecitina d'uovo) sono estremamente rare, ma non possono essere completamente escluse nei pazienti sensibilizzati. L'infusione di LIPOFUNDIN MCT deve essere interrotta immediatamente qualora si manifesti un qualsiasi segno di reazione allergica, come febbre, brividi, eruzione cutanea, dispnea.

Un apporto energetico costituito esclusivamente da emulsioni lipidiche può dare origine ad acidosi metabolica. E' quindi consigliato infondere un'adeguata quantità di carboidrati e aminoacidi insieme all'emulsione di grassi.

Ai pazienti che necessitano di nutrizione parenterale totale devono essere somministrati supplementi di carboidrati, aminoacidi, elettroliti, vitamine e oligoelementi. Deve inoltre essere garantito un adeguato apporto totale di liquidi.

La miscelazione con sostanze incompatibili può causare la degradazione dell'emulsione o la precipitazione di particelle (vedere paragrafi 6.2 e 6.6), che comportano entrambi un elevato rischio di embolia.

Nelle soluzioni con concentrazioni lipidiche più elevate, il rapporto tra emulsionante (fosfolipide) e olio è minore in confronto alle emulsioni lipidiche meno concentrate. Ciò garantisce una concentrazione plasmatica favorevolmente più bassa di trigliceridi, fosfolipidi, acidi grassi liberi e della lipoproteina X patologica nel sangue del paziente. Le emulsioni lipidiche più concentrate, sono quindi da preferirsi alle emulsioni lipidiche meno concentrate.

Pazienti anziani

Si deve usare cautela nei pazienti affetti da altre patologie come insufficienza cardiaca o insufficienza renale, che possono spesso essere associate a un'età avanzata.

Pazienti con disfunzione del metabolismo lipidico

LIPOFUNDIN MCT deve essere somministrato con cautela ai pazienti affetti da disturbi del metabolismo lipidico, come insufficienza renale, diabete mellito, pancreatite, disfunzione epatica, ipotiroidismo (con ipertrigliceridemia), patologia polmonare, sepsi. Se LIPOFUNDIN MCT viene somministrato a pazienti affetti da tali patologie, è necessario uno stretto monitoraggio dei trigliceridi sierici. La dose deve essere adattata alla tolleranza metabolica. Anche la presenza di ipertrigliceridemia 12 ore dopo la somministrazione di lipidi indica un disturbo del metabolismo lipidico.

Popolazione pediatrica

Gli acidi grassi liberi (*free fatty acids*, FFA) competono con la bilirubina per i siti di legame dell'albumina. Soprattutto i lattanti molto prematuri possono essere ad aumentato rischio di iperbilirubinemia a causa dei livelli elevati di FFA rilasciati dai trigliceridi, con conseguente rapporto elevato FFA/albumina. Nei lattanti a rischio di iperbilirubinemia nutriti per via parenterale, i livelli sierici di

trigliceridi e bilirubina devono essere monitorati e la velocità di infusione dei lipidi deve essere modificata secondo necessità. Durante l'infusione, LIPOFUNDIN MCT deve essere protetto dalla luce di un'eventuale fototerapia, in modo da ridurre la formazione di idroperossidi di trigliceridi potenzialmente nocivi.

Durante l'infusione di LIPOFUNDIN MCT, la concentrazione sierica dei trigliceridi deve essere controllata regolarmente, soprattutto in presenza di un aumento del rischio di iperlipidemia. Può essere opportuno un aumento progressivo della dose giornaliera.

A seconda delle condizioni metaboliche del paziente può occasionalmente verificarsi ipertrigliceridemia. Nei lattanti deve essere presa in considerazione una riduzione della dose se la concentrazione plasmatica di trigliceridi durante l'infusione supera 2,8 mmol/l. Nei bambini più grandi deve essere presa in considerazione una riduzione della dose se la concentrazione plasmatica di trigliceridi durante l'infusione supera 4,5 mmol/l.

L'esposizione alla luce delle miscele per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può avere effetti avversi sull'esito clinico nei neonati, a causa della generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegata in neonati pretermine e bambini fino all'età di 2 anni, dopo la preparazione per infusione LIPOFUNDIN MCT deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

Interferenza con le analisi di laboratorio

I lipidi possono interferire con determinate analisi di laboratorio (come bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione dell'ossigeno, emoglobina) se il campione di sangue viene prelevato prima dell'eliminazione dei lipidi dal flusso ematico, che può durare 4-6 ore.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

● Eparina

L'eparina induce un rilascio transitorio di lipoproteina lipasi in circolo. Ciò può determinare, inizialmente, un aumento della lipolisi plasmatica, seguito da una riduzione transitoria della clearance dei trigliceridi.

● Derivati cumarinici

L'olio di soia ha un contenuto naturale di vitamina K₁. Il contenuto in LIPOFUNDIN MCT è comunque talmente basso che non ci si attendono effetti significativi sul processo di coagulazione nei pazienti trattati con derivati cumarinici. Tuttavia, i parametri della coagulazione devono essere monitorati nei pazienti trattati contemporaneamente con derivati cumarinici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di LIPOFUNDIN MCT in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sull'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

LIPOFUNDIN MCT deve essere somministrato a donne in gravidanza solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Allattamento

Il passaggio di LIPOFUNDIN MCT nel latte materno non è ancora stato sufficientemente studiato. Al momento non è noto se LIPOFUNDIN MCT attraversi la barriera placentare e se sia escreto nel latte materno. Non sono disponibili nemmeno dati da esperimenti su animali. In generale, l'allattamento è sconsigliato alle donne sottoposte a nutrizione parenterale.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sugli esseri umani.

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

Non rilevante.

4.8 Effetti indesiderati

L'elenco seguente include una serie di reazioni avverse sistemiche che possono essere associate all'uso di LIPOFUNDIN MCT. In caso di uso corretto in termini di dosaggio, monitoraggio, osservanza delle restrizioni di sicurezza e delle istruzioni, la maggior parte di tali reazioni è molto rara (<1/10000).

Elenco degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: ipercoagulabilità

Non nota: leucopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni allergiche (ad es. reazioni anafilattiche, eruzioni cutanee, edema laringeo, orale e facciale)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: iperlipidemia, iperglicemia, acidosi metabolica, chetoacidosi

La frequenza di queste reazioni avverse è dose-dipendente e può essere più elevata in caso di sovradosaggio assoluto o relativo.

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: mal di testa, sonnolenza

Patologie vascolari

Molto raro: ipertensione o ipotensione, vampate

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: dispnea, cianosi

Patologie gastrointestinali

Molto raro: nausea, vomito, inappetenza

Patologie epatobiliari

Non nota: colestasi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: eritema, sudorazione

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: dolore alla schiena, osseo, toracico e lombare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto raro: temperatura corporea elevata, sensazione di freddo, brividi, sindrome da sovraccarico di grassi (vedere in basso).

In presenza di reazioni avverse, l'infusione di LIPOFUNDIN MCT deve essere interrotta o, se necessario, proseguita a un dosaggio ridotto.

Se l'infusione viene ripresa, il paziente deve essere osservato con attenzione, in particolare all'inizio, e i trigliceridi sierici devono essere determinati a intervalli brevi.

Informazioni su determinati effetti indesiderati

Nausea, vomito, inappetenza e iperglicemia sono sintomi correlati a patologie che costituiscono un'indicazione per la nutrizione parenterale e possono talvolta essere associati alla nutrizione parenterale.

Sindrome da sovraccarico di grassi

Un sovradosaggio dell'emulsione lipidica o una ridotta capacità di eliminare i trigliceridi possono causare una "sindrome da sovraccarico di grassi". Devono essere osservati i possibili segni di sovraccarico metabolico.

La causa può essere genetica (differenze individuali del metabolismo), oppure il metabolismo lipidico può essere alterato da patologie in atto o pregresse.

La sindrome può manifestarsi anche in corso di grave ipertrigliceridemia, anche alla velocità di infusione consigliata, e in associazione a un improvviso cambiamento delle condizioni cliniche del paziente, come disfunzione renale o infezione.

La sindrome da sovraccarico di grassi è caratterizzata da iperlipidemia, febbre, infiltrazione lipidica, epatomegalia con o senza ittero, splenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, emolisi e reticolocitosi, alterazioni delle analisi di funzionalità epatica e coma.

I sintomi sono in genere reversibili con l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica.

In presenza di segni di sovraccarico di grassi, l'infusione di LIPOFUNDIN MCT deve essere interrotta immediatamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio può portare a iperlipidemia, acidosi metabolica. Può inoltre manifestarsi una sindrome da sovraccarico lipidico. Vedere paragrafo 4.8.

Trattamento

In caso di sovradosaggio è indicata l'interruzione immediata dell'infusione. Altre misure terapeutiche dipendono dai sintomi specifici e dalla loro gravità.

Alla ripresa dell'infusione dopo la regressione dei sintomi, si consiglia di aumentare gradualmente la velocità di infusione e di effettuare un monitoraggio a intervalli frequenti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: soluzioni per nutrizionali parenterali, emulsioni di grassi, codice ATC: B05BA02

Meccanismo d'azione, effetti farmacodinamici

LIPOFUNDIN MCT costituisce una fonte di energia e di acidi grassi essenziali (poliinsaturi) per i pazienti in corso di nutrizione parenterale.

I trigliceridi a catena media vengono allontanati dal circolo più rapidamente e vengono quindi più completamente ossidati, nella produzione di energia, dei trigliceridi a catena lunga. Sotto questo aspetto il loro impiego si rivela particolarmente utile anche nei dismetabolismi caratterizzati da turbe dell'utilizzazione dei trigliceridi a catena lunga, come nei casi di deficit di carnitina oppure di riduzione della carnitin-palmitoiltransferasi.

Gli acidi grassi poliinsaturi, contenuti nei trigliceridi a catena lunga, sono in grado di prevenire le alterazioni biochimiche da deficit di acidi grassi essenziali e di correggerne le manifestazioni cliniche.

I fosfatidi, provenienti dai fosfolipidi del tuorlo d'uovo, intervengono nella formazione di membrane cellulari ed organellari, assicurandone fluidità e funzioni biologiche.

Il destino metabolico del glicerolo è di essere utilizzato come fonte di energia o promotore della sintesi del glicogeno e dei grassi corporei.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Biodisponibilità e cinetica dell'assorbimento

LIPOFUNDIN MCT viene somministrato per infusione e.v. pertanto la sua biodisponibilità è per definizione il 100% e non è necessario determinare la cinetica dell'assorbimento.

Legame proteico

Nel siero gli acidi grassi a catena lunga (LCT) e a catena media (MCT), si legano all'albumina. Gli LCT si legano all'albumina più prontamente degli MCT.

Passaggio al fluido cerebrospinale

A causa del legame proteico gli acidi grassi non attraversano la barriera ematoencefalica, purché vengano correttamente osservate le istruzioni per la posologia e la velocità di infusione dell'emulsione lipidica. Anche il glicerolo non attraversa la barriera ematoencefalica alle concentrazioni seriche che si possono ottenere nelle condizioni d'uso terapeutico del LIPOFUNDIN MCT.

Emivita biologica

Dopo iniezione di LIPOFUNDIN MCT l'emivita dei trigliceridi nel siero é $9,7 \pm 1,9$ minuti.

Gli acidi grassi a catena media (MCFA) che derivano dall'idrolisi degli MCT, hanno particolari proprietà metaboliche: sia in sede epatica che a livello dei tessuti periferici, vanno incontro ad una rapida ossidazione con produzione energetica (8,2 kcal/g). Infatti, essi attraversano facilmente la doppia membrana mitocondriale, non richiedendo per il loro trasporto il sistema enzimatico carnitin-transferasico.

Metabolismo

I trigliceridi ed i fosfolipidi vengono idrolizzati ad acidi grassi e glicerolo e, rispettivamente, glicerofosfati. Inoltre i fosfolipidi possono essere incorporati in membrane cellulari.

I trigliceridi a catena lunga entrano a far parte di processi di scambio fra i depositi di grasso ed i lipidi del circolo.

Gli acidi grassi a catena lunga sono ossidati ad acetil-CoA tramite una β -ossidazione, oppure possono partecipare a processi di allungamento delle catene o ri-esterificati a trigliceridi con il glicerolo. Inoltre, possono servire come substrati per la sintesi di molecole biologicamente attive, come le prostaglandine.

Anche gli acidi grassi a catena media sono ossidati tramite una β -ossidazione ad acetil-CoA per una quota parte fino al 90%; le percentuali implicate in processi di allungamento delle catene o di ri-esterificazione sono trascurabili, se la velocità di produzione di acetil-CoA é alta, da esso si formano chetoni.

Il glicerolo partecipa al metabolismo dei carboidrati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Le prove di somministrazione e.v. in bolo nell'animale hanno evidenziato: una DL_{50} nel topo e nel cane circa 7,5 volte la massima dose terapeutica consigliata nella clinica (comunque mediante infusione lenta); una DL_{50} nel ratto leggermente inferiore al topo; una DL_{50} nel coniglio circa 3,5 volte la massima dose clinica consigliata (comunque mediante infusione lenta).

Tossicità subacuta e cronica

I fenomeni patologici evidenziati nelle prove di tossicità subacuta nel cane sono giustificabili, più che con l'entità della dose (doppio della massima consigliata nella clinica), con la velocità di perfusione (5 volte quella usata nell'uomo in termini di ml/kg/min.). La somministrazione e.v. protratta per 6 settimane nel cane ad un dosaggio 1,5 volte superiore alla massima dose terapeutica consigliata nell'uomo non ha evidenziato alterazioni dei parametri ematologici, biochimici, clinici e autoptici. Data la durata della prova (6 settimane) LIPOFUNDIN MCT 5g + 5g/100ml - 10g + 10g/100ml può considerarsi un farmaco affidabile.

Teratogenicità

Le prove di teratogenesi e di capacità riproduttiva e lo studio degli effetti sulle generazioni filiali dimostrano la non lesività di LIPOFUNDIN MCT 5g + 5g/100ml

- 10g + 10g/100ml nell'animale. Tuttavia i dati clinici sono insufficienti per indicare l'uso di LIPOFUNDIN MCT durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Tollerabilità locale

Le prove intramuscolare, sottocutanea e intrarteriosa nel coniglio dimostrano la buona tollerabilità della specialità medicinale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo: 25.0 g/l

Fosfolipidi d'uovo per iniezione: 8.0 g/l

α -tocoferolo: 85 (\pm 20) mg/l

Sodio oleato (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

LIPOFUNDIN MCT non deve essere utilizzato come soluzione di trasporto per concentrati elettrolitici o altri medicinali e l'emulsione non deve essere miscelata con altre soluzioni per infusione in modo non controllato, perché in tal caso non può più essere garantita una stabilità adeguata dell'emulsione.

I regimi di combinazione devono essere utilizzati per la nutrizione parenterale solo dopo che la loro compatibilità farmaceutica sia stata controllata e garantita.

6.3 Periodo di validità

Non aperto

2 anni

Dopo la prima apertura del contenitore

Dopo la prima apertura, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

Quando impiegata in neonati pretermine e bambini fino all'età di 2 anni, dopo la preparazione per infusione l'emulsione (inclusi i set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

Dopo la ricostituzione o diluizione

Non applicabile, vedere paragrafo 6.2.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Non congelare.

Tenere i flaconi nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Flacone in vetro (vetro tipo II) con tappo in gomma butilica alogena.

Contenuto: 100 ml, disponibile in confezioni da 10 x 100 ml

250 ml, disponibile in confezioni da 10 x 250 ml

500 ml, disponibile in confezioni da 10 x 500 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Quando si utilizza un prodotto confezionato in sacche flessibili, lo sfiato del set di somministrazione deve essere chiuso.

Se si utilizzano filtri, questi devono essere permeabili ai lipidi.

Prima dell'infusione di un'emulsione lipidica con altre soluzioni tramite connettore a Y o set bypass deve essere verificata la compatibilità di queste soluzioni, soprattutto in caso di somministrazione congiunta di soluzioni di trasporto alle quali sono stati aggiunti medicinali. Particolare cautela è d'obbligo in caso di infusione congiunta di soluzioni contenenti elettroliti divalenti (come calcio o magnesio).

Agitare leggermente prima dell'uso.

Prima dell'infusione, l'emulsione deve essere portata a temperatura ambiente senza che il medicinale venga posto in un dispositivo di riscaldamento (forno o microonde).

Esclusivamente monouso. Gettare via l'emulsione non utilizzata.

I prodotti che siano stati congelati devono essere eliminati.

Utilizzare solo contenitori integri e contenenti un'emulsione omogenea e bianca lattiginosa. Ispezionare visivamente l'emulsione per individuare eventuali separazioni di fase prima della somministrazione.

Quando impiegate in neonati pretermine e bambini fino all'età di 2 anni, proteggere le miscele per nutrizione parenterale contenenti LIPOFUNDIN MCT dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione. L'esposizione di tali miscele alla luce, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall'esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Straße 1

34212 Melsungen

Indirizzo postale

34209 Melsungen

Germania

Telefono: +49-5661-71-0

Fax: +49-5661-71-4567

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

LIPOFUNDIN MCT 5g + 5g/100ml emulsione per infusione - 10 flaconi da 100 ml

A.I.C. n. 027485147

LIPOFUNDIN MCT 5g + 5g/100ml emulsione per infusione - 10 flaconi da 250 ml

A.I.C. n. 027485150

LIPOFUNDIN MCT 5g + 5g/100ml emulsione per infusione - 10 flaconi da 500 ml

A.I.C. n. 027485162

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

13-06-1997 / 12-06-2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIPOFUNDIN MCT 10g + 10g/100ml emulsione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1.000 ml di emulsione per infusione contengono:

Olio di soia, raffinato 100,0 g

Trigliceridi a catena media (MCT) 100,0 g

Contenuto di acidi grassi essenziali per 1000 ml:

Acido linoleico 48.0 – 58.0 g

α -acido linoleico 5.0 – 11.0 g

Eccipiente con effetti noti

LIPOFUNDIN MCT 10g + 10g/100ml contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per litro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione.

Emulsione bianca lattiginosa di olio in acqua.

Valore energetico [kJ/l (kcal/l)] 8095 (1935)

Osmolarità teorica [mOsm/l] 380

Acidità o alcalinità (titolazione a pH 7.4) <0.5
[mmol/l]

pH 6.0-8.5

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Apporto di calorie incluso componente lipidico pronto all'uso (MCT)
- Apporto di acidi grassi essenziali come parte di una nutrizione parenterale totale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le dosi massime giornaliere devono essere somministrate solamente dopo un aumento graduale con attento monitoraggio della tolleranza delle infusioni.

L'uso di lipidi per via endovenosa dipende, per esempio, dalla gravità della patologia scatenante, dal peso corporeo, dall'età gestazionale e post-natale e dalle funzioni corporee specifiche.

In base ai fabbisogni calorici, sono raccomandate le seguenti dosi giornaliere:

Adulti

La dose raccomandata è da 0,7 a 1,5 g/kg di peso corporeo al giorno.

In caso di fabbisogno calorico elevato o di aumento di utilizzo dei grassi (per esempio nei pazienti oncologici), non deve essere superata la dose massima di 2,0 g/kg di peso corporeo al giorno. Per il trattamento di nutrizione parenterale domiciliare a lungo termine (> 6 mesi) e in pazienti con sindrome dell'intestino corto l'apporto di lipidi per via endovenosa non deve superare **1,0 g/kg di peso corporeo al giorno**.

Per un paziente che pesa 70 kg una dose giornaliera di 2,0 g/kg di peso corporeo al giorno corrisponde a una massima dose giornaliera di 700 ml di Lipofundin MCT 10g + 10g/100ml.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti in età pediatrica un aumento graduale dell'apporto di lipidi in incrementi di 0,5 - 1,0 g/kg di peso corporeo al giorno (2.5-5 mL/kg/die) può essere utile riguardo la possibilità di monitorare l'aumento del livello dei trigliceridi del plasma e prevenire l'iperlipidemia.

Dose giornaliera massima

Popolazione	Dose giornaliera massima	
<i>Neonati pretermine</i>	4,0 g/kg/die	20 mL/kg/die
<i>Bambini fino a 8 anni di età</i>	3,0 g/kg/die	15 mL/kg/die
<i>Adulti e bambini da 8 anni di età</i>	2,0 g/kg/die	10 mL/kg/die
<i>Nutrizione parenterale domiciliare a lungo termine (> 6 mesi)</i>	1,0 g/kg/die	5 mL/kg/die

Nei bambini, la dose giornaliera di lipidi deve essere infusa in modo continuo per circa 24 ore.

Velocità di infusione

La velocità di infusione deve essere la più lenta possibile. La velocità di infusione da utilizzare durante i primi 15 minuti di infusione non deve essere solamente del 50% della velocità massima di infusione.

Il paziente deve essere monitorato costantemente in caso si manifestino reazioni avverse.

Velocità massima di infusione

Popolazione	Velocità massima di infusione	
<i>Neonati pretermine</i>	0,17 g/kg/h	0,85 mL/kg/h
<i>Bambini fino a 8 anni di età</i>	0,13 g/kg/h	0,65 mL/kg/h
<i>Adulti e bambini da 8 anni di età</i>	0,15 g/kg/h	0,75 mL/kg/h

Modo di somministrazione

Infusione endovenosa.

Le emulsioni di grassi possono essere somministrate per venosa periferica e mediante nutrizione parenterale totale in vena periferica.

Il connettore a Y o bypass deve essere posizionato il più vicino possibile al paziente, se le emulsioni lipidiche sono somministrate con soluzioni di aminoacidi e carboidrati.

La durata di somministrazione di LIPOFUNDIN MCT 10g + 10g/100 ml emulsione per infusione nell'ambito di una nutrizione parenterale totale è generalmente di 1-2 settimane. Se è inoltre indicata una nutrizione parenterale con emulsioni lipidiche, LIPOFUNDIN MCT può essere somministrato per periodi molto più lunghi, provvedendo ad un adeguato monitoraggio.

Quando impiegata in neonati pretermine e bambini fino all'età di 2 anni, dopo la preparazione per infusione l'emulsione (inclusi i set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alle proteine dell'uovo o della soia, ai prodotti a base di soia o arachidi o ad uno qualsiasi dei principi attivi o degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- Iperlipidemia grave.
- Coagulopatia grave.
- Insufficienza epatica grave.
- Colestasi intraepatica.
- Insufficienza renale grave in assenza di una terapia sostitutiva renale.
- Eventi tromboembolici acuti.
- Diatesi emorragica aggravante
- Embolia lipidica.
- Acidosi metabolica.

Le controindicazioni generali alla nutrizione parenterale comprendono:

- Condizioni circolatorie instabili potenzialmente fatali (stati di collasso e shock).
- Condizioni metaboliche instabili (ad es. grave sindrome post-traumatica, sepsi grave, coma di origine sconosciuta).
- Infarto miocardico o ictus in fase acuta.
- Disturbi non compensati dell'equilibrio idroelettrolitico, come ipokaliemia e disidratazione ipotonica, iperidratazione (vedere anche paragrafo 4.4).
- Insufficienza cardiaca scompensata.
- Edema polmonare acuto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Durante l'infusione di LIPOFUNDIN MCT, la concentrazione sierica dei trigliceridi deve essere controllata regolarmente.

A seconda delle condizioni metaboliche del paziente può occasionalmente verificarsi ipertrigliceridemia. Se la concentrazione plasmatica di trigliceridi supera 4,6 mmol/l durante la somministrazione dell'emulsione lipidica, si consiglia di ridurre la velocità di infusione. L'infusione deve essere interrotta se la concentrazione plasmatica di trigliceridi supera 11,4 mmol/l.

I disturbi dell'equilibrio idroelettrolitico o acido-base devono essere corretti prima dell'inizio dell'infusione.

Sono necessari controlli degli elettroliti sierici, dell'equilibrio idrico, dell'equilibrio acido-base, della funzione cardiovascolare e, in caso di somministrazione a lungo termine, delle conte delle cellule ematiche, della coagulazione e della funzione epatica.

Le reazioni di ipersensibilità dovute a un componente di LIPOFUNDIN MCT (ad es. a causa di tracce di proteine di olio di soia o di lecitina d'uovo) sono estremamente rare, ma non possono essere completamente escluse nei pazienti sensibilizzati. L'infusione di LIPOFUNDIN MCT deve essere interrotta

immediatamente qualora si manifesti un qualsiasi segno di reazione allergica, come febbre, brividi, eruzione cutanea, dispnea.

Un apporto energetico costituito esclusivamente da emulsioni lipidiche può dare origine ad acidosi metabolica. E' quindi consigliato infondere un'adeguata quantità di carboidrati e aminoacidi insieme all'emulsione di grassi.

Ai pazienti che necessitano di una nutrizione parenterale totale devono essere somministrati supplementi di carboidrati, aminoacidi, elettroliti, vitamine e oligoelementi. Deve inoltre essere garantito un adeguato apporto totale di liquidi.

La miscelazione con sostanze incompatibili può causare la degradazione dell'emulsione o la precipitazione di particelle (vedere paragrafi 6.2 e 6.6), che comportano entrambi un elevato rischio di embolia.

Nelle soluzioni con concentrazioni lipidiche più elevate (ad es. LIPOFUNDIN MCT 10g + 10g/100 ml), il rapporto tra emulsionante (fosfolipide) e olio è minore in confronto alle emulsioni lipidiche meno concentrate. Ciò garantisce una concentrazione plasmatica favorevolmente più bassa di trigliceridi, fosfolipidi, acidi grassi liberi e della lipoproteina X patologica nel sangue del paziente. Le emulsioni lipidiche più concentrate, come LIPOFUNDIN MCT 10g + 10g/100ml, sono quindi da preferirsi alle emulsioni lipidiche meno concentrate.

Pazienti anziani

Si deve usare cautela nei pazienti affetti da altre patologie come insufficienza cardiaca o insufficienza renale, che possono spesso essere associate a un'età avanzata.

Pazienti con disfunzione del metabolismo lipidico

LIPOFUNDIN MCT deve essere somministrato con cautela ai pazienti affetti da disturbi del metabolismo lipidico, come insufficienza renale, diabete mellito, pancreatite, disfunzione epatica, ipotiroidismo (con ipertrigliceridemia), patologia polmonare e sepsi. Se LIPOFUNDIN MCT viene somministrato a pazienti affetti da tali patologie è necessario uno stretto monitoraggio dei trigliceridi sierici. La dose deve essere adattata alla tolleranza metabolica. Anche la presenza di ipertrigliceridemia 12 ore dopo la somministrazione di lipidi indica un disturbo del metabolismo lipidico.

Popolazione pediatrica

Gli acidi grassi liberi (FFA) competono con la bilirubina per i siti di legame dell'albumina. Soprattutto i lattanti molto prematuri possono essere ad aumentato rischio di iperbilirubinemia a causa dei livelli elevati di FFA rilasciati dai trigliceridi, con conseguente rapporto elevato FFA/albumina. Nei lattanti a rischio di iperbilirubinemia nutriti per via parenterale, i livelli sierici di trigliceridi e bilirubina devono essere monitorati e la velocità di infusione dei lipidi deve

essere modificata secondo necessità. Durante l'infusione, LIPOFUNDIN MCT deve essere protetto dalla luce di un'eventuale fototerapia, in modo da ridurre la formazione di idroperossidi di trigliceridi potenzialmente nocivi.

Durante l'infusione di LIPOFUNDIN MCT, la concentrazione sierica dei trigliceridi deve essere controllata regolarmente, soprattutto in presenza di un aumento del rischio di iperlipidemia. Può essere opportuno un aumento progressivo della dose giornaliera.

A seconda delle condizioni metaboliche del paziente può occasionalmente verificarsi ipertrigliceridemia. Nei lattanti deve essere presa in considerazione una riduzione della dose se la concentrazione plasmatica di trigliceridi durante l'infusione supera 2,8 mmol/l. Nei bambini più grandi deve essere presa in considerazione una riduzione della dose se la concentrazione plasmatica di trigliceridi durante l'infusione supera 4,5 mmol/l.

L'esposizione alla luce delle miscele per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può avere effetti avversi sull'esito clinico nei neonati, a causa della generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegata in neonati pretermine e bambini fino all'età di 2 anni, dopo la preparazione per infusione LIPOFUNDIN MCT deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

Interferenza con le analisi di laboratorio

I lipidi possono interferire con determinate analisi di laboratorio (come bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione dell'ossigeno, emoglobina) se il campione di sangue viene prelevato prima dell'eliminazione dei lipidi dal flusso ematico, che può durare 4-6 ore.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

● Eparina

L'eparina induce un rilascio transitorio di lipoproteina lipasi in circolo. Ciò può determinare, inizialmente, un aumento della lipolisi plasmatica, seguito da una riduzione transitoria della clearance dei trigliceridi.

● Derivati cumarinici

L'olio di soia ha un contenuto naturale di vitamina K₁. Il contenuto in LIPOFUNDIN MCT è comunque talmente basso che non ci si attendono effetti significativi sul processo di coagulazione nei pazienti trattati con derivati cumarinici. Tuttavia, i parametri della coagulazione devono essere monitorati nei pazienti trattati contemporaneamente con derivati cumarinici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di LIPOFUNDIN MCT in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sull'animale sono insufficienti relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

LIPOFUNDIN MCT deve essere somministrato a donne in gravidanza solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Allattamento

Il passaggio di LIPOFUNDIN MCT nel latte materno non è ancora stato sufficientemente studiato. Al momento non è noto se LIPOFUNDIN MCT attraversi la barriera placentare e se sia escreto nel latte materno. Non sono disponibili nemmeno dati da esperimenti su animali.

In generale, l'allattamento è sconsigliato alle donne sottoposte a nutrizione parenterale.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sugli esseri umani.

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

Non rilevante.

4.8 Effetti indesiderati

L'elenco seguente include una serie di reazioni avverse sistemiche che possono essere associate all'uso di LIPOFUNDIN MCT. In caso di uso corretto in termini di dosaggio, monitoraggio, osservanza delle restrizioni di sicurezza e delle istruzioni, la maggior parte di tali reazioni è molto rara (<1/10.000).

Elenco degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: ipercoagulabilità

Non nota: leucopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni allergiche (ad es. reazioni anafilattiche, eruzioni cutanee, edema laringeo, orale e facciale)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: iperlipidemia, iperglicemia, acidosi metabolica, chetoacidosi

La frequenza di queste reazioni avverse è dose-dipendente e può essere più elevata in caso di sovradosaggio assoluto o relativo.

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: mal di testa, sonnolenza

Patologie vascolari

Molto raro: ipertensione o ipotensione, vampate

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: dispnea, cianosi

Patologie gastrointestinali

Molto raro: nausea, vomito, inappetenza

Patologie epatobiliari

Non nota: colestasi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: eritema, sudorazione

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: dolore alla schiena, osseo, toracico e lombare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto raro: temperatura corporea elevata, sensazione di freddo, brividi, sindrome da sovraccarico di grassi (vedere in basso).

In presenza di reazioni avverse, l'infusione di LIPOFUNDIN MCT deve essere interrotta o, se necessario, proseguita a un dosaggio ridotto.

Se l'infusione viene ripresa, il paziente deve essere osservato con attenzione, in particolare all'inizio, e i trigliceridi sierici devono essere determinati a intervalli brevi.

Informazioni su determinati effetti indesiderati

Nausea, vomito, inappetenza e iperglicemia sono sintomi correlati a patologie che costituiscono un'indicazione alla nutrizione parenterale e possono talvolta essere associati alla nutrizione parenterale.

Sindrome da sovraccarico di grassi

Un sovradosaggio dell'emulsione lipidica o una ridotta capacità di eliminare i trigliceridi possono causare una "sindrome da sovraccarico di grassi". Devono essere osservati i possibili segni di sovraccarico metabolico.

La causa può essere genetica (differenze individuali del metabolismo), oppure il metabolismo lipidico può essere alterato da patologie in atto o pregresse.

La sindrome può manifestarsi anche in corso di grave ipertrigliceridemia, anche alla velocità di infusione consigliata, e in associazione a un improvviso cambiamento delle condizioni cliniche del paziente, come disfunzione renale o infezione.

La sindrome da sovraccarico di grassi è caratterizzata da iperlipidemia, febbre, infiltrazione lipidica, epatomegalia con o senza ittero, splenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, emolisi e reticolocitosi, alterazioni alle analisi di funzionalità epatica e coma.

I sintomi sono in genere reversibili con l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica.

In presenza di segni di sovraccarico di grassi, l'infusione di LIPOFUNDIN MCT deve essere interrotta immediatamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Iperlipidemia, acidosi metabolica.

Può inoltre manifestarsi una sindrome da sovraccarico di grassi. Vedere paragrafo 4.8.

Trattamento

In caso di sovradosaggio è indicata l'interruzione immediata dell'infusione. Altre misure terapeutiche dipendono dai sintomi specifici e dalla loro gravità.

Alla ripresa dell'infusione dopo la regressione dei sintomi, si consiglia di aumentare gradualmente la velocità di infusione e di effettuare un monitoraggio a intervalli frequenti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: soluzioni per nutrizionali parenterali, emulsioni di grassi, codice ATC: B05BA02

Meccanismo d'azione, effetto farmacodinamico

LIPOFUNDIN MCT costituisce una fonte di energia e di acidi grassi essenziali (poliinsaturi) per i pazienti in corso di nutrizione parenterale.

I trigliceridi a catena media vengono allontanati dal circolo più rapidamente e vengono quindi più completamente ossidati, nella produzione di energia, dei trigliceridi a catena lunga. Sotto questo aspetto il loro impiego si rivela particolarmente utile anche nei dismetabolismi caratterizzati da turbe dell'utilizzazione dei trigliceridi a catena lunga, come nei casi di deficit di carnitina oppure di riduzione della carnitin-palmitoiltransferasi.

Gli acidi grassi poliinsaturi, contenuti nei trigliceridi a catena lunga, sono in grado di prevenire le alterazioni biochimiche da deficit di acidi grassi essenziali e di correggerne le manifestazioni cliniche.

I fosfatidi, provenienti dai fosfolipidi del tuorlo d'uovo, intervengono nella formazione di membrane cellulari ed organellari, assicurandone fluidità e funzioni biologiche.

Il destino metabolico del glicerolo è di essere utilizzato come fonte di energia o promotore della sintesi del glicogeno e dei grassi corporei.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Biodisponibilità e cinetica dell'assorbimento

LIPOFUNDIN MCT viene somministrato per infusione e.v. pertanto la sua biodisponibilità è per definizione il 100% e non è necessario determinare la cinetica dell'assorbimento.

Legame proteico

Nel siero gli acidi grassi a catena lunga (LCT) e a catena media (MCT), si legano all'albumina. Gli LCT si legano all'albumina più prontamente degli MCT.

Passaggio al fluido cerebrospinale

A causa del legame proteico gli acidi grassi non attraversano la barriera ematoencefalica, purché vengano correttamente osservate le istruzioni per la posologia e la velocità di infusione dell'emulsione lipidica. Anche il glicerolo non attraversa la barriera ematoencefalica alle concentrazioni seriche che si possono ottenere nelle condizioni d'uso terapeutico del LIPOFUNDIN MCT.

Emivita biologica

Dopo iniezione di LIPOFUNDIN MCT l'emivita dei trigliceridi nel siero è $9,7 \pm 1,9$ minuti.

Gli acidi grassi a catena media (MCFA) che derivano dall'idrolisi degli MCT, hanno particolari proprietà metaboliche: sia in sede epatica che a livello dei tessuti periferici, vanno incontro ad una rapida ossidazione con produzione energetica (8,2 kcal/g). Infatti, essi attraversano facilmente la doppia membrana mitocondriale, non richiedendo per il loro trasporto il sistema enzimatico carnitin-transferasico.

Metabolismo

I trigliceridi ed i fosfolipidi vengono idrolizzati ad acidi grassi e glicerolo e, rispettivamente, glicerofosfati. Inoltre i fosfolipidi possono essere incorporati in membrane cellulari.

I trigliceridi a catena lunga entrano a far parte di processi di scambio fra i depositi di grasso ed i lipidi del circolo.

Gli acidi grassi a catena lunga sono ossidati ad acetil-CoA tramite una β -ossidazione, oppure possono partecipare a processi di allungamento delle catene o ri-esterificati a trigliceridi con il glicerolo. Inoltre, possono servire come substrati per la sintesi di molecole biologicamente attive, come le prostaglandine.

Anche gli acidi grassi a catena media sono ossidati tramite una β -ossidazione ad acetil-CoA per una quota parte fino al 90%; le percentuali implicate in processi di allungamento delle catene o di ri-esterificazione sono trascurabili, se la velocità di produzione di acetil-CoA è alta, da esso si formano chetoni.

Il glicerolo partecipa al metabolismo dei carboidrati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Le prove di somministrazione e.v. in bolo nell'animale hanno evidenziato: una DL₅₀ nel topo e nel cane circa 7,5 volte la massima dose terapeutica consigliata nella clinica (comunque mediante infusione lenta); una DL₅₀ nel ratto leggermente inferiore al topo; una DL₅₀ nel coniglio circa 3,5 volte la massima dose clinica consigliata (comunque mediante infusione lenta).

Tossicità subacuta e cronica

I fenomeni patologici evidenziati nelle prove di tossicità subacuta nel cane sono giustificabili, più che con l'entità della dose (doppio della massima consigliata nella clinica), con la velocità di perfusione (5 volte quella usata nell'uomo in termini di ml/kg/min.). La somministrazione e.v. protratta per 6 settimane nel cane ad un dosaggio 1,5 volte superiore alla massima dose terapeutica consigliata nell'uomo non ha evidenziato alterazioni dei parametri ematologici, biochimici, clinici e autoptici. Data la durata della prova (6 settimane) LIPOFUNDIN MCT 5g + 5g/100ml - 10g + 10g/100ml può considerarsi un farmaco affidabile.

Teratogenicità

Le prove di teratogenesi e di capacità riproduttiva e lo studio degli effetti sulle generazioni filiali dimostrano la non lesività di LIPOFUNDIN MCT 5g + 5g/100ml - 10g + 10g/100ml nell'animale. Tuttavia i dati clinici sono insufficienti per indicare l'uso di LIPOFUNDIN MCT durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Tollerabilità locale

Le prove intramuscolare, sottocutanea e intrarteriosa nel coniglio dimostrano la buona tollerabilità della specialità medicinale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo: 25.0 g/l

Fosfolipidi d'uovo per iniezione: 12.0 g/l

α-tocoferolo: 170 (±40) mg/l

Sodio oleato (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

LIPOFUNDIN MCT non deve essere utilizzato come soluzione di trasporto per concentrati elettrolitici o altri medicinali e l'emulsione non deve essere

miscelata con altre soluzioni per infusione in modo non controllato, perché in tal caso non può più essere garantita una stabilità adeguata dell'emulsione.

I regimi di combinazione devono essere utilizzati per la nutrizione parenterale solo dopo che la loro compatibilità farmaceutica sia stata controllata e garantita.

6.3 Periodo di validità

Non aperto

2 anni

Dopo la prima apertura del contenitore

Dopo la prima apertura, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

Quando impiegata in neonati pretermine e bambini fino all'età di 2 anni, dopo la preparazione per infusione l'emulsione (inclusi i set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

Dopo ricostituzione o diluizione

Non applicabile, vedere paragrafo 6.2,

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Non congelare.

Tenere i flaconi nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Flacone in vetro (vetro tipo II) con tappo in gomma butilica alogena.

Contenuto: 100 ml, disponibile in confezioni da 10 x 100 ml

250 ml, disponibile in confezioni da 10 x 250 ml

500 ml, disponibile in confezioni da 10 x 500 ml

1.000 ml, disponibile in confezioni da 6 x 1.000 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Quando si utilizza un prodotto confezionato in sacche flessibili, lo sfiato del set di somministrazione deve essere chiuso.

Se si utilizzano filtri, questi devono essere permeabili ai lipidi.

Quando le emulsioni di lipidi devono essere somministrate contemporaneamente con soluzioni di aminoacidi e carboidrati il connettore a Y o il connettore bypass devono essere messi il più vicino possibile al paziente.

Prima dell'infusione di un'emulsione lipidica con altre soluzioni tramite connettore a Y o set bypass deve essere verificata la compatibilità di queste soluzioni, soprattutto in caso di somministrazione congiunta di soluzioni di trasporto alle quali sono stati aggiunti medicinali. Particolare cautela è d'obbligo in caso di infusione congiunta di soluzioni contenenti elettroliti bivalenti (come calcio o magnesio).

Agitare leggermente prima dell'uso.

Prima dell'infusione, l'emulsione deve essere portata a temperatura ambiente senza che il medicinale venga posto in un dispositivo di riscaldamento (forno o microonde).

Esclusivamente monouso. Gettare via l'emulsione non utilizzata.

I prodotti che sono stati congelati devono essere eliminati.

Utilizzare solo contenitori integri e contenenti un'emulsione omogenea e bianca lattiginosa. Ispezionare visivamente l'emulsione per individuare eventuali separazioni di fase prima della somministrazione.

Quando impiegate in neonati pretermine e bambini fino all'età di 2 anni, proteggere le miscele per nutrizione parenterale contenenti LIPOFUNDIN MCT dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione. L'esposizione di tali miscele alla luce, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall'esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Straße 1

34212 Melsungen

Indirizzo postale

34209 Melsungen

Germania

Telefono: +49-5661-71-0

Fax: +49-5661-71-4567

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

LIPOFUNDIN MCT 10g + 10g/100ml emulsione per infusione - 10 flaconi da 100 ml

A.I.C. n. 027485174

LIPOFUNDIN MCT 10g + 10g/100ml emulsione per infusione - 10 flaconi da 250 ml

A.I.C. n. 027485186

LIPOFUNDIN MCT 10g + 10g/100ml emulsione per infusione - 10 flaconi da 500 ml

A.I.C. n. 027485198

LIPOFUNDIN MCT 10g + 10g/100ml emulsione per infusione - 6 flaconi da 1000 ml

A.I.C. n. 027485200

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13-06-1997 / 12-06-2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO