

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PeriSmofven emulsione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PeriSmofven consiste di una sacca divisa in tre compartimenti. Ogni sacca contiene i seguenti volumi parziali a seconda delle tre confezioni.

	1206 ml	1448 ml	1904 ml	Per 1000 ml
Glucosio 13%	656 ml	788 ml	1036 ml	544 ml
Soluzione di Aminoacidi con elettroliti	380 ml	456 ml	600 ml	315 ml
Emulsione lipidica	170 ml	204 ml	268 ml	141 ml

Questo corrisponde alla seguente composizione totale:

Principi attivi	1206 ml	1448 ml	1904 ml	Per 1000 ml
Glucosio (come monoidrato)	85 g	103 g	135 g	71 g
Alanina	5,3 g	6,4 g	8,4 g	4,4 g
Arginina	4,6 g	5,5 g	7,2 g	3,8 g
Glicina	4,2 g	5,1 g	6,6 g	3,5 g
Istidina	1,1 g	1,3 g	1,8 g	0,93 g
Isoleucina	1,9 g	2,3 g	3,0 g	1,6 g
Leucina	2,8 g	3,3 g	4,4 g	2,3 g
Lisina (come acetato)	2,5 g	3,0 g	4,0 g	2,1 g
Metionina	1,6 g	1,9 g	2,6 g	1,3 g
Fenilalanina	1,9 g	2,3 g	3,1 g	1,6 g
Prolina	4,2 g	5,1 g	6,7 g	3,5 g
Serina	2,5 g	3,0 g	3,9 g	2,1 g
Taurina	0,38 g	0,46 g	0,60 g	0,32 g
Treonina	1,7 g	2,0 g	2,6 g	1,4 g
Triptofano	0,76 g	0,91 g	1,2 g	0,63 g
Tirosina	0,15 g	0,17 g	0,24 g	0,12 g
Valina	2,4 g	2,9 g	3,7 g	2,0 g
Calcio cloruro (come diidrato)	0,21 g	0,26 g	0,34 g	0,18 g
Sodio glicerofosfato (come idrato)	1,6 g	1,9 g	2,5 g	1,3 g
Magnesio solfato (come eptaidrato)	0,46 g	0,55 g	0,72 g	0,38 g
Potassio cloruro	1,7 g	2,0 g	2,7 g	1,4 g
sodio acetato (come triidrato)	1,3 g	1,6 g	2,0 g	1,1 g
Zinco solfato (come eptaidrato)	0,005 g	0,006 g	0,008 g	0,004 g
Olio di semi di soia, raffinato	10,2 g	12,3 g	16,1 g	8,5 g
Trigliceridi a media catena	10,2 g	12,3 g	16,1 g	8,5 g
Olio di oliva, raffinato	8,5 g	10,1 g	13,4 g	7,0 g
Olio di pesce ricco in acidi omega-3	5,1 g	6,1 g	8,0 g	4,2 g

Corrispondenti a:

	1206 ml	1448 ml	1904 ml	Per 1000 ml
• Carboidrati				
- Glucosio (anidro)	85 g	103 g	135 g	71 g
• Aminoacidi	38 g	46 g	60 g	32 g
• Azoto	6,2 g	7,4 g	9,8 g	5,1 g

	1206 ml	1448 ml	1904 ml	Per 1000 ml
• Lipidi	34 g	41 g	54 g	28 g
• Contenuto in energia				
- totale (approssimativo)	800 kcal 3,3 MJ	1000 kcal 4,0 MJ	1300 kcal 5,4 MJ	700 kcal 2,9 MJ
- non proteico (approssimativo)	700 kcal 2,9 MJ	800 kcal 3,5 MJ	1100 kcal 4,6 MJ	600 kcal 2,5 MJ
• Elettroliti				
- sodio	30 mmol	36 mmol	48 mmol	25 mmol
- potassio	23 mmol	28 mmol	36 mmol	19 mmol
- magnesio	3,8 mmol	4,6 mmol	6,0 mmol	3,2 mmol
- calcio	1,9 mmol	2,3 mmol	3,0 mmol	1,6 mmol
- fosfato ¹	9,9 mmol	11,9 mmol	15,6 mmol	8,2 mmol
- zinco	0,03 mmol	0,03 mmol	0,05 mmol	0,02 mmol
- solfato	3,8 mmol	4,6 mmol	6,1 mmol	3,2 mmol
- cloruro	27 mmol	32 mmol	42 mmol	22 mmol
- acetato	79 mmol	96 mmol	125 mmol	66 mmol

¹ Complessivo, dovuto all'emulsione lipidica e alla soluzione aminoacidica.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione.

Le soluzioni di glucosio e di aminoacidi sono chiare e incolori leggermente tendenti al giallo e prive di particelle. L'emulsione lipidica è bianca ed omogenea.

- Osmolalità approssimativamente 950 mOsmol/kg acqua
- Osmolarità approssimativamente 850 mOsmol/l
- pH (dopo miscelazione) approssimativamente 5,6

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nutrizione parenterale per adulti e bambini di età superiore o uguale a due anni quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'aspetto del prodotto dopo la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti è una emulsione bianca.

La capacità del paziente di eliminare i lipidi e metabolizzare l'azoto e il glucosio, e il fabbisogno nutritivo devono disciplinare il dosaggio e la velocità di infusione, vedere il paragrafo 4.4.

Le dosi devono essere individualizzate in relazione alle condizioni cliniche del paziente, al peso corporeo (pc), alle richieste nutrizionali ed energetiche, regolando le dosi in base all'assunzione orale/enterale in aggiunta.

Il fabbisogno di azoto per il mantenimento della massa proteica del corpo dipende dalla condizione del paziente (ad esempio, stato nutrizionale e grado di stress catabolico o anabolismo).

Adulti

Il fabbisogno è 0,6-0,9 g di aminoacidi/kg di peso corporeo/giorno (0,10-0,15 g di azoto/kg di peso corporeo/giorno) nel normale stato nutrizionale o in condizioni di lieve stress catabolico. Nei pazienti con moderato-elevato stress metabolico, con o senza malnutrizione, il fabbisogno sarà compreso tra 0,9-1,6 g di aminoacidi/kg di peso corporeo/giorno (0,15 e 0,25 g di azoto/kg di peso corporeo/giorno). In alcune condizioni particolari (ad esempio ustioni o marcato anabolismo) il fabbisogno di azoto può essere addirittura superiore.

Dosaggio

L'intervallo di dosaggio di 20 - 40 ml di PeriSmofven/kg di peso corporeo/giorno fornirà 0,6-1,3 g di aminoacidi/kg di peso corporeo/giorno (che corrispondono a 0,10-0,20 g di azoto/kg di peso corporeo/giorno) e 14-28 kcal/kg di peso corporeo/giorno del consumo totale di energia (11-22 kcal/kg di peso corporeo/giorno di energia non proteica). Questo risponde al fabbisogno della maggior parte dei pazienti. Nei pazienti obesi la dose deve essere basata sul peso ideale stimato.

Velocità d'infusione

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

La velocità di infusione non deve superare 3,0 ml/kg di peso corporeo/h (corrispondente a 0,10 g di aminoacidi, 0,21 g di glucosio e 0,08 g di lipidi/kg di peso corporeo/h). Il periodo di infusione raccomandato è 14-24 ore.

Dose giornaliera massima

La massima dose giornaliera varia con le condizioni cliniche del paziente e può anche cambiare da un giorno all'altro. La dose giornaliera massima raccomandata è di 40 ml/kg di peso corporeo/giorno.

La massima dose giornaliera raccomandata di 40 ml/kg di peso corporeo/giorno fornirà 1,3 g di aminoacidi/kg di peso corporeo/giorno (che corrispondono a 0,2 g di azoto/kg di peso corporeo/giorno), 2,8 g di glucosio/kg di peso corporeo/giorno, 1,1 g di lipidi/kg di peso corporeo/giorno e un contenuto energetico totale di 28 kcal/kg di peso corporeo/giorno (corrispondenti a 22 kcal/kg di peso corporeo/giorno di energia non proteica).

Popolazione pediatrica

Bambini (2-11 anni)

Dosaggio:

La dose fino a 40 ml/kg di peso corporeo/giorno deve essere aggiustata regolarmente in base alle richieste del paziente pediatrico che variano più dei pazienti adulti.

Velocità di infusione

La velocità di infusione massima raccomandata è 3,0 ml/kg di peso corporeo/ora (corrispondenti a 0,10 g di aminoacidi/kg/ora, 0,21 g di glucosio/kg/ora e 0,08 g di lipidi/kg/ora).

Il periodo di infusione raccomandato è 12-24 ore.

Se si usa la dose massima giornaliera raccomandata, la dose deve essere infusa durante un periodo di almeno 13 ore per non superare la velocità di infusione massima raccomandata, ad eccezione di casi particolari.

Dose giornaliera massima:

La dose giornaliera massima varia con le condizioni cliniche del paziente e può anche cambiare da giorno a giorno. La dose giornaliera massima raccomandata è 40 ml/kg di peso corporeo/giorno. Questa dose giornaliera massima raccomandata di 40 ml/kg di peso corporeo/giorno fornirà 1,3 g di aminoacidi/kg di peso corporeo/giorno (corrispondenti a 0,2 g di azoto/kg di peso corporeo/giorno), 2,8 g di glucosio/kg di peso corporeo/giorno, 1,1 g di lipidi/kg di peso corporeo/giorno e un contenuto energetico totale di 28 kcal/kg di peso corporeo/giorno (corrispondenti a 22kcal/kg di peso corporeo/giorno di energia non proteica).

Adolescenti (12-16/18 anni)

Negli adolescenti PeriSmofven può essere usato come negli adulti.

Modalità di somministrazione

Uso endovenoso, per infusione in una vena periferica o centrale.

PeriSmofven è disponibile in tre diversi confezionamenti ed è destinato a pazienti con fabbisogno nutrizionale basale o moderatamente aumentato. Per fornire una nutrizione parenterale totale devono essere aggiunti a PeriSmofven secondo le necessità dei pazienti, oligoelementi, vitamine ed, eventualmente, elettroliti (tenendo conto degli elettroliti già presenti in PeriSmofven).

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alle proteine di pesce, di uova, di soia, di arachidi o ad uno qualsiasi dei principi attivi o degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave iperlipidemia
- Grave insufficienza epatica
- Gravi disturbi della coagulazione del sangue
- Errori congeniti del metabolismo degli aminoacidi
- Grave insufficienza renale, senza accesso ad emofiltrazione o dialisi
- Shock acuto
- Iperglicemia incontrollata
- Livelli sierici patologicamente elevati di uno qualsiasi degli elettroliti inclusi
- Controindicazioni generali alla terapia infusionale: edema polmonare acuto, iperidratazione, ed insufficienza cardiaca scompensata
- Sindrome emofagocitica
- Condizioni instabili (ad esempio gravi condizioni post-traumatiche, diabete mellito non compensato, infarto acuto del miocardio, ictus, embolia, acidosi metabolica, grave sepsi, disidratazione ipotonica e coma iperosmolare)
- Neonati e bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

La capacità di eliminare lipidi è individuale e deve pertanto essere monitorata secondo la prassi medica. Questo monitoraggio, generalmente è fatto controllando i livelli dei trigliceridi. La concentrazione di trigliceridi nel siero non deve superare le 4 mmol/l durante l'infusione. Un sovradosaggio può portare ad una sindrome da sovraccarico di grassi, vedere il paragrafo 4.8.

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

Questo medicinale contiene olio di semi di soia, olio di pesce e fosfolipidi derivati da uova, che possono raramente causare reazioni allergiche. Reazioni allergiche crociate sono state osservate tra soia e arachidi.

Per evitare rischi connessi con una velocità di infusione troppo rapida, si raccomanda una continua e ben controllata infusione, se possibile, utilizzando una pompa volumetrica.

Disequilibri degli elettroliti e dei fluidi (ad esempio livelli sierici di elettroliti anormalmente alti o bassi) devono essere corretti prima di iniziare l'infusione.

PeriSmofven deve essere somministrato con cautela a pazienti con tendenza alla ritenzione elettrolitica. È richiesto un monitoraggio clinico speciale all'inizio di ogni infusione endovenosa. Se si verifica qualche sintomo anormale, l'infusione deve essere interrotta.

Dal momento che un aumento del rischio di infezione è associato con l'uso di una qualsiasi vena periferica, devono essere prese precauzioni per una rigorosa asepsi allo scopo di evitare qualsiasi contaminazione durante la manipolazione e l'inserimento del catetere.

Devono essere controllati i livelli sierici di glucosio, gli elettroliti e l'osmolarità così come l'equilibrio dei fluidi, lo stato acido-base e gli enzimi epatici.

Devono essere monitorati la crisi ematica e la coagulazione quando l'infusione di lipidi, è somministrata per un periodo più lungo.

Nei pazienti con insufficienza renale, l'assunzione di fosfato e potassio deve essere attentamente controllata per evitare iperfosfatemia e l'iperkaliemia.

La quantità dei singoli elettroliti e degli oligoelementi da aggiungere è regolata in base alle condizioni cliniche del paziente e al frequente monitoraggio soprattutto dei livelli sierici degli elettroliti.

La nutrizione parenterale deve essere somministrata con cautela in caso di acidosi lattica, insufficiente ossigenazione cellulare ed un aumento dell'osmolarità del siero.

Ogni segno o sintomo di reazione anafilattica (come febbre, brividi, rash o dispnea) deve comportare l'immediata interruzione della infusione.

Il contenuto in lipidi di PeriSmofven può interferire con taluni test di laboratorio (ad esempio bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina) se il campione di sangue è stato prelevato prima che i lipidi somministrati siano stati eliminati in maniera adeguata dal flusso sanguigno. I lipidi non si ritrovano nel flusso ematico dopo un intervallo di 5 - 6 ore senza infusione di lipidi, nella maggior parte dei pazienti.

L'infusione endovenosa di aminoacidi è accompagnata da un aumento della escrezione urinaria di oligoelementi, in particolare di rame e zinco. Ciò deve essere preso in considerazione nel calcolo del dosaggio di oligoelementi, in particolare durante i trattamenti nutrizionali endovenosi a lungo termine. Si deve tenere conto della quantità di zinco somministrata assieme a PeriSmofven.

In pazienti malnutriti, l'inizio della nutrizione parenterale può accelerare il cambio della fluidità ematica con conseguente edema polmonare ed insufficienza cardiaca congestizia, nonché una diminuzione della concentrazione sierica di potassio, fosforo, magnesio e vitamine idrosolubili. Questi cambiamenti possono verificarsi entro 24-48 ore, quindi si raccomanda molta attenzione e un avvio lento della infusione nutrizionale parenterale in questo gruppo di pazienti, con un attento monitoraggio e opportuni adattamenti dei fluidi, elettroliti, minerali e vitamine.

PeriSmofven non deve essere somministrato contemporaneamente con il sangue nello stesso set di infusione a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

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

La tromboflebite si può manifestare se l'infusione viene eseguita nelle vene periferiche. Il sito d'inserzione del catetere deve essere valutato ogni giorno per segni locali di tromboflebite.

Popolazione pediatrica

A causa della composizione della soluzione di aminoacidi in PeriSmofven, il prodotto non è adatto per l'uso in neonati o bambini al di sotto dei 2 anni di età. Non vi è esperienza clinica dell'uso di PeriSmofven nei bambini (da 2 a 16/18 anni di età).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcuni medicinali, come l'insulina, possono interferire con il sistema della lipasi corporea. Questo tipo di interazione sembra essere, tuttavia, di rilevanza clinica limitata.

L'eparina somministrata a dosi cliniche provoca un transitorio rilascio di lipoproteina lipasi in circolo. Questo può comportare inizialmente un aumento della lipolisi plasmatica seguita da una diminuzione transitoria di clearance dei trigliceridi.

L'olio di semi di soia ha un contenuto naturale di vitamina K₁. Tuttavia, la concentrazione in PeriSmofven è così bassa che non si prevede che possa influenzare in maniera significativa il processo di coagulazione nei pazienti trattati con derivati della cumarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'esposizione a PeriSmofven in gravidanza o durante l'allattamento. Non ci sono studi disponibili sulla tossicità riproduttiva negli animali.

La nutrizione parenterale può diventare necessaria durante la gravidanza e l'allattamento. PeriSmofven deve essere somministrato a donne in gravidanza e durante l'allattamento soltanto se necessario.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

	Comune 1/100 a <1/10	Non comune 1/1000 a <1/100	Raro 1/10000 a <1/1000
- Patologie cardiache			Tachicardia
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea
- Patologie gastrointestinali		Mancanza d'appetito, nausea, vomito	
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Elevati livelli plasmatici di enzimi epatici	
- Alterazioni vascolari	Tromboflebiti		Ipotensione, ipertensione
- Disturbi generali e	Lieve aumento della temperatura	Brividi, capogiri, mal di testa	Reazioni di ipersensibilità (es.

<i>condizioni relative al sito di somministrazione</i>	corporea		reazioni anafilattiche o anafilattoidi, rash cutanei, orticaria, rossore, mal di testa), sensazioni di caldo o freddo, pallore, cianosi, dolore al collo, schiena, ossa, torace e dolore a livello lombare.
--	----------	--	---

Se questi effetti si verificano l'infusione di PeriSmofven deve essere interrotta o, se necessario, proseguita con una riduzione del dosaggio.

Sindrome da sovraccarico di grassi

Una ridotta capacità di eliminare i trigliceridi può portare alla "sindrome da sovraccarico di grassi", che può essere causata da sovradosaggio. Possibili segni di sovraccarico metabolico devono essere considerati. La causa può essere genetica (diverso metabolismo individuale) o il metabolismo dei lipidi può essere alterato da malattie in corso o pregresse. Questa sindrome può anche apparire durante una grave ipertrigliceridemia, anche alla velocità di infusione raccomandata, ed in associazione con un improvviso cambiamento della condizione clinica del paziente, come il deterioramento della funzionalità renale o un'infezione. La sindrome da sovraccarico di lipidi, è caratterizzata da iperlipemia, febbre, infiltrazione lipidica, epatomegalia, con o senza ittero, splenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, emolisi e reticulocitosi, test di funzionalità epatica alterati e coma. I sintomi sono generalmente reversibili se l'infusione dell'emulsione lipidica è interrotta.

Eccesso di infusione di aminoacidi

Come con altre soluzioni di aminoacidi, il contenuto di aminoacidi in PeriSmofven può causare effetti indesiderati quando la velocità di infusione raccomandata è superata. Questi effetti sono nausea, vomito, brividi e sudorazione. L'infusione di aminoacidi può anche causare un aumento della temperatura corporea. Aumento dei livelli di metaboliti contenenti azoto (ad esempio, della creatinina, urea) può manifestarsi con una ridotta funzionalità renale.

Eccesso di infusione di glucosio

Se la capacità del paziente di metabolizzare il glucosio viene superata, 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 il paragrafo 4.8 "Sindrome da sovraccarico di grassi", "Eccesso di infusione di aminoacidi" e "Eccesso di infusione di glucosio".

Se si verificano i sintomi per sovradosaggio di lipidi o aminoacidi, l'infusione deve essere rallentata o interrotta. Non vi è alcun antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono essere misure di supporto generali, con particolare attenzione ai sistemi respiratorio e cardiovascolare. Uno stretto monitoraggio biochimico

può essere essenziale e devono essere trattate adeguatamente le specifiche anomalie cliniche.

Se si verifica iperglicemia, questa deve essere trattata in relazione alla situazione clinica con opportuna somministrazione di insulina e/o adeguamento della velocità di infusione.

Inoltre, il sovradosaggio può causare un sovraccarico di liquidi, squilibri elettrolitici e iperosmolalità.

In alcuni rari casi più gravi possono essere considerati l'emodialisi, l'emofiltrazione o l'emo-diafiltrazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale

ATC: B05BA10

Emulsione lipidica

L'emulsione lipidica di PeriSmofven è composta di Smoflipid e ha una dimensione delle particelle e proprietà biologiche simili a quelle dei chilomicroni endogeni. I componenti di Smoflipid, olio di semi di soia, trigliceridi a catena media, olio d'oliva e olio di pesce hanno, fatta eccezione per il loro contenuto energetico, proprietà farmacodinamiche specifiche.

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

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

L'olio d'oliva principalmente fornisce energia sotto forma di acidi grassi mono-insaturi, che sono molto meno inclini a perossidazione rispetto ai corrispondenti acidi grassi poli-insaturi.

L'olio di pesce è caratterizzato da un alto contenuto di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA). Il DHA è un importante componente strutturale delle membrane cellulari, mentre l'EPA è un precursore degli eicosanoidi come prostaglandine, tromboxani e leucotrieni.

Sono stati condotti due studi fornendo nutrizione parenterale domiciliare in pazienti che necessitano di supporto nutrizionale a lungo termine. L'obiettivo primario in entrambi gli studi era quello di dimostrare la sicurezza. L'efficacia era l'obiettivo secondario in uno degli studi, che è stato condotto in pazienti pediatriche. Questo studio è stato stratificato per classi di età (1 mese - meno di 2 anni, e 2 - 11 anni rispettivamente). Entrambi gli studi hanno dimostrato che Smoflipid ha lo stesso profilo di sicurezza del farmaco di comparazione (Intralipid 20%). L'efficacia nello studio pediatrico è stata misurata in base all'aumento di peso, all'altezza, all'indice di massa corporea, alla pre-albumina, alla proteina che lega il retinolo e al profilo degli acidi grassi. Non sono state rilevate differenze tra i gruppi in alcun parametro eccetto nel profilo di acidi grassi dopo 4 settimane di trattamento. Il profilo degli acidi grassi nei pazienti trattati con Smoflipid ha rivelato un aumento di acidi grassi omega-3 nelle lipoproteine plasmatiche e nei fosfolipidi dei globuli rossi e riflette quindi la composizione dell'emulsione lipidica infusa.

Aminoacidi ed elettroliti

Gli aminoacidi, costituenti delle proteine normalmente presenti nel cibo, sono utilizzati per la sintesi delle proteine da parte dei tessuti e l'eventuale eccedenza viene convogliata ad una serie di vie metaboliche. Gli studi hanno mostrato un effetto termogenico dell'infusione di aminoacidi.

Glucosio

Il glucosio non dovrebbe avere effetti farmacodinamici oltre a contribuire a mantenere o ricostituire il normale stato nutrizionale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Emulsione lipidica

I singoli trigliceridi in Smoflipid hanno diverse velocità di eliminazione, ma come miscela, Smoflipid è eliminato più rapidamente rispetto ai trigliceridi a catena lunga (LCT). L'olio d'oliva presenta la velocità di eliminazione più lenta dei componenti (un po' più lenta di quella degli LCT) e i trigliceridi a catena media (MCT) mostrano la più veloce. L'olio di pesce, in una miscela con LCT, ha la stessa velocità di eliminazione di LCT da solo.

Aminoacidi e elettroliti

Le principali proprietà farmacocinetiche della infusione di aminoacidi e degli elettroliti sono essenzialmente le stesse degli aminoacidi e degli elettroliti forniti normalmente dal cibo. Tuttavia, gli aminoacidi delle proteine contenuti nella dieta entrano prima nella vena porta e quindi nella circolazione sistemica, mentre l'infusione aminoacidica endovenosa raggiunge la circolazione sistemica direttamente.

Glucosio

Le proprietà farmacocinetiche del glucosio infuso sono essenzialmente le stesse di quelle del glucosio fornito con il cibo ordinariamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi preclinici relativi alla sicurezza con PeriSmofven. Tuttavia, i dati preclinici di Smoflipid nonché degli aminoacidi e delle soluzioni di glucosio a diverse concentrazioni e di sodio glicerofosfato rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Nessun effetto teratogeno od altre lesioni embriotossiche si sono osservati nei conigli trattati con soluzioni di aminoacidi e non si attendono risultati diversi da emulsioni di lipidi e sodio glicerofosfato quando assunti alla dose raccomandata come terapia sostitutiva. Prodotti alimentari (soluzioni di aminoacidi, emulsioni di lipidi e sodio glicerofosfato) utilizzati nella terapia di sostituzione a livello fisiologico non sembrano essere embriotossici, teratogeni o influenzare le prestazioni riproduttive o la fertilità.

In un test su cavie (test di massimizzazione) l'emulsione di olio di pesce ha dimostrato di dare sensibilizzazione cutanea moderata. Un test sistemico di antigenicità non ha dato alcuna indicazione di potenziali reazioni di tipo anafilattico da parte dell'olio di pesce.

In uno studio di tollerabilità locale su conigli con Smoflipid è stata osservata una lieve, transitoria infiammazione dopo somministrazione intra-arteriosa, paravenosa o sottocutanea. Dopo somministrazione intramuscolare sono state osservate in alcuni animali una moderata infiammazione transitoria e necrosi dei tessuti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo

Fosfolipidi purificati di uovo

all-rac- α -tocoferolo

Idrossido di sodio (regolatore del pH)

Oleato di sodio
Acido acetico glaciale (regolatore del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

PeriSmofven può essere miscelato solo con altri medicinali per i quali è stata documentata la compatibilità.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale confezionato per la vendita
2 anni

Validità dopo la miscelazione

La stabilità chimico-fisica della miscelazione dei tre compartimenti è stata dimostrata per 36 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il prodotto miscelato non è usato immediatamente, i tempi di stoccaggio e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non può essere più di 24 ore a 2-8°C.

Validità dopo la miscelazione con additivi

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'uso nel periodo di stoccaggio e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non deve essere somministrato dopo 24 ore dalla preparazione e conservato a 2-8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Validità dopo la miscelazione: Vedere il paragrafo 6.3.

Validità dopo la miscelazione con additivi: Vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e caratteristiche 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. Un assorbitore per l'ossigeno è collocato tra la sacca interna e la sovrasacca. La sacca interna è costituita da un film polimerico multistrato, in alternativa, Excel o Biofine. Il film di Excel interno si compone di tre strati. Lo strato interno è costituito da poli (propilene/etilene) copolimero e da un elastomero termoplastico (SEBS) a base di stirene/etilene/butilene/stirene. Lo strato intermedio è costituito da SEBS e lo strato esterno è costituito da un copoliestere-etero. La porta per l'infusione è protetta da un tappo di poliolefine. La porta di addizione è dotata di un tappo sintetico di poliisoprene (senza lattice).

Il comparto interno di film Biofine è costituito da poli (propilene-co-etilene), di uno strato di gomma sintetica poli [stirene-blocco-(butilene-co-etilene)] (SEBS) e di uno strato di gomma sintetica poli (stirene-blocco-isoprene) (SIS). Le porte di infusione e addizione sono costituite da polipropilene e gomma sintetica poli [stirene-blocco-(butilene-co-etilene)] (SEBS) dotato di tappi di poliisoprene sintetico (senza lattice). La porta cieca, che viene utilizzata solo durante la produzione, è fatta di polipropilene, dotato di un tappo sintetico di poliisoprene (senza lattice).

Confezioni:

1 x 1206 ml (Excel e Biofine), 4 x 1206 ml (Excel e Biofine)
1x1448 ml (Excel e Biofine), 4x1448 ml (Excel e Biofine)
1 x1904 ml (Excel e Biofine), 3 x 1904 ml (Excel), 4 x 1904 ml (Biofine),

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso

Non utilizzare se il contenitore è danneggiato. Usare solo se le soluzioni di amminoacidi e glucosio sono chiare e incolori o leggermente gialle e se l'emulsione lipidica è bianca e omogenea. Il contenuto delle tre sezioni separate deve essere mescolato prima dell'uso e prima di aggiungere qualsiasi additivo attraverso la porta di addizione.

Dopo la separazione dei setti apribili la sacca deve essere capovolta più volte per assicurarsi una miscelazione omogenea in modo da non osservare nessuna separazione di fase.

Compatibilità

Solo soluzioni medicinali o nutrizionali per le quali esiste una documentata compatibilità possono essere aggiunte a PeriSmofven. Compatibilità per differenti additivi e tempi di conservazione delle diverse miscele saranno fornite su richiesta.

Le aggiunte devono essere effettuate in condizione di asepsi.

Per un solo utilizzo. La soluzione restante dopo l'infusione deve essere smaltita in conformità ai requisiti di legge locali.

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

041473012 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA EXCEL MULTICOMPARTIMENTATA DA 1206 ML

041473024 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATA DA 1206 ML

041473036 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 4 SACCHE EXCEL MULTICOMPARTIMENTATE DA 1206 ML

041473048 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 4 SACCHE BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATE DA 1206 ML

041473051 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA EXCEL MULTICOMPARTIMENTATA DA 1904 ML

041473063 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATA DA 1904 ML

041473075 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 3 SACCHE EXCEL MULTICOMPARTIMENTATE DA 1904 ML

041473087 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 4 SACCHE BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATE DA 1904 ML

041473099 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA EXCEL MULTICOMPARTIMENTATA DA 1448 ML

041473125 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATA DA 1448 ML

041473101 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 4 SACCHE EXCEL

MULTICOMPARTIMENTATE DA 1448 ML

041473113 - "EMULSIONE PER INFUSIONE" 4 SACCHE BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATE

DA 1448 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

4 Giugno 2012 / 8 marzo 2016

10.DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PeriSmofven 750 mOsm/l, emulsione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione consiste di una sacca divisa in tre compartimenti. Ogni sacca contiene i seguenti volumi parziali a seconda delle quattro confezioni.

	850 ml ¹	1400 ml	1950 ml	2500 ml ¹	Per 1000 ml
Soluzione di Aminoacidi al 10% con elettroliti	213 ml	350 ml	488 ml	625 ml	250 ml
Glucosio 11,8%	489 ml	805 ml	1121 ml	1438 ml	575 ml
Emulsione lipidica al 20%	149 ml	245 ml	341 ml	438 ml	175 ml

Questo corrisponde alla seguente composizione totale:

Principio attivo	850 ml	1400 ml	1950 ml	2500 ml	Per 1000 ml
Alanina	3,0 g	4,9 g	6,8 g	8,8 g	3,5 g
Arginina	2,6 g	4,2 g	5,9 g	7,5 g	3,0 g
Glicina	2,3 g	3,9 g	5,4 g	6,9 g	2,8 g
Istidina	0,64 g	1,1 g	1,5 g	1,9 g	0,75 g
Isoleucina	1,1 g	1,8 g	2,4 g	3,1 g	1,3 g
Leucina	1,6 g	2,6 g	3,6 g	4,6 g	1,9 g
Lisina (come acetato)	1,4 g	2,3 g	3,2 g	4,1 g	1,7 g
Metionina	0,92 g	1,5 g	2,1 g	2,7 g	1,1 g
Fenilalanina	1,1 g	1,8 g	2,5 g	3,2 g	1,3 g
Prolina	2,4 g	3,9 g	5,5 g	7,0 g	2,8 g
Serina	1,4 g	2,3 g	3,2 g	4,1 g	1,6 g
Taurina	0,21 g	0,35 g	0,49 g	0,63 g	0,25 g
Treonina	0,94 g	1,5 g	2,1 g	2,8 g	1,1 g
Triptofano	0,43 g	0,70 g	0,98 g	1,3 g	0,50 g
Tirosina	0,085 g	0,14 g	0,20 g	0,25 g	0,10 g
Valina	1,3 g	2,2 g	3,0 g	3,9 g	1,6 g
Calcio cloruro diidrato <i>corrispondente a</i> Calcio cloruro	0,12 g	0,20 g	0,27 g	0,35 g	0,14 g
Sodio glicerofosfato (idrato) <i>corrispondente a</i> Sodio glicerofosfato	0,89 g	1,5 g	2,0 g	2,6 g	1,0 g
Magnesio solfato eptaidrato <i>corrispondente a</i> Magnesio solfato	0,26 g	0,42 g	0,59 g	0,75 g	0,30 g
Potassio cloruro	0,95 g	1,6 g	2,2 g	2,8 g	1,1 g
Sodi acetato triidrato <i>corrispondente a</i> Sodi acetato	0,72 g	1,2 g	1,7 g	2,1 g	0,85 g
Zinco solfato eptaidrato <i>corrispondente a</i> Zinco solfato	0,0027 g	0,0045 g	0,0063 g	0,0081 g	0,0032 g

Glucosio monoidrato <i>corrispondente a</i> Glucosio	58 g	95 g	130 g	170 g	68 g
Olio di semi di soia, raffinato	8,9 g	15 g	20 g	26 g	11 g
Trigliceridi a media catena	8,9 g	15 g	20 g	26 g	11 g
Olio di oliva, raffinato	7,5 g	12 g	17 g	22 g	8,8 g
Olio di pesce, ricco in acidi omega-3	4,5 g	7,4 g	10 g	13 g	5,3 g

Corrispondenti a:

	850 ml	1400 ml	1950 ml	2500 ml	Per 1000 ml
• Aminoacidi	21,3 g	35,0 g	48,8 g	62,6 g	25,0 g
• Azoto	3,41 g	5,60 g	7,81 g	10,0 g	4,00 g
• Electroliti					
- sodio	17 mmol	28 mmol	39 mmol	50 mmol	20 mmol
- potassio	13 mmol	21 mmol	29 mmol	38 mmol	15 mmol
- magnesio	2,1 mmol	3,5 mmol	4,9 mmol	6,3 mmol	2,5 mmol
- calcio	1,1 mmol	1,8 mmol	2,5 mmol	3,1 mmol	1,3 mmol
- fosfato ¹	6,4 mmol	10 mmol	15 mmol	19 mmol	7,5 mmol
- zinco	0,017 mmol	0,028 mmol	0,039 mmol	0,050 mmol	0,020 mmol
- solfato	2,2 mmol	3,5 mmol	4,9 mmol	6,3 mmol	2,5 mmol
- cloruro	15 mmol	25 mmol	34 mmol	44 mmol	18 mmol
- acetato	44 mmol	73 mmol	100 mmol	130 mmol	52 mmol
• Carboidrati					
- Glucosio (anidro)	57,8 g	95,1 g	132 g	170 g	68,0 g
• Lipidi	29,8 g	49,0 g	68,2 g	87,6 g	35,0 g
• Contenuto in energia					
- totale (approssimativo.)	600 kcal/ 2,5 MJ	1000 kcal/ 4,2 MJ	1400 kcal/ 5,9 MJ	1800 kcal/ 7,5 MJ	723 kcal/ 3,03 MJ
- non proteico (approssimativo.)	530 kcal/ 2,22 MJ	872 kcal/ 3,65 MJ	1215 kcal/ 5,08 MJ	1559 kcal/ 6,52 MJ	623 kcal/ 2,61 MJ

¹ Complessivo, dovuto all'emulsione lipidica e alla soluzione aminoacidica.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione.

Le soluzioni di glucosio e di aminoacidi sono chiare e incolori leggermente tendenti al giallo e prive di particelle. L'emulsione lipidica è bianca ed omogenea.

- Osmolalità approssimativamente 870 mOsmol/kg
acqua
- Osmolarità approssimativamente 750 mOsmol/l
- pH (dopo miscelazione) approssimativamente 5,6

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nutrizione parenterale per adulti e bambini di età superiore o uguale a 2 anni quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'aspetto del prodotto dopo la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti è un'emulsione bianca.

La capacità del paziente di eliminare i lipidi e metabolizzare l'azoto e il glucosio, e il fabbisogno nutritivo devono disciplinare il dosaggio e la velocità di infusione, vedere il paragrafo 4.4.

La dose deve essere individualizzata in relazione alle condizioni cliniche del paziente, al peso corporeo (pc), alle richieste nutrizionali ed energetiche, regolando la dose in base all'assunzione orale/enterale in aggiunta.

Il fabbisogno di azoto per il mantenimento della massa proteica del corpo dipende dalla condizione del paziente (ad esempio, stato nutrizionale e grado di stress catabolico o anabolismo).

Adulti

Il fabbisogno è 0,10-0,15 g di azoto/kg di peso corporeo/giorno (0,6-0,9 g di aminoacidi/kg di peso corporeo/giorno) nel normale stato nutrizionale o in condizioni di lieve stress catabolico. Nei pazienti con moderato-elevato stress metabolico, con o senza malnutrizione, il fabbisogno sarà compreso tra 0,15-0,25 g di azoto/kg di peso corporeo/giorno (0,9 – 1,6 g di aminoacidi/kg di peso corporeo/giorno). In alcune condizioni particolari (ad esempio ustioni o marcato anabolismo) il fabbisogno di azoto può essere addirittura superiore.

Dosaggio

L'intervallo di dosaggio di 20 - 40 ml di PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione/kg di peso corporeo/giorno fornirà 0,08-0,16 g di azoto/kg di peso corporeo/giorno (che corrispondono a 0,5-1,0 g di aminoacidi/kg di peso corporeo/giorno) e 14-29 kcal/kg di peso corporeo/giorno del consumo totale di energia (12-25 kcal/kg di peso corporeo/giorno di energia non proteica). Questo risponde al fabbisogno della maggior parte dei pazienti. Nei pazienti obesi la dose deve essere basata sul peso ideale stimato.

Velocità d'infusione

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

La velocità di infusione non deve superare 3,7 ml/kg di peso corporeo/h (corrispondente a 0,25 g di glucosio, 0,09 g di aminoacidi e 0,13 g di lipidi/kg di peso corporeo/h). Il periodo di infusione raccomandato è 12-24 ore.

Dose giornaliera massima

La dose giornaliera massima varia con le condizioni cliniche del paziente e può anche cambiare da un giorno all'altro. La dose giornaliera massima raccomandata è di 40 ml/kg di peso corporeo/giorno.

La dose giornaliera massima raccomandata di 40 ml/kg di peso corporeo/giorno fornirà 0,16 g di azoto/kg di peso corporeo/giorno (che corrispondono a 1,0 g di aminoacidi/kg di peso corporeo/giorno), 2,7 g di glucosio/kg di peso corporeo/giorno, 1,4 g di lipidi/kg di peso

corporeo/giorno e un contenuto energetico totale di 29 kcal/kg di peso corporeo/giorno (corrispondenti a 25 kcal/kg di peso corporeo/giorno di energia non proteica).

Popolazione pediatrica

Bambini (2-11 anni)

Dosaggio:

La dose fino a 40 ml/kg di peso corporeo/giorno deve essere aggiustata regolarmente in base alle esigenze del paziente pediatrico che variano più dei pazienti adulti.

Velocità di infusione

La velocità massima di infusione raccomandata è 4,0 ml/kg di peso corporeo/ora (corrispondenti a 0,10 g di aminoacidi/kg/ora, 0,27 g di glucosio/kg/ora e 0,14 g di lipidi/kg/ora). Alla velocità di infusione massima raccomandata non usare un tempo di infusione superiore alle 10 ore, salvo casi eccezionali e con attento monitoraggio.

Il periodo di infusione raccomandato è 12-24 ore.

Dose giornaliera massima:

La dose giornaliera massima varia con le condizioni cliniche del paziente e può anche cambiare da giorno a giorno. La dose giornaliera massima raccomandata è 40 ml/kg di peso corporeo/giorno.

La dose giornaliera massima raccomandata di 40 ml/kg di peso corporeo/giorno fornirà 1 g di aminoacidi/kg di peso corporeo/giorno (corrispondenti a 0,16 g di azoto/kg di peso corporeo/giorno), 2,7 g di glucosio/kg di peso corporeo/giorno, 1,4 g di lipidi/kg di peso corporeo/giorno e un contenuto energetico totale di 29 kcal/kg di peso corporeo/giorno (corrispondenti a 25 kcal/kg di peso corporeo/giorno di energia non proteica).

Adolescenti (12-18 anni)

Negli adolescenti PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione può essere usato come negli adulti.

Modalità di somministrazione

Uso endovenoso, per infusione in una vena periferica o centrale.

PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione è disponibile in quattro diversi confezionamenti ed è destinato a pazienti con fabbisogno nutrizionale basale o moderatamente aumentato. Per fornire una nutrizione parenterale totale devono essere aggiunti a PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione secondo le necessità dei pazienti, oligoelementi, vitamine ed, eventualmente, elettroliti (tenendo conto degli elettroliti già presenti in PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione).

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alle proteine di pesce, di uova, di soia, di arachidi o ad uno qualsiasi dei principi attivi o degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave iperlipidemia
- Grave insufficienza epatica
- Gravi disturbi della coagulazione del sangue
- Errori congeniti del metabolismo degli amminoacidi
- Grave insufficienza renale, senza accesso ad emofiltrazione o dialisi
- Shock acuto

- Iperglicemia incontrollata
- Livelli sierici patologicamente elevati di uno qualsiasi degli elettroliti inclusi
- Controindicazioni generali alla terapia infusionale: edema polmonare acuto, iperidratazione, ed insufficienza cardiaca scompensata
- Sindrome emofagocitica
- Condizioni instabili (ad esempio gravi condizioni post-traumatiche, diabete mellito non compensato, infarto acuto del miocardio, ictus, embolia, acidosi metabolica, grave sepsi, disidratazione ipotonica e coma iperosmolare)
- Neonati e bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

La capacità di eliminare lipidi è individuale e deve pertanto essere monitorata secondo la prassi medica. Questo monitoraggio, generalmente è fatto controllando i livelli dei trigliceridi. La concentrazione di trigliceridi nel siero non deve superare le 4 mmol/l durante l'infusione. Un sovradosaggio può portare ad una sindrome da sovraccarico di grassi, vedere il paragrafo 4.8.

PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione deve essere somministrato con cautela in condizioni di alterato metabolismo lipidico, che possono verificarsi in pazienti con insufficienza renale, diabete mellito, pancreatite, alterata funzionalità epatica, ipotiroidismo e sepsi.

Questo medicinale contiene olio di semi di soia, olio di pesce e fosfolipidi derivati da uova, che possono raramente causare reazioni allergiche. Reazioni allergiche crociate sono state osservate tra soia e arachidi.

Per evitare rischi connessi con una velocità di infusione troppo rapida, si raccomanda una continua e ben controllata infusione, se possibile, utilizzando una pompa volumetrica.

Squilibri degli elettroliti e dei fluidi (ad esempio livelli sierici di elettroliti anormalmente alti o bassi) devono essere corretti prima di iniziare l'infusione.

PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione deve essere somministrato con cautela a pazienti con tendenza alla ritenzione elettrolitica. È richiesto un monitoraggio clinico speciale all'inizio di ogni infusione endovenosa. Se si verifica qualche sintomo anomalo, l'infusione deve essere interrotta.

Dal momento che un aumento del rischio di infezione è associato con l'uso di una qualsiasi vena periferica, devono essere prese precauzioni per una rigorosa asepsi allo scopo di evitare qualsiasi contaminazione durante la manipolazione e l'inserimento del catetere.

Devono essere controllati i livelli sierici di glucosio, gli elettroliti e l'osmolarità così come l'equilibrio dei fluidi, lo stato acido-base e gli enzimi epatici.

Devono essere monitorati la crisi ematica e la coagulazione quando l'infusione di lipidi, è somministrata per un periodo più lungo.

Nei pazienti con insufficienza renale, l'assunzione di fosfato e potassio deve essere attentamente controllata per evitare iperfosfatemia e l'iperkaliemia.

La quantità dei singoli elettroliti e degli oligoelementi da aggiungere è regolata in base alle condizioni cliniche del paziente e al frequente monitoraggio soprattutto dei livelli sierici degli elettroliti.

La nutrizione parenterale deve essere somministrata con cautela in caso di acidosi lattica, insufficiente ossigenazione cellulare ed un aumento dell'osmolarità del siero.

Ogni segno o sintomo di reazione anafilattica (come febbre, brividi, rash o dispnea) deve comportare l'immediata interruzione della infusione.

Il contenuto in lipidi di PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione può interferire con taluni test di laboratorio (ad esempio bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina) se il campione di sangue è stato prelevato prima che i lipidi somministrati siano stati eliminati in maniera adeguata dal flusso sanguigno. I lipidi non si ritrovano nel flusso ematico dopo un intervallo di 5 - 6 ore senza infusione di lipidi, nella maggior parte dei pazienti.

L'infusione endovenosa di aminoacidi è accompagnata da un aumento della escrezione urinaria di oligoelementi, in particolare di rame e zinco. Ciò deve essere preso in considerazione nel calcolo del dosaggio di oligoelementi, in particolare durante i trattamenti nutrizionali endovenosi a lungo termine. Si deve tenere conto della quantità di zinco somministrata assieme a PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione.

In pazienti malnutriti, l'inizio della nutrizione parenterale può accelerare il cambio della fluidità ematica con conseguente edema polmonare ed insufficienza cardiaca congestizia, nonché una diminuzione della concentrazione sierica di potassio, fosforo, magnesio e vitamine idrosolubili. Questi cambiamenti possono verificarsi entro 24-48 ore, quindi si raccomanda molta attenzione e un avvio lento della infusione nutrizionale parenterale in questo gruppo di pazienti, con un attento monitoraggio e opportuni adattamenti dei fluidi, elettroliti, minerali e vitamine.

PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione non deve essere somministrato contemporaneamente con il sangue nello stesso set di infusione a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

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

La tromboflebite si può manifestare se l'infusione viene eseguita nelle vene periferiche. Il sito d'inserzione del catetere deve essere valutato ogni giorno per segni locali di tromboflebite.

PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione è una preparazione con una composizione complessa. Si consiglia quindi vivamente di non aggiungere altre soluzioni se la compatibilità non è provata (vedere il paragrafo 6.2).

Popolazione pediatrica

A causa della composizione della soluzione di aminoacidi in PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione, il prodotto non è adatto per l'uso in neonati o bambini al di sotto dei 2 anni di età. Non vi è esperienza clinica dell'uso di PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione nei bambini (da 2 a 16/18 anni di età).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcuni medicinali, come l'insulina, possono interferire con il sistema della lipasi corporea. Questo tipo di interazione sembra essere, tuttavia, di rilevanza clinica limitata.

L'eparina somministrata a dosi cliniche provoca un transitorio rilascio di lipoproteina lipasi in circolo. Questo può comportare inizialmente un aumento della lipolisi plasmatica seguita da una diminuzione transitoria di clearance dei trigliceridi.

L'olio di semi di soia ha un contenuto naturale di vitamina K₁. Tuttavia, la concentrazione in PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione è così bassa che non si prevede che possa influenzare in maniera significativa il processo di coagulazione nei pazienti trattati con derivati della cumarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati riguardanti l'esposizione a PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione in gravidanza. Non ci sono sufficienti studi disponibili sulla tossicità riproduttiva negli animali (vedere sezione 5.3).

La nutrizione parenterale può diventare necessaria durante la gravidanza. PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione deve essere somministrato a donne in gravidanza soltanto dopo un'attenta valutazione.

Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'esposizione a PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione durante l'allattamento. I componenti ed i metaboliti della nutrizione parenterale come PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione sono escreti nel latte materno. La nutrizione parenterale può diventare necessaria durante l'allattamento. PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione deve essere somministrato alle donne durante l'allattamento soltanto dopo un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

	<i>Comune</i> <i>1/100 a <1/10</i>	<i>Non comune</i> <i>1/1000 a <1/100</i>	<i>Raro</i> <i>1/10000 a <1/1000</i>
- <i>Patologie cardiache</i>	8.		Tachicardia
- <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			Dispnea
- <i>Patologie gastrointestinali</i>		Mancanza d'appetito, nausea, vomito	
- <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	9.	Elevati livelli plasmatici di enzimi epatici	
- <i>Alterazioni vascolari</i>	10.		Ipotensione, ipertensione
- <i>Disturbi generali e condizioni relative al sito di somministrazione</i>	Lieve aumento della temperatura corporea. Entro pochi giorni possono manifestarsi irritazione nella vena, flebite o tromboflebite	Brividi, capogiri, mal di testa	Reazioni di ipersensibilità (es. reazioni anafilattiche o anafilattoidi, rash cutanei, orticaria, rossore, mal di testa), sensazioni di caldo o freddo, pallore, cianosi, dolore al collo, schiena, ossa, torace e dolore a livello lombare.

Se questi effetti si verificano l'infusione di PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione deve essere interrotta o, se necessario, proseguita con una riduzione del dosaggio.

Sindrome da sovraccarico di grassi

Una ridotta capacità di eliminare i trigliceridi può portare alla "sindrome da sovraccarico di grassi", che può essere causata da sovradosaggio. Possibili segni di sovraccarico metabolico devono essere considerati. La causa può essere genetica (diverso metabolismo individuale) o il metabolismo dei lipidi può essere alterato da malattie in corso o pregresse. Questa sindrome può anche apparire durante una grave ipertrigliceridemia, anche alla velocità di infusione raccomandata, ed in associazione con un improvviso cambiamento della condizione clinica del paziente, come il deterioramento della funzionalità renale o un'infezione. La sindrome da sovraccarico di lipidi, è caratterizzata da iperlipemia, febbre, infiltrazione lipidica, epatomegalia, con o senza ittero, splenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, emolisi e reticulocitosi, test di funzionalità epatica alterati e coma. I sintomi sono generalmente reversibili se l'infusione dell'emulsione lipidica è interrotta.

Eccesso di infusione di aminoacidi

Come con altre soluzioni di aminoacidi, il contenuto di aminoacidi in PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione può causare effetti indesiderati quando viene superata la velocità di infusione raccomandata. Questi effetti sono nausea, vomito, brividi e sudorazione. L'infusione di aminoacidi può anche causare un aumento della temperatura corporea. Con una ridotta funzionalità renale può manifestarsi un aumento dei livelli di metaboliti contenenti azoto (ad esempio, della creatinina, urea).

Eccesso di infusione di glucosio

Se la capacità del paziente di metabolizzare il glucosio viene superata, 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

Se si verificano i sintomi per sovradosaggio di lipidi o aminoacidi, l'infusione deve essere rallentata o interrotta. Non vi è alcun antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono essere misure di supporto generali, con particolare attenzione ai sistemi respiratorio e cardiovascolare. Uno stretto monitoraggio biochimico può essere essenziale e devono essere trattate adeguatamente le specifiche anomalie cliniche.

Se si verifica iperglicemia, questa deve essere trattata in relazione alla situazione clinica con opportuna somministrazione di insulina e/o adeguamento della velocità di infusione.

Inoltre, il sovradosaggio può causare un sovraccarico di liquidi, squilibri elettrolitici e iperosmolalità.

In alcuni rari casi più gravi possono essere considerate l'emodialisi, l'emofiltrazione o l'emodiafiltrazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale

ATC: B05BA10

Emulsione lipidica

L'emulsione lipidica di PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione è composta di Smoflipid e ha una dimensione delle particelle e proprietà biologiche simili a quelle dei chilomicroni endogeni. I componenti di Smoflipid, olio di semi di soia, trigliceridi a catena media, olio d'oliva e olio di pesce hanno, fatta eccezione per il loro contenuto energetico, proprietà farmacodinamiche specifiche.

L'olio di soia ha un alto contenuto di acidi grassi essenziali. L'acido grasso linoleico omega-6 è il più abbondante (circa 55-60%). L'acido alfa-linolenico, un acido grasso omega-3, costituisce circa l'8%. Questa parte di PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione fornisce la necessaria quantità di acidi grassi essenziali.

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

L'olio d'oliva principalmente fornisce energia sotto forma di acidi grassi mono-insaturi, che sono molto meno inclini a perossidazione rispetto ai corrispondenti acidi grassi poli-insaturi.

L'olio di pesce è caratterizzato da un alto contenuto di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA). Il DHA è un importante componente strutturale delle membrane cellulari, mentre l'EPA è un precursore degli eicosanoidi come prostaglandine, tromboxani e leucotrieni.

Sono stati condotti due studi fornendo nutrizione parenterale domiciliare in pazienti che necessitano di supporto nutrizionale a lungo termine. L'obiettivo primario in entrambi gli studi era quello di dimostrare la sicurezza. L'efficacia era l'obiettivo secondario in uno degli studi, che è stato condotto in pazienti pediatrici. Questo studio è stato stratificato per classi di età (1 mese - meno di 2 anni, e 2 - 11 anni rispettivamente). Entrambi gli studi hanno dimostrato che Smoflipid ha lo stesso profilo di sicurezza del farmaco di comparazione (Intralipid 20%). L'efficacia nello studio pediatrico è stata misurata in base all'aumento di peso, all'altezza, all'indice di massa corporea, alla pre-albumina, alla proteina che lega il retinolo e al profilo degli acidi grassi. Non sono state rilevate differenze tra i gruppi in alcun parametro eccetto nel profilo di acidi grassi dopo 4 settimane di trattamento. Il profilo degli acidi grassi nei pazienti trattati con Smoflipid ha rivelato un aumento di acidi grassi omega-3 nelle lipoproteine plasmatiche e nei fosfolipidi dei globuli rossi e riflette quindi la composizione dell'emulsione lipidica infusa.

Aminoacidi ed elettroliti

Gli aminoacidi, costituenti delle proteine normalmente presenti nel cibo, sono utilizzati per la sintesi delle proteine da parte dei tessuti e l'eventuale eccedenza viene convogliata ad una serie di vie metaboliche. Gli studi hanno mostrato un effetto termogenico dell'infusione di aminoacidi.

Glucosio

Il glucosio non dovrebbe avere effetti farmacodinamici oltre a contribuire a mantenere o ricostituire il normale stato nutrizionale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Emulsione lipidica

I singoli trigliceridi in Smoflipid hanno diverse velocità di eliminazione, ma come miscela, Smoflipid è eliminato più rapidamente rispetto ai trigliceridi a catena lunga (LCT). L'olio d'oliva presenta la velocità di eliminazione più lenta dei componenti (un po' più lenta di quella degli LCT) e i trigliceridi

a catena media (MCT) mostrano la più veloce. L'olio di pesce, in una miscela con LCT, ha la stessa velocità di eliminazione di LCT da solo.

Aminoacidi e elettroliti

Le principali proprietà farmacocinetiche dell'infusione di aminoacidi e degli elettroliti sono essenzialmente le stesse degli aminoacidi e degli elettroliti forniti normalmente dal cibo. Tuttavia, gli aminoacidi delle proteine contenuti nella dieta entrano prima nella vena porta e quindi nella circolazione sistemica, mentre l'infusione aminoacidica endovenosa raggiunge la circolazione sistemica direttamente.

Glucosio

Le proprietà farmacocinetiche del glucosio infuso sono essenzialmente le stesse di quelle del glucosio fornito con il cibo ordinariamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi preclinici relativi alla sicurezza con PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione. Tuttavia, i dati preclinici di Smoflipid nonché degli aminoacidi e delle soluzioni di glucosio a diverse concentrazioni e di sodio glicerofosfato rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Nessun effetto teratogeno od altre lesioni embriotossiche si sono osservati nei conigli trattati con soluzioni di aminoacidi e non si attendono risultati diversi da emulsioni di lipidi e sodio glicerofosfato quando assunti alla dose raccomandata come terapia sostitutiva. Prodotti alimentari (soluzioni di aminoacidi, emulsioni di lipidi e sodio glicerofosfato) utilizzati nella terapia di sostituzione a livello fisiologico non sembrano essere embriotossici, teratogeni o influenzare le prestazioni riproduttive o la fertilità.

In un test su cavie (test di massimizzazione) l'emulsione di olio di pesce ha dimostrato di dare sensibilizzazione cutanea moderata. Un test sistemico di antigenicità non ha dato alcuna indicazione di potenziali reazioni di tipo anafilattico da parte dell'olio di pesce.

L'infusione endovenosa di PeriSmofven (la via di somministrazione prevista), così come le iniezioni intraarteriose, intramuscolari, paravene e sottocutanee non hanno rivelato alcun cambiamento correlato alla sostanza farmacologica nei conigli. PeriSmofven è un prodotto con la stessa composizione qualitativa di PeriSmofven 750 mOsm/l.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo

Fosfolipidi purificati di uovo

all-rac- α -tocoferolo

Idrossido di sodio (regolatore del pH)

Oleato di sodio

Acido acetico glaciale (regolatore del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione può essere miscelato solo con altri medicinali per i quali è stata documentata la compatibilità, vedere il paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale confezionato per la vendita
2 anni

Validità dopo la miscelazione

La stabilità chimico-fisica della miscelazione dei tre compartimenti è stata dimostrata per 36 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il prodotto miscelato non è usato immediatamente, i tempi di stoccaggio e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non può essere più di 24 ore a 2-8°C.

Validità dopo la miscelazione con additivi

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, l'uso nel periodo di stoccaggio e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non deve essere somministrato dopo 24 ore dalla preparazione e conservato a 2-8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Validità dopo la miscelazione: Vedere il paragrafo 6.3.

Validità dopo la miscelazione con additivi: Vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e caratteristiche 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. Un assorbitore per l'ossigeno è collocato tra la sacca interna e la sovrasacca. La sacca interna è costituita da un film Biofine polimerico multistrato. Il comparto interno di film Biofine è costituito da poli (propilene-co-etilene), di uno strato di gomma sintetica poli [stirene-blocco-(butilene-co-etilene)] (SEBS) e di uno strato di gomma sintetica poli (stirene-blocco-isoprene) (SIS). Le porte di infusione e addizione sono costituite da polipropilene e gomma sintetica poli [stirene-blocco-(butilene-co-etilene)] (SEBS) dotato di tappi di poliisoprene sintetico (senza lattice). La porta cieca, che viene utilizzata solo durante la produzione, è fatta di polipropilene, dotato di un tappo sintetico di poliisoprene (senza lattice).

Confezioni:

1 x 850 ml, 5 x 850 ml

1x1400 ml, 4x1400 ml

1 x1950 ml, 4 x 1950 ml

1 x 2500 ml, 3 x 2500 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso

Non utilizzare se il contenitore è danneggiato. Usare solo se le soluzioni di amminoacidi e glucosio sono chiare e incolori o leggermente gialle e se l'emulsione lipidica è bianca e omogenea. Il contenuto delle tre sezioni separate deve essere mescolato prima dell'uso e prima di aggiungere qualsiasi additivo attraverso la porta di addizione.

Dopo la separazione dei setti apribili la sacca deve essere capovolta più volte per assicurarsi una miscelazione omogenea in modo da non osservare nessuna separazione di fase.

Compatibilità

Dati di compatibilità sono disponibili con i prodotti con le denominazioni Dipetiven, Addaven, Vitalipid N Adulti, Soluvit N (liofilizzato), Addiphos e Glycophos in quantità definite e generici di sodio o potassio in concentrazioni definite. Quando si effettuano aggiunte di sodio, potassio o fosfato, è necessario tenere conto delle quantità già presenti nella sacca per soddisfare le esigenze cliniche del paziente. I dati generati supportano le aggiunte alla sacca attivata secondo la tabella riassuntiva di seguito:

	Volume
PeriSmofven 750 mOsm/l emulsione per infusione	850 ml, 1400 ml, 1950 ml and 2500 ml
Additivi	
Dipeptiven	0 - 300 ml
Addaven	0 - 10 ml
Soluvit N (liofilizzato)	0 - 1 flaconcino
Vitalipid N Adult	0 - 10 ml
	Concentrazioni di elettroliti*
Sodio	≤ 150 mmol/l
Potassio	≤ 150 mmol/l
Fosfato (Addiphos o Glycophos)	≤ 15 mmol/l

* Comprese le quantità presenti nella sacca

Nota: questa tabella ha lo scopo di indicare la compatibilità. Non è una linea guida per il dosaggio.

Le aggiunte devono essere effettuate in condizione di asepsi.

Per un solo utilizzo. La soluzione restante dopo l'infusione deve essere smaltita in conformità ai requisiti di legge locali.

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

041473137 - "750 MOSM/L EMULSIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATA DA 850 ML
 041473149 - "750 MOSM/L EMULSIONE PER INFUSIONE" 5 SACCHE BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATE DA 850 ML
 041473152 - "750 MOSM/L EMULSIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATA DA 1400 ML
 041473164 - "750 MOSM/L EMULSIONE PER INFUSIONE" 4 SACCHE BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATE DA 1400 ML
 041473176 - "750 MOSM/L EMULSIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATA DA 1950 ML
 041473188 - "750 MOSM/L EMULSIONE PER INFUSIONE" 4 SACCHE BIOFINE MULTICOMPARTIMENTATE DA 1950 ML

041473190 - "750 MOSM/L EMULSIONE PER INFUSIONE" 1 SACCA BIOFINE
MULTICOMPARTIMENTATA DA 2500 ML

041473202 - "750 MOSM/L EMULSIONE PER INFUSIONE" 3 SACCHE BIOFINE
MULTICOMPARTIMENTATE DA 2500 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco