

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KRINUVEN

Emulsione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Le corrispondenti composizioni totali sono le seguenti:

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

Corrispondenti a

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione.

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

Osmolalità circa 1800 mosm/kg H₂O

Osmolarità circa 1500 mosm/l

pH circa 5,6

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

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

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

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

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

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

Velocità di infusione

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

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

Dose massima giornaliera

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

Modo di somministrazione

Infusione endovenosa attraverso una vena centrale.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alle proteine d'uovo, di soia o di arachide, ad uno qualsiasi dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave iperlipidemia.

Grave insufficienza epatica.

Gravi turbe della coagulazione del sangue.

Anomalie congenite del metabolismo degli aminoacidi.

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

Shock acuto.

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

Livelli sierici patologicamente elevati di ognuno degli elettroliti presenti.

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

Disidratazione ipotonica.

Sindrome emofagocitica.

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

4.4. **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo prodotto medicinale contiene olio di semi di soia (derivato dai semi di Glicine soia, Glicine max e Glicine ispida) e fosfolipidi d'uovo, che in rari casi possono causare gravi reazioni allergiche. Allergie crociate sono state osservate tra semi di soia e arachidi. L'infusione endovenosa di aminoacidi è accompagnata da una aumentata escrezione urinaria di oligoelementi specialmente rame e zinco. Questo deve essere considerato nel dosaggio degli oligoelementi, in particolare in pazienti che richiedono una nutrizione per via endovenosa di lunga durata.

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

Non pertinente.

4.8. Effetti indesiderati

	<i>Non comuni</i> ≥ 1/1,000 a <1/100	<i>Rari</i> ≥ 1/10,000 a <1/1,000	<i>Molto rari</i> < 1/10,000
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Elevati livelli plasmatici di enzimi epatici, corpi chetonici e trigliceridi		
<i>Patologie cardiache</i>		Tachicardia	
<i>Patologie vascolari</i>		Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			Sintomi respiratori
<i>Patologie gastrointestinali</i>			Diarrea
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Nausea, mal di testa, aumento della temperatura corporea		Rash, dolore alla schiena, vertigini

Sindrome da sovraccarico lipidico

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

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

Eccesso di infusione di aminoacidi

Come per altre soluzioni aminoacidiche, il contenuto di Aminoven in Krinoven può causare effetti indesiderati quando la velocità di infusione supera quella raccomandata. Questi effetti sono nausea, vomito, brividi e sudorazione. L'infusione di aminoacidi può anche causare un aumento nella temperatura corporea. Se la funzione renale è alterata, si possono riscontrare elevati livelli di prodotti (es. creatinina, urea) contenenti azoto.

Eccesso di infusione di glucosio

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

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale.

Codice ATC: B05BA10

Emulsione lipidica

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

Structolipid alle dosi raccomandate non provoca variazioni emodinamiche.

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

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

Aminoacidi ed elettroliti

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

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

Glucosio

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Emulsione lipidica

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

Structolipid viene eliminato dal circolo attraverso una via simile a quella dei chilomicroni endogeni. Le particelle di grasso esogeno sono inizialmente idrolizzate nel circolo e captate dai recettori LDL periferici e dal fegato. La velocità di eliminazione è determinata dalla composizione delle particelle lipidiche, dallo stato nutrizionale, dalla patologia e dalla velocità di infusione. In volontari sani la massima velocità di eliminazione di

Structolipid dopo una notte di digiuno è maggiore di quella delle emulsioni contenenti solo trigliceridi con acidi grassi a lunga catena.

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

Aminoacidi ed elettroliti

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

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

Glucosio

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

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

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

Periodo di validità del prodotto confezionato per la commercializzazione
2 anni.

Periodo di validità dopo miscelazione

La stabilità chimica e fisica dopo miscelazione dei tre compartimenti è stata dimostrata essere di 36 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di

conservazione prima dell'uso sono sotto responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8 °C.

Periodo di validità dopo miscelazione con additivi

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

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

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

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

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

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

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

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

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

Confezioni da:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Condizioni di conservazione dopo la miscelazione con additivi.

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

Compatibilità

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

Le aggiunte devono essere eseguite in condizioni di asepsi.
Sacche monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 Febbraio 2004/16 Ottobre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KRINUVEN Senza Elettroliti
Emulsione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Le corrispondenti composizioni totali sono le seguenti:

Principi attivi:	986 ml	1477 ml	1970 ml	per 1000 ml
Trigliceridi strutturati purificati	38 g	56 g	75 g	38,5 g
Glucosio (come monoidrato)	125 g	187 g	250 g	127 g
Alanina	7,0 g	10,5 g	14,0 g	7,1 g
Arginina	6,0 g	9,0 g	12,0 g	6,1 g
Glicina	5,5 g	8,2 g	11,0 g	5,6 g
Istidina	1,5 g	2,2 g	3,0 g	1,5 g
Isoleucina	2,5 g	3,8 g	5,0 g	2,5 g
Leucina	3,7 g	5,6 g	7,4 g	3,8 g
Lisina (come acetato)	3,3 g	5,0 g	6,6 g	3,4 g
Metionina	2,2 g	3,2 g	4,3 g	2,2 g
Fenilalanina	2,6 g	3,8 g	5,1 g	2,6 g
Prolina	5,6 g	8,4 g	11,2 g	5,7 g
Serina	3,2 g	4,9 g	6,5 g	3,3 g
Taurina	0,50 g	0,75 g	1,0 g	0,5 g
Treonina	2,2 g	3,3 g	4,4 g	2,2 g
Triptofano	1,0 g	1,5 g	2,0 g	1,0 g
Tirosina	0,20 g	0,30 g	0,40 g	0,20 g
Valina	3,1 g	4,6 g	6,2 g	3,1 g

Corrispondenti a

	986 ml	1477 ml	1970 ml	per 1000 ml
• Acetati ¹⁾	73 mmol	110 mmol	147 mmol	74,5 mmol
• Fosfati ²⁾	2,8 mmol	4,2 mmol	5,6 mmol	2,8 mmol
• Aminoacidi	50 g	75 g	100 g	51 g
• Azoto	8 g	12 g	16 g	8 g
• Lipidi	38 g	56 g	75 g	38 g
• Carboidrati				

- Glucosio (anidro)	125 g	187 g	250 g	127 g
	986 ml	1477 ml	1970	
Potere calorico				
- Totale	1100 kcal	1600 kcal	2100 Kcal	
- Non proteico	870 kcal	1300 kcal	1735 Kcal	

¹⁾ il contributo deriva dalla soluzione di aminoacidi

²⁾ il contributo deriva dall'emulsione lipidica

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione.

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

- Osmolalità circa 1610 mosm/kg H₂O
- Osmolarità circa 1340 mosm/l
- pH circa 5,6

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

L'uso di Krinoven senza elettroliti non è raccomandato nei bambini, vedi paragrafo 4.4 “ Avvertenze speciali e precauzioni di impiego ”.

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

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

fabbisogno comunemente accettato è di 2,0-6,0 g/kg/die per il glucosio e di 1,0-2,0 g/kg/die per i lipidi.

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

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

Per fornire una nutrizione parenterale totale, elettroliti, oligoelementi e vitamine devono essere aggiunti a Krinuven senza elettroliti.

Velocità di infusione

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

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

Dose massima giornaliera

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

Modo di somministrazione

Infusione endovenosa attraverso una vena centrale.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alle proteine d'uovo, di soia o di arachide, ad uno qualsiasi dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave iperlipidemia.

Grave insufficienza epatica.

Gravi turbe della coagulazione.

Anomalie congenite del metabolismo degli aminoacidi.

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

Shock acuto.

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

Controindicazioni generali per la terapia infusione: edema polmonare acuto, iperidratazione, insufficienza cardiaca scompensata

Disidratazione ipotonica.

Sindrome emofagocitica.

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La capacità di eliminare i lipidi deve essere monitorata. Si raccomanda che tale monitoraggio sia effettuato controllando i trigliceridi sierici dopo un periodo di 5-6 ore senza assunzione di grassi. La concentrazione sierica dei trigliceridi non deve superare 4 mmol/l quando si inizia l'infusione.

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

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

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

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

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

Se Krinuven senza elettroliti è somministrato a pazienti in queste condizioni, è obbligatorio uno stretto monitoraggio dei trigliceridi sierici. Devono essere monitorati l'emocromo e la coagulazione quando i lipidi sono somministrati per un periodo prolungato.

Krinuven senza elettroliti è quasi privo di elettroliti per pazienti con speciale e/o limitata richiesta di elettroliti. Sodio, potassio, calcio, magnesio e quantità addizionali di fosfati devono essere aggiunti a seconda delle condizioni cliniche del paziente e dal frequente monitoraggio dei livelli sierici.

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

La nutrizione parenterale deve essere praticata con cautela in caso di acidosi lattica, di insufficiente apporto di ossigeno cellulare e di aumentata osmolarità sierica. Ogni segno o sintomo di reazione anafilattica (es. febbre, brividi, rash o dispnea) devono portare alla immediata interruzione della infusione.

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

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

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

In pazienti malnutriti l'inizio di una nutrizione parenterale può accelerare un trasferimento di liquidi che può condurre ad edema polmonare e a scompenso cardiaco congestizio così come ad una diminuzione nella concentrazione sierica di potassio, fosforo, magnesio e

vitamine idrosolubili. Questi cambiamenti possono manifestarsi entro 24-48 ore, pertanto è raccomandato un inizio attento e lento della nutrizione parenterale accompagnato da un rigoroso monitoraggio e da un adeguato aggiustamento dell'apporto di liquidi, elettroliti, minerali e vitamine.

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

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

Popolazione pediatrica

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Per Krinuven senza elettroliti non sono disponibili dati clinici durante la gravidanza. Krinuven senza elettroliti non è stato testato sugli animali per evidenziare gli effetti del prodotto sul concepito dopo il periodo di organogenesi. La valutazione dei dati ricavati dagli animali ha mostrato tossicità riproduttiva dopo la somministrazione di Structolipid (vedi paragrafo 5.3). Le rilevanze cliniche di questi dati sono sconosciute. Krinuven senza elettroliti deve essere utilizzato durante la gravidanza solo dopo accurate considerazioni.

Non vi è esperienza clinica circa il suo impiego durante l'allattamento. Le donne in trattamento con Krinuven senza elettroliti non devono allattare al seno.

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

Non pertinente.

4.8. Effetti indesiderati

	<i>Non comuni</i> ≥ 1/1,000 a <1/100	<i>Rari</i> ≥ 1/10,000 a <1/1,000	<i>Molto rari</i> < 1/10,000
<i>Patologie del metabolismo e della nutrizione</i>	Elevati livelli plasmatici degli enzimi epatici,		

	corpi chetonici e trigliceridi		
<i>Patologie cardiache</i>		Tachicardia	
<i>Patologie vascolari</i>		Iperensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			Sintomi respiratori
<i>Patologie gastrointestinali</i>			Diarrea
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Nausea, mal di testa, aumento della temperatura corporea		Rash, dolore alla schiena, vertigini

Sindrome da sovraccarico lipidico

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

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

Eccesso di infusione di aminoacidi

Come per altre soluzioni aminoacidiche, il contenuto di Aminoven in Krinoven senza elettroliti può causare effetti indesiderati quando la velocità di infusione supera quella raccomandata. Questi effetti sono nausea, vomito, brividi e sudorazione. L'infusione di aminoacidi può anche causare un aumento nella temperatura corporea. Se la funzione renale è alterata, si possono riscontrare elevati livelli di prodotti (es. creatinina, urea) contenenti azoto.

Eccesso di infusione di glucosio

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

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

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

Se compaiono sintomi da sovradosaggio di grassi o aminoacidi, l'infusione deve essere rallentata o interrotta. Non ci sono specifici antidoti per il sovradosaggio. Le procedure di

emergenza devono prevedere quelle di supporto generali, con particolare attenzione ai sistemi respiratorio e cardiovascolare. E' necessario un accurato monitoraggio biochimico e trattare appropriatamente le anomalie specifiche.

Se si manifesta iperglicemia, questa deve essere trattata in base alle condizioni cliniche del paziente mediante una appropriata somministrazione di insulina e/o regolando la velocità di infusione.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale.

Codice ATC: B05BA10

Emulsione lipidica

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

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

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

Aminoacidi

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

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

Glucosio

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Emulsione lipidica

Structolipid ha proprietà biologiche simili a quelle dei chilomicroni endogeni.

A differenza di questi ultimi, Structolipid non contiene esteri del colesterolo o apolipoproteine, mentre il suo contenuto in fosfolipidi è significativamente più elevato.

Structolipid viene eliminato dal circolo attraverso una via simile a quella dei chilomicroni endogeni.

Le particelle di grasso esogeno sono inizialmente idrolizzate nel circolo e captate dai recettori LDL periferici e dal fegato.

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

In volontari sani la massima velocità di eliminazione di Structolipid dopo una notte di digiuno è maggiore di quella delle emulsioni contenenti soltanto trigliceridi con acidi grassi a lunga catena.

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

Aminoacidi

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

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

Glucosio

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici di sicurezza con Krinoven senza elettroliti. Tuttavia, studi preclinici di sicurezza con Structolipid, così come con soluzioni di aminoacidi e glucosio a diverse composizioni e concentrazioni, non hanno rivelato particolari pericoli per l'uomo secondo studi convenzionali di sicurezza farmacologica, a dosi ripetute di tossicità e genotossicità.

Non è stato valutato il potenziale cancerogeno di Structolipid. Non sono stati evidenziati potenziali effetti teratogeni o embriotossici nei conigli dopo infusioni di Structolipid a dosi di 3 g/kg/die di trigliceridi (0.75 g TG/kg/ora) per 4 ore. Ad una dose di 4.5 g TG/kg/die (1.12 g TG/kg/ora) è stato osservato un possibile effetto embriotossico causato da un leggero aumento nella perdita embrionale/fetale. Le dosi e la velocità d'infusione sono state rispettivamente 3 e 7 volte superiori a quelle raccomandate nell'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

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

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

Periodo di validità del prodotto confezionato per la commercializzazione

2 anni.

Periodo di validità dopo miscelazione

La stabilità chimica e fisica dopo miscelazione dei tre compartimenti è stata dimostrata essere di 36 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato

immediatamente. Se non usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8 °C.

Periodo di validità dopo miscelazione con additivi

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

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

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

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

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

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

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

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

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

Confezioni da:

1 sacca (Biofine) da 986 ml;

4 sacche (Biofine) da 986 ml;

1 sacca (Excel) da 1477 ml; 1 sacca (Biofine) da 1477 ml

4 sacche (Excel) da 1477 ml; 4 sacche (Biofine) da 1477 ml

1 sacca (Excel) da 1970 ml; 1 sacca (Biofine) da 1970 ml

2 sacche (Excel) da 1970 ml; 2 sacche (Biofine) da 1970 ml; 4 sacche da 1970 ml (Biofine).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

Condizioni di conservazione dopo la miscelazione con additivi.

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

Compatibilità

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

Le aggiunte devono essere eseguite in condizioni di asepsi.

Sacche monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

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

11. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sacca (Excel) da 1477 ml	A.I.C. n. 036050072
sacca (Excel) da 1970 ml	A.I.C. n. 036050084
4 Sacche (Excel) da 1477 ml	A.I.C. n. 036050096
2 Sacche (Excel) da 1970 ml	A.I.C. n. 036050108
sacca (Biofine) da 986 ml	A.I.C. n. 036050211
sacca (Biofine) da 1477 ml	A.I.C. n. 036050235
sacca (Biofine) da 1970 ml	A.I.C. n. 036050250
4 Sacche (Biofine) da 986 ml	A.I.C. n. 036050223
4 Sacche (Biofine) da 1477 ml	A.I.C. n. 036050247
2 Sacche (Biofine) da 1970 ml	A.I.C. n. 036050262
4 Sacche (Biofine) da 1970 ml	A.I.C. n. 036050146

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

12. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 Febbraio 2004 /16 Ottobre 2007

13. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco