

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLIMEL  
PERIFERICO N4E emulsione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OLIMEL PERIFERICO N4E si presenta sotto forma di sacca a 3 compartimenti.

Ogni sacca contiene una soluzione di glucosio con calcio, una emulsione di lipidi e una soluzione di amminoacidi con altri elettroliti:

	Contenuto per sacca			
	1.000 mL	1.500 mL	2.000 mL	2.500 mL
Soluzione di glucosio 18,75 % (corrispondente a 18,75 g/100 mL)	400 mL	600 mL	800 mL	1.000 mL
Soluzione di amminoacidi 6,3 % (corrispondente a 6,3 g/100 mL)	400 mL	600 mL	800 mL	1.000 mL
Emulsione di lipidi 15 % (corrispondente a 15 g/100 mL)	200 mL	300 mL	400 mL	500 mL

Composizione dell'emulsione ricostituita dopo la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti:

Principi attivi	1.000 mL	1.500 mL	2.000 mL	2.500 mL
Olio di oliva purificato + olio di soia purificato <sup>a</sup>	30,00 g	45,00 g	60,00 g	75,00 g
Alanina	3,66 g	5,50 g	7,33 g	9,16 g
Arginina	2,48 g	3,72 g	4,96 g	6,20 g
Acido aspartico	0,73 g	1,10 g	1,46 g	1,83 g
Acido glutammico	1,26 g	1,90 g	2,53 g	3,16 g
Glicina	1,76 g	2,63 g	3,51 g	4,39 g
Istidina	1,51 g	2,26 g	3,02 g	3,77 g
Isoleucina	1,26 g	1,90 g	2,53 g	3,16 g
Leucina	1,76 g	2,63 g	3,51 g	4,39 g
Lisina	1,99 g	2,99 g	3,98 g	4,98 g
(equivalente a lisina acetato)	(2,81g)	(4,21 g)	(5,62 g)	(7,02 g)
Metionina	1,26 g	1,90 g	2,53 g	3,16 g
Fenilalanina	1,76 g	2,63 g	3,51 g	4,39 g
Prolina	1,51 g	2,26 g	3,02 g	3,77 g
Serina	1,00 g	1,50 g	2,00 g	2,50 g

Treonina	1,26 g	1,90 g	2,53 g	3,16 g
Triptofano	0,42 g	0,64 g	0,85 g	1,06 g
Tirosina	0,06 g	0,10 g	0,13 g	0,16 g
Valina	1,62 g	2,43 g	3,24 g	4,05 g
Sodio acetato, triidrato	1,16 g	1,73 g	2,31 g	2,89 g
Sodio glicerofosfato, idrato	1,91 g	2,87 g	3,82 g	4,78 g
Potassio cloruro	1,19 g	1,79 g	2,38 g	2,98 g
Magnesio cloruro, esaidrato	0,45 g	0,67 g	0,90 g	1,12 g
Calcio cloruro, biidrato	0,30 g	0,44 g	0,59 g	0,74 g
Glucosio anidro	75,00 g			
(equivalente a glucosio monoidrato)	(82,50 g)	112,50 g (123,75 g)	150,00 g (165,00 g)	187,50 g (206,50 g)

<sup>a</sup> Una miscela di olio di oliva purificato (circa 80%) e olio di soia purificato (circa 20%) corrispondente a un rapporto acidi grassi essenziali / acidi grassi totali del 20%.

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

Apporto nutritivo della emulsione ricostituita per ciascun formato della sacca:

	<b>1.000 mL</b>	<b>1.500 mL</b>	<b>2.000 mL</b>	<b>2.500 mL</b>
Lipidi	30 g	45 g	60 g	75 g
Amminoacidi	25,3 g	38,0 g	50,6 g	63,3 g
Azoto	4,0 g	6,0 g	8,0 g	10,0 g
Glucosio	75,0 g	112,5 g	150,0 g	187,5 g
<b>Energia:</b>				
Calorie totali circa.	700 kcal	1.050 kcal	1.400 kcal	1.750 kcal
Calorie non proteiche.	600 kcal	900 kcal	1.200 kcal	1.500 kcal
Calorie glucosio	300 kcal	450 kcal	600 kcal	750 kcal
Calorie lipidiche. <sup>(a)</sup>	300 kcal	450 kcal	600 kcal	750 kcal
Rapporto calorie non proteiche/azoto	150 kcal/g	150 kcal/g	150 kcal/g	150 kcal/g
Rapporto calorie glucosio/lipidiche	50/50	50/50	50/50	50/50
Calorie lipidiche/totali	43%	43%	43%	43%
<b>Elettroliti:</b>				
Sodio	21 mmol	31,5 mmol	42,0 mmol	52,5 mmol
Potassio	16,0 mmol	24,0 mmol	32,0 mmol	40,0 mmol
Magnesio	2,2 mmol	3,3 mmol	4,4 mmol	5,5 mmol
Calcio	2,0 mmol	3,0 mmol	4,0 mmol	5,0 mmol
Fosfato <sup>(b)</sup>	8,5 mmol	12,7 mmol	17,0 mmol	21,2 mmol
Acetato	27 mmol	41 mmol	55 mmol	69 mmol
Cloruro	24 mmol	37 mmol	49 mmol	61 mmol

pH.	6.4	6.4	6.4	6.4
Osmolarità.	760 mosm/L	760 mosm/L	760 mosm/L	760 mosm/L

<sup>a</sup> Include calorie da fosfatidi purificati di uovo

<sup>b</sup> Include fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Dopo la ricostituzione:  
Emulsione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione:

- Le soluzioni di amminoacidi e di glucosio sono limpide, chiare incolori o leggermente gialle.
- L'emulsione di lipidi è omogenea con aspetto lattiginoso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

OLIMEL PERIFERICO N4E è indicato per la nutrizione parenterale per adulti e bambini di età superiore a 2 anni, quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

OLIMEL PERIFERICO N4E non è raccomandato nei bambini al di sotto di 2 anni a causa della composizione e del volume non adeguati (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Non superare la dose massima giornaliera riportata di seguito. A causa della composizione statica della sacca a compartimenti multipli, può non essere possibile riuscire a soddisfare simultaneamente tutti i fabbisogni nutritivi del paziente. Possono verificarsi situazioni cliniche in cui i pazienti richiedano quantità di elementi nutritivi variabili rispetto alla composizione della sacca statica. In tale situazione, qualunque aggiustamento del volume (dose) deve prendere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri elementi nutritivi di OLIMEL PERIFERICO N4E. Ad esempio, i pazienti pediatrici possono avere un fabbisogno superiore a 0,2 mmol/kg/giorno di fosfato. In queste circostanze, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione l'aggiustamento del volume (dose) di OLIMEL PERIFERICO N4E al fine di soddisfare tale fabbisogno aumentato.

##### Negli adulti:

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL PERIFERICO N4E del paziente, oltre che dall'energia o dalle proteine

ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

I requisiti medi giornalieri sono:

- 0,16-0,35 g azoto/kg peso corporeo (1-2 g di amminoacidi/kg), secondo lo stato nutrizionale del paziente e il grado di stress catabolico,
- 20-40 kcal/kg,
- 20-40 mL fluidi /kg o 1-1,5 mL per kcal spese.

Per OLIMEL PERIFERICO N4E, la dose quotidiana massima è definita dall'apporto di liquidi, 40 mL/kg, corrispondenti a 1 g/kg amminoacidi, 3 g/kg glucosio, 1,2 g/kg lipidi, 0,8 mmol/kg sodio e 0,6 mmol/kg di potassio. Per un paziente di 70 kg, questo sarebbe equivalente a 2800 mL OLIMEL PERIFERICO N4E al giorno, che si traduce in un apporto di 71 g amminoacidi, 210 g glucosio e 84 g lipidi, (ovvero 1680 kcal non proteiche e 1960 kcal totali).

Normalmente, la velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora quindi deve essere regolata per tener conto della dose da somministrare, i volumi da assumere quotidianamente e la durata dell'infusione.

Per OLIMEL PERIFERICO N4E, la velocità d'infusione massima è 3,2 mL/kg/ora, corrispondenti a 0,08 g/kg/ora per amminoacidi, 0,24 g/kg/ora per glucosio e 0,10 g/kg/ora per lipidi.

Nei bambini di età superiore a 2 anni

Non esistono studi eseguiti sulla popolazione pediatrica.

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL PERIFERICO N4E del paziente, oltre che da energia o proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto, i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

Inoltre, le esigenze quotidiane di fluidi, azoto ed energia si riducono continuamente con l'età.

Sono stati presi in considerazione 2 gruppi, età tra 2 e 11 anni, ed età tra 12 e 18 anni.

Per Olimel PERIFERICO N4E i fattori limitanti per i sopra citati gruppi pediatrici sono la concentrazione dei fosfati per la dose giornaliera (0.2 mmol/kg/die)<sup>a</sup> e la concentrazione dei lipidi per la velocità oraria, risultanti nei seguenti apporti:

	Da 2 a 11 anni		Da 12 a 18 anni	
	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL PERIFERICO N4E Vol Massimo	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL PERIFERICO N4E Vol Massimo
<b>Costituenti</b>				
<b>Dose massima giornaliera</b>				

Fluidi (mL/kg/d)	60 - 120	24	50 - 80	24
Amino acidi (g/kg/d)	1 - 2 (fino a 3)	0,6	1 - 2	0,6
Glucosio (g/kg/d)	12 - 14 (fino a 18)	1,8	3 - 10 (fino a 14)	1,8
Lipidi (g/kg/d)	0,5 - 3	0,7	0,5 - 2 (fino a 3)	0,7
Energia totale (kcal/kg/d)	60 - 90	16	30 - 75	16
<b>Massima velocità all'ora</b>				
OLIMEL PERIFERICO N4E (mL/kg/h)		4,3		4,3
Amino acidi(g/kg/h)	0,20	0,11	0,12	0,11
Glucosio (g/kg/h)	1,2	0,32	1,2	0,32
Lipidi (g/kg/h)	0,13	0,13	0,13	0,13

a: Valori raccomandati dalla Linee Guida 2005 ESPGHAN/ ESPEN

Normalmente, la velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora e poi deve essere regolata prendendo in considerazione la dose da somministrare, l'apporto di volume giornaliero e la durata dell'infusione.

In generale, nei bambini piccoli si raccomanda di iniziare l'infusione con una dose giornaliera bassa, e di aumentarla gradualmente fino al dosaggio massimo (vedere sopra).

#### Modo e durata di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda di usare il contenuto immediatamente dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Dopo la ricostituzione, la miscela è omogenea e ha un aspetto lattiginoso.

Per istruzioni sulla preparazione e la manipolazione dell'emulsione per infusione, vedere il paragrafo 6.6.

Per la sua bassa osmolarità, OLIMEL PERIFERICO N4E può essere somministrato tramite vena periferica o centrale.

La durata d'infusione raccomandata per una sacca per nutrizione parenterale è compresa tra 12 e 24 ore.

Il trattamento con nutrizione parenterale può proseguire per tutto il tempo richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

### **4.3. Controindicazioni**

L'uso di OLIMEL PERIFERICO N4E è controindicato nelle seguenti situazioni:

- In neonati prematuri, infanti e bambini di età inferiore ai 2 anni

- Ipersensibilità alle proteine delle uova, dei semi di soia, dell'arachide o prodotti a base di mais/mais (vedere paragrafo 4.4) oppure a uno dei principi attivi o eccipienti, elencati nel paragrafo 6.1
- Anomalie congenite del metabolismo degli amminoacidi
- Grave iperlipidemia o disturbi gravi del metabolismo dei lipidi caratterizzati da ipertrigliceridemia
- Grave iperglicemia
- Concentrazioni plasmatiche patologicamente elevate di sodio, potassio, magnesio, calcio e/o fosforo

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

La somministrazione eccessivamente rapida di soluzioni di alimentazione parenterale totale può provocare conseguenze gravi o fatali.

L'infusione deve essere interrotta immediatamente in caso di sviluppo di segni o sintomi di reazione allergica (ad esempio sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, rash cutanei o dispnea). Questo medicinale contiene olio di semi di soia e fosfatidi dell'uovo. Le proteine dei semi di soia e dell'uovo possono causare reazioni di ipersensibilità. Sono state osservate reazioni allergiche crociate tra le proteine dei semi di soia e dell'arachide. OLIMEL PERIFERICO N4E contiene glucosio derivato dal mais che può causare reazioni di ipersensibilità in pazienti con allergia al mais o prodotti derivanti dal mais (vedere paragrafo 4.3)

Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, neanche attraverso diverse linee di infusione o diverse sedi di infusione. Il ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza uno dopo l'altro se si utilizzano linee di infusione in diverse sedi o se le linee di infusione vengono sostituite o accuratamente lavate con soluzione fisiologica tra un'infusione e l'altra per evitare la formazione di precipitati. Nei pazienti che richiedono un'infusione continua con soluzioni per nutrizione parenterale totale contenenti calcio, gli operatori sanitari possono voler prendere in considerazione l'uso di trattamenti antibatterici alternativi che non comportano un rischio simile di formazione di precipitati. Se l'uso di ceftriaxone è considerato necessario in pazienti che richiedono la nutrizione continua, le soluzioni per nutrizione parenterale totale e ceftriaxone possono essere somministrate simultaneamente, sebbene attraverso diverse linee di infusione in sedi diverse. In alternativa, l'infusione della soluzione per nutrizione parenterale totale può essere interrotta durante il periodo di infusione di ceftriaxone, considerando l'avvertimento di lavare le linee di infusione tra una soluzione e l'altra (vedere paragrafi 4.5 e 6.2)

Precipitati vascolari polmonari che causano embolia vascolare polmonare e distress respiratorio sono stati segnalati in pazienti che ricevevano la nutrizione parenterale. In alcuni casi, si sono verificati esiti infausti. L'aggiunta eccessiva di calcio e fosfati aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio (vedere paragrafo 6.2).

Non aggiungere altri medicinali o sostanze a qualsiasi componente della sacca o all'emulsione ricostituita, prima di avere verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione di lipidi). La formazione di precipitati o la destabilizzazione dell'emulsione di lipidi può provocare occlusione vascolare (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

Prima di iniziare l'infusione si devono correggere alterazioni gravi dell'equilibrio di acqua ed elettroliti, gravi stati di sovraccarico di fluidi e disturbi gravi del metabolismo.

Quando si avvia un'infusione per via endovenosa è richiesto uno specifico monitoraggio clinico.

L'infezione dell'accesso vascolare e la sepsi sono complicazioni che si possono verificare in pazienti che ricevono la nutrizione parenterale, soprattutto in caso di scarsa manutenzione di cateteri, degli effetti immunosoppressivi della malattia o dei farmaci. L'attento monitoraggio dei segni, dei sintomi e dei risultati dei test di laboratorio in caso di febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche con il dispositivo di accesso e iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni. I pazienti che richiedono la nutrizione parenterale sono spesso predisposti a complicazioni infettive a causa della malnutrizione e/o dello stato della malattia sottostante. L'occorrenza di complicazioni settiche può essere ridotta con una maggior attenzione per le tecniche asettiche nel posizionamento e mantenimento del catetere e nella preparazione della formulazione nutrizionale.

Nel corso del trattamento, monitorare il bilanciamento di acqua ed elettroliti, l'osmolarità sierica, i trigliceridi sierici, il bilanciamento acido/base, la glicemia, la funzionalità epatica e renale, la coagulazione e la conta ematica incluse le piastrine.

Con prodotti simili sono stati riportati elevati livelli di enzimi epatici e colestasi. Se si sospetta una insufficienza epatica controllare l'ammoniaca sierica.

Si possono manifestare complicazioni metaboliche se l'apporto nutriente non è adatto alle necessità del paziente o la capacità metabolica di un componente dietetico somministrato non è stata accuratamente valutata. Possono verificarsi effetti metabolici avversi dalla somministrazione inadeguata o eccessiva di nutrienti o dalla composizione inappropriata di una somministrazione per un paziente con particolari necessità.

La somministrazione di soluzioni di amminoacidi può far peggiorare la carenza acuta di folato, quindi si raccomanda di somministrare giornalmente acido folico.

### Stravasò

La sede del catetere deve essere controllata regolarmente per individuare possibili segni di stravasò.

In caso di stravasato, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente mantenendo il catetere o la cannula inseriti per il trattamento immediato del paziente. Se possibile, eseguire un'aspirazione attraverso il catetere o la cannula inseriti per ridurre la quantità di liquido presente nei tessuti prima di rimuovere il catetere o la cannula. Se lo stravasato interessa un arto, questo dovrebbe essere sollevato.

A seconda del prodotto stravasato (inclusi uno o più prodotti mescolati con OLIMEL Periferico N4E, se applicabile) e dell'estensione o del grado di una possibile lesione, occorre intraprendere misure specifiche appropriate. Le opzioni di trattamento possono includere un intervento non farmacologico, farmacologico e/o chirurgico. In caso di stravasato di grande entità, chiedere la consulenza del chirurgo plastico entro le prime 72 ore.

La sede dello stravasato dovrebbe essere monitorata almeno ogni 4 ore durante le prime 24 ore, poi una volta al giorno.

L'infusione non dovrebbe essere riavviata nella stessa vena periferica o centrale.

### Insufficienza epatica

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza epatica, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento delle patologie del sistema neurologico associate all'iperammoniemia. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari, soprattutto i parametri di funzionalità epatica, il glucosio, gli elettroliti e i trigliceridi del sangue.

### Insufficienza renale

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza renale, soprattutto in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione dell'eccesso di scarto renale. In questi pazienti si devono monitorare costantemente lo stato dei fluidi, dei trigliceridi e degli elettroliti.

### Problemi ematologici

Usare con cautela nei pazienti con disturbi della coagulazione e anemia. Si devono monitorare costantemente l'ematocrito e i parametri della coagulazione.

### Problemi endocrini e del metabolismo

Usare con cautela nei pazienti con:

- Acidosi metabolica. Non è consigliata la somministrazione di carboidrati in presenza di acidosi lattica. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Diabete mellito. Monitorare la concentrazione di glucosio, glucosuria, chetonuria e, se possibile, regolare con i dosaggi di insulina.
- Iperlipidemia dovuta alla presenza di lipidi nell'emulsione per infusione. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.

Controllare con regolarità le concentrazioni dei trigliceridi sierici e la capacità dell'organismo di rimuovere i lipidi.



Le concentrazioni dei trigliceridi sierici non devono essere superiori a 3 mmol/l durante l'infusione.

Se si sospetta un'anomalia del metabolismo dei lipidi, si raccomanda la misurazione quotidiana del livello dei trigliceridi sierici, senza somministrare lipidi per un periodo di 5-6 ore. Negli adulti, il siero deve essere limpido in meno di 6 ore dall'interruzione dell'infusione che contiene l'emulsione di lipidi. L'infusione successiva deve essere somministrata solo quando le concentrazioni di trigliceridi sierici sono tornate ai valori preesistenti.

Con prodotti simili è stata riportata la sindrome da sovraccarico di grassi. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL PERIFERICO N4E può provocare una "sindrome da sovraccarico di grasso", che può essere causata da sovradosaggio; tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome si possono manifestare anche quando il prodotto è somministrato attenendosi alle istruzioni (vedere anche il paragrafo 4.8).

In caso di iperglicemia, si deve regolare la velocità di infusione di OLIMEL PERIFERICO N4E e/o somministrare l'insulina.

Se si utilizzano le vene periferiche si può sviluppare tromboflebite. Si deve monitorare quotidianamente la sede di inserimento del catetere per rilevare eventuali segni locali di tromboflebite.

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione, misurare l'osmolarità finale della miscela. La miscela ottenuta deve essere somministrata tramite catetere venoso centrale o periferico, secondo la sua osmolarità finale. Se la miscela finale somministrata è ipertonica, può causare irritazione della vena quando la si somministra in una vena periferica.

Sebbene vi sia un naturale contenuto di oligoelementi e vitamine nel prodotto, i livelli sono insufficienti per soddisfare le richieste dell'organismo; pertanto devono essere aggiunti per prevenire lo sviluppo di eventuali carenze. Fare riferimento alle istruzioni per eseguire le aggiunte a questo prodotto.

Somministrare con cautela OLIMEL PERIFERICO N4E a pazienti che presentino un aumento di osmolarità, insufficienza surrenale, scompenso cardiaco o disfunzione polmonare.

In pazienti malnutriti, l'avvio della nutrizione parenterale può influenzare lo spostamento dei liquidi con conseguente edema polmonare e insufficienza cardiaca congestizia oltre alla riduzione delle concentrazioni sieriche di potassio, fosforo, magnesio o vitamine idrosolubili. Tali modifiche si possono verificare entro 24-48 ore, quindi si raccomanda un avvio attento e graduale della nutrizione parenterale assieme a uno stretto monitoraggio e alle idonee regolazioni di liquido, elettroliti, elementi in tracce e vitamine.

Non collegare le sacche in serie per evitare la possibilità di embolia gassosa a causa del gas residuo presente nella sacca principale.

#### Precauzioni particolari in età pediatrica

Quando somministrato a bambini di età superiore ai 2 anni, è essenziale l'utilizzo di una sacca che abbia un volume uguale al dosaggio giornaliero.

OLIMEL PERIFERICO N4E non è idoneo per l'uso in bambini di età inferiore a 2 anni, poiché

- l'apporto di glucosio è troppo basso e causa un basso rapporto glucosio/lipidi
- l'assenza di cisteina rende inadeguato il profilo degli amminoacidi
- il calcio è troppo basso
- i volumi delle sacche non sono adeguati.

Nei bambini di età superiore a 2 anni, la quantità di fosfato limita l'apporto quotidiano. Quindi tutti i macronutrienti e il calcio devono essere integrati. La velocità di infusione massima è di 4,3 mL/kg/ora nei bambini 2 a 18 anni di età.

L'integrazione di vitamine ed oligoelementi è sempre richiesta. Si devono utilizzare formulazioni pediatriche.

Per evitare i rischi associati a velocità d'infusione eccessiva, si raccomanda l'uso di un'infusione continua e controllata.

OLIMEL PERIFERICO N4E deve essere somministrato con cautela in pazienti con tendenza alla ritenzione di elettroliti.

L'infusione per via endovenosa degli amminoacidi è accompagnata da un aumento della escrezione urinaria degli oligoelementi, in particolare rame e zinco. Ciò deve essere tenuto in considerazione nel dosaggio degli oligoelementi, specialmente durante la nutrizione per via endovenosa a lungo termine.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

OLIMEL PERIFERICO N4E non deve essere somministrato contemporaneamente a sangue tramite lo stesso set d'infusione per la possibilità di pseudoagglutinazione.

I lipidi contenuti in questa emulsione possono interferire con i risultati di determinati test di laboratorio (ad esempio, bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina ematica) se il campione di sangue è prelevato prima che i lipidi vengano eliminati (in genere vengono eliminati dopo un periodo di 5-6 ore senza ricevere lipidi).

Quando ceftriaxone viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione endovenosa, può verificarsi la formazione di precipitati di calcio-ceftriaxone. Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, compreso OLIMEL PERIFERICO N4E, attraverso la stessa linea di infusione (per es., tramite un connettore a Y). Tuttavia, ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza se le linee di infusione vengono accuratamente lavate tra un'infusione e l'altra con un liquido compatibile (vedere paragrafi 4.4 e 6.2).

OLIMEL PERIFERICO N4E contiene vitamina K, presente naturalmente nelle emulsioni di lipidi. Le dosi raccomandate di OLIMEL PERIFERICO N4E contengono basse quantità di vitamine K, che non dovrebbero influenzare gli effetti dei derivati della cumarina.

A causa del contenuto di potassio di OLIMEL PERIFERICO N4E porre particolare cautela con i pazienti in trattamento con diuretici risparmiatori di potassio (per es., amiloride, spironolactone, triamterene), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o gli immunosoppressori tacrolimus o ciclosporina per il rischio di iperkaliemia.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non ci sono dati clinici sull'utilizzo di OLIMEL PERIFERICO N4E su donne in gravidanza o in allattamento.

Dato l'utilizzo e le indicazioni di OLIMEL PERIFERICO N4E, il prodotto può essere preso in considerazione durante la gravidanza e l'allattamento se necessario.

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

Non rilevante.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Si possono verificare potenziali effetti indesiderati come conseguenza di un uso non corretto (ad esempio: sovradosaggio, eccessiva velocità di infusione) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

All'inizio dell'infusione, uno dei seguenti segni anomali (sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, eruzione cutanea, dispnea) deve indurre alla immediata interruzione dell'infusione.

È stato condotto uno studio in doppio cieco, controllato attivamente sull'efficacia e sulla sicurezza di OLIMEL N9-840. Sono stati arruolati e trattati 28 pazienti con varie condizioni mediche (per es. digiuno postoperatorio, malnutrizione grave, apporto enterale insufficiente o proibito), i pazienti nel gruppo OLIMEL hanno ricevuto il farmaco fino a 40 mL/kg/d per 5 giorni.

I dati raccolti da studi clinici e l'esperienza post-marketing indicano le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate a Olimel Periferico N4E

<b>Classificazione Organo sistemica organi</b>	<b>Termine MedDRA preferito</b>	<b>Frequenza<sup>a</sup></b>
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Comune
	Ipertrigliceridemia	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
Patologie vascolari	Iperensione	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stravaso nella sede di infusione: può dar luogo a: dolore, irritazione, tumefazione/edema, eritema/calore, necrosi della cute, vesciche / vescicole, infiammazione, indurimento, tensione cutanea	Non nota <sup>b</sup>

a: Frequenza è definita molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );

raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

b: Effetti indesiderati riportati durante l'esperienza post-commercializzazione di OLIMEL Periferico N4E,

Le seguenti classi di reazioni avverse da farmaci (ADR) sono state descritte in altre fonti in relazione a prodotti di nutrizione parentale simili, la frequenza di questi eventi non è stata stimata.

- Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia
- Patologie epatobiliari: colestasi, epatomegalia, ittero
- Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità
- Esami diagnostici: aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento delle transaminasi, aumento della bilirubina nel sangue, enzimi epatici elevati
- Patologie renali e urinarie: Azotemia
- Patologie vascolari: precipitati vascolari polmonari (embolia vascolare polmonare e distress respiratorio) (vedere paragrafo 4.4)

### Sindrome da sovraccarico di grassi (molto raro)

La sindrome da sovraccarico di grassi è stata riportata con prodotti simili. La sindrome può essere causata dalla somministrazione non corretta (per es., sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore di quanto raccomandato, vedere paragrafo 4.9); tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome possono manifestarsi anche all'avvio dell'infusione quando il prodotto viene somministrato attenendosi alle istruzioni. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL Periferico N4E, accompagnata da clearance plasmatica prolungata, può causare una "sindrome da sovraccarico di grassi". Questa sindrome è associata a un improvviso peggioramento delle condizioni cliniche del paziente ed è caratterizzata da manifestazioni quali febbre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, iperlipidemia, infiltrazione lipidica epatica (epatomegalia), deterioramento della funzionalità epatica e manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (es.coma). La sindrome è generalmente reversibile dopo l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica.

### **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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

### **4.9. Sovradosaggio**

In caso di somministrazione non corretta (sovradosaggio e/o velocità d'infusione maggiore di quanto raccomandato), possono manifestarsi segni di ipervolemia e acidosi.

Un'infusione eccessivamente rapida o una somministrazione di un volume inappropriatamente grande del prodotto può causare nausea, vomito, brividi, mal di testa, vampate di calore, iperidrosi e disturbi degli elettroliti. Se ciò dovesse accadere, interrompere immediatamente l'infusione.

Nel caso in cui la velocità d'infusione del glucosio superi la clearance possono svilupparsi iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare.

La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi può avere come conseguenza una "sindrome da sovraccarico di grassi", i cui effetti sono solitamente reversibili in seguito all'interruzione dell'infusione di lipidi (vedere anche paragrafo 4.8).

In alcuni casi gravi, si possono rendere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica:** Soluzioni per nutrizione parenterale/combinazioni

Codice ATC: B05 BA10.

Il contenuto di azoto di OLIMEL PERIFERICO N4E (amminoacidi serie L) e di energia (glucosio e trigliceridi) consente il mantenimento di un adeguato bilanciamento azoto/energia.

Questa formulazione contiene anche elettroliti.

L'emulsione di lipidi inclusa in OLIMEL PERIFERICO N4E è un'associazione di olio di oliva purificato e olio di soia purificato (rapporto 80/20), con la seguente distribuzione approssimativa di acidi grassi:

- Acidi grassi saturi (SFA) 15%
- Acidi grassi monoinsaturi (MUFA) 65%
- Acidi grassi essenziali polinsaturi (PUFA) 20%

Il rapporto fosfolipidi/trigliceridi è 0,06.

L'olio di oliva contiene delle quantità significative di  $\alpha$ -tocoferolo che, associate a un moderato apporto di PUFA, contribuiscono a migliorare il livello di vitamina E e a ridurre la perossidazione dei lipidi.

La soluzione di amminoacidi contiene 17 amminoacidi serie L (compresi 8 amminoacidi essenziali), richiesti per la sintesi proteica.

Gli amminoacidi rappresentano inoltre una fonte di energia. La loro ossidazione determina l'escrezione di azoto sotto forma di urea.

Il profilo degli amminoacidi è il seguente:

- amminoacidi essenziali/amminoacidi totali: 44,8%
- amminoacidi essenziali (g)/azoto totale (g): 2,8%
- amminoacidi a catena ramificata/amminoacidi totali: 18,3%.

La fonte di carboidrati è il glucosio.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Gli ingredienti di OLIMEL PERIFERICO N4E (amminoacidi, elettroliti, glucosio, lipidi) vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti nello stesso modo di quando vengono infusi individualmente.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati studi preclinici con OLIMEL PERIFERICO N4E.

Gli studi di tossicità preclinici eseguiti con l'emulsione di lipidi contenuta in OLIMEL PERIFERICO N4E hanno identificato i cambiamenti di solito riscontrabili in seguito ad apporto elevato di un'emulsione di lipidi: steatosi, trombocitopenia e colesterolo elevato.

Studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di amminoacidi e di glucosio contenuti in OLIMEL PERIFERICO N4E di composizioni qualitative e concentrazioni differenti non hanno, tuttavia, rilevato una specifica tossicità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

#### Compartimento con emulsione lipidica:

Fosfatide purificato di uovo

Glicerolo

Sodio oleato

Sodio idrossido per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

#### Compartimento con soluzione di amminoacidi ed elettroliti:

Acido acetico glaciale per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

#### Compartimento con soluzione di glucosio e calcio:

Acido cloridrico per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2. Incompatibilità

Non aggiungere altro medicinale o altre sostanze a uno qualsiasi dei costituenti della sacca o all'emulsione ricostituita senza averne prima verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione lipidica).

Le incompatibilità possono derivare, ad esempio, da eccessiva acidità (pH basso) o da contenuto non idoneo di cationi bivalenti ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ) che possono destabilizzare l'emulsione di lipidi.

Come con qualsiasi altra miscela per la nutrizione parenterale, è necessario prendere in considerazione il rapporto calcio/fosfato. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato, in particolar modo sotto forma di sali minerali, può causare la formazione di precipitati di fosfato di calcio.

OLIMEL Periferico N4E contiene ioni calcio che rappresentano un rischio ulteriore di coagulazione nel sangue o in emocomponenti anticoagulati o conservati con citrato.

Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, compreso OLIMEL Periferico N4E, attraverso la stessa linea di infusione (per es., tramite un connettore a Y) a causa del rischio di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

A causa del rischio di precipitazione, OLIMEL Periferico N4E non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione o mescolato con ampicillina o fosfenitoina.

Verificare la compatibilità con le soluzioni somministrate contemporaneamente attraverso lo stesso set di somministrazione, catetere o cannula.

Non somministrare prima, contemporaneamente o dopo una emotrasfusione tramite la stessa linea, a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni se l'involucro esterno non è danneggiato.

#### Dopo ricostituzione:

Si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura delle membrane di separazione non permanenti tra i tre compartimenti. Tuttavia, la stabilità dell'emulsione ricostituita è stata dimostrata per 7 giorni (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C), seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.

#### Dopo aggiunta di integrazioni (elettroliti, oligoelementi, vitamine; vedere paragrafo 6.6):

Per specifiche miscele, la stabilità in uso è stata dimostrata per 7 giorni (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C), seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, qualunque miscela va utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la miscelazione e prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono durare normalmente oltre 24 ore, a temperature comprese tra 2°C e 8°C, a meno che l'aggiunta delle integrazioni non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Agenzia Italiana Farmaci



#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

Conservare nell'involucro esterno.

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

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

La sacca a 3 compartimenti è una sacca in plastica multistrato. Il materiale dello strato interno (di contatto) della sacca è costituito da una miscela di copolimeri poliolefinici ed è compatibile con soluzioni di amminoacidi, glucosio ed emulsioni di lipidi. Gli altri strati sono costituiti da polietilene vinil acetato (EVA) e copoliestere.

Sul compartimento del glucosio è disponibile un punto d'iniezione per l'aggiunta di supplementi.

Sul compartimento degli amminoacidi è disponibile un punto di somministrazione per l'inserimento dello spike per un set d'infusione.

La sacca è confezionata in un involucro esterno con barriera per l'ossigeno, con un sacchetto assorbitore di ossigeno.

##### Confezioni:

sacca da 1.000 mL: 1 scatola con 6 sacche

sacca da 1.500 mL: 1 scatola con 4 sacche

sacca da 2.000 mL: 1 scatola con 4 sacche

sacca da 2.500 mL: 1 scatola con 2 sacche

1 sacca da 1.000 mL, 1500 mL, 2.000 mL e 2.500 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Apertura

Rimuovere l'involucro esterno di protezione.

Gettare il sacchetto dell'assorbitore di ossigeno.

Verificare l'integrità della sacca e delle membrane di separazione non permanenti. Usare solo se la sacca non è danneggiata, se le membrane di separazione non permanenti sono intatte (cioè non è presente miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti), se la soluzione di amminoacidi e la soluzione di glucosio sono limpide, incolori o lievemente gialle, ed in pratica prive di particelle visibili, e se l'emulsione di lipidi è un liquido omogeneo con aspetto lattiginoso.

##### Miscelazione delle soluzioni e dell'emulsione

Accertarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.

Arrotolare manualmente la sacca su se stessa, partendo dalla parte alta (estremità con cappio). Le membrane di separazione non permanenti scompariranno dal lato accanto alle aperture. Continuare ad arrotolare la sacca finché le membrane di separazione non siano aperte per circa metà della loro lunghezza.

Mescolare la sacca capovolgendola almeno 3 volte.

Dopo la ricostituzione la miscela è una emulsione omogenea di aspetto lattiginoso.

Aggiunte:

La sacca è dotata di una capacità sufficiente a consentire aggiunte, quali vitamine, elettroliti ed elementi in tracce.

Un'eventuale aggiunta (incluse le vitamine) va fatta nella miscela ricostituita (dopo l'apertura delle membrane di separazione non permanenti e dopo la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti).

È possibile aggiungere vitamine anche nel compartimento del glucosio prima che la miscela sia ricostituita (prima dell'apertura delle membrane di separazione non permanenti e prima della miscelazione dei tre compartimenti).

Quando si eseguono le aggiunte alle formulazioni contenenti elettroliti, si deve considerare la quantità di elettroliti già presente nella sacca.

Le aggiunte devono essere effettuate da personale qualificato in condizioni asettiche.

OLIMEL PERIFERICO N4E si può integrare con elettroliti, sulla base della tabella seguente:

<b>Per 1.000 mL</b>			
	<b>Livello incluso</b>	<b>Aggiunta ulteriore massima</b>	<b>Livello totale massimo</b>
Sodio	21 mmol	129 mmol	150 mmol
Potassio	16 mmol	134 mmol	150 mmol
Magnesio	2,2 mmol	3,4 mmol	5,6 mmol
Calcio	2,0 mmol	3,0 (1,5 <sup>(a)</sup> ) mmol	5,0 (3,5 <sup>(a)</sup> ) mmol
Fosfato inorganico	0 mmol	8,0 mmol	8,0 mmol
Fosfato organico	8,5 mmol <sup>(b)</sup>	15,0 mmol	23,5 mmol <sup>(b)</sup>

<sup>a</sup> Valore corrispondente all'aggiunta del fosfato inorganico

<sup>b</sup> Incluso il fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

Elementi in tracce e vitamine:

La stabilità è stata dimostrata con preparazioni di vitamine e oligoelementi in commercio (contenenti al massimo 1 mg di ferro).

La compatibilità di altri additivi è disponibile su richiesta.

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione in vena periferica, misurare l'osmolarità finale della miscela.

Per eseguire un'aggiunta:

- l'operazione deve avvenire in condizione asettica.
- Preparare il punto d'iniezione della sacca.
- Forare il punto di iniezione e iniettare gli additivi mediante un ago per iniezione o un dispositivo di ricostituzione.

- Miscelare il contenuto della sacca e le aggiunte.

### Preparazione dell'infusione

L'operazione deve avvenire in condizione asettica.

Sospendere la sacca.

Rimuovere la protezione in plastica dal punto di somministrazione.

Inserire saldamente lo spike del set di infusione nel punto di somministrazione.

### Somministrazione

Solo per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo la rottura delle membrane di separazione non permanenti tra i 3 compartimenti e la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti.

Accertarsi che l'emulsione finale per l'infusione non mostri evidenza di separazione delle fasi.

Dopo l'apertura della sacca, il contenuto si deve usare immediatamente.

Non conservare mai la sacca aperta per un'infusione successiva. Non ricollegare eventuali sacche parzialmente utilizzate.

Non collegare le sacche in serie onde evitare la possibilità di embolia gassosa dovuta al gas contenuto nella sacca principale.

Eliminare eventuale prodotto non utilizzato, eventuali rifiuti derivati e tutti i dispositivi necessari.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.  
Piazzale dell'Industria 20  
00144 Roma  
Italia

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

Periferico N4E, Emulsione per infusione 6 sacche a 3 compartimenti da 1.000 mL  
: AIC N. 039941012

Periferico N4E, Emulsione per infusione 4 sacche a 3 compartimenti da 1.500 mL  
: AIC N. 039941024

Periferico N4E, Emulsione per infusione 4 sacche a 3 compartimenti da 2.000 mL  
: AIC N. 039941036

Periferico N4E, Emulsione per infusione 2 sacche a 3 compartimenti da 2.500 mL  
: AIC N. 039941048

Periferico N4E, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 compartimenti da 1.000 mL :  
AIC N. 039941202

Periferico N4E, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 compartimenti da 1.500 mL :  
AIC N. 039941214

Periferico N4E, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 compartimenti da 2.000 mL :  
AIC N. 039941226

Periferico N4E, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 compartimenti da 2.500 mL :  
AIC N. 039941238

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

Data Prima Autorizzazione: Marzo 2011

Data Rinnovo: Luglio 2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLIMEL

N5E, emulsione per infusione

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OLIMEL N5E si presenta sotto forma di sacca a 3 compartimenti. Ogni sacca contiene una soluzione di glucosio con calcio, una emulsione di lipidi e una soluzione di amminoacidi con altri elettroliti:

	Contenuto per sacca		
	1.500 mL	2.000 mL	2.500 mL
Soluzione di glucosio 28,75% (corrispondente a 28,75 g/100 mL)	600 mL	800 mL	1.000 mL
Soluzione di amminoacidi 8,2% (corrispondente a 8,2 g/100 mL)	600 mL	800 mL	1.000 mL
Emulsione di lipidi 20% (corrispondente a 20 g/100 mL)	300 mL	400 mL	500 mL

Composizione dell'emulsione ricostituita dopo la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti:

<b>Principi attivi</b>	<b>1.500 mL</b>	<b>2.000 mL</b>	<b>2.500 mL</b>
Olio di oliva purificato + olio di soia purificato <sup>a</sup>	60,00 g	80,00 g	100,00 g
Alanina	7,14 g	9,52 g	11,90 g
Arginina	4,84 g	6,45 g	8,06 g
Acido aspartico	1,43 g	1,90 g	2,38 g
Acido glutammico	2,47 g	3,29 g	4,11 g
Glicina	3,42 g	4,56 g	5,70 g
Istidina	2,95 g	3,93 g	4,91 g
Isoleucina	2,47 g	3,29 g	4,11 g
Leucina	3,42 g	4,56 g	5,70 g
Lisina	3,88 g	5,18 g	6,47 g
(equivalente a lisina acetato)	(5,48g)	(7,30g)	(9,13g)
Metionina	2,47 g	3,29 g	4,11 g
Fenilalanina	3,42 g	4,56 g	5,70 g
Prolina	2,95 g	3,93 g	4,91 g
Serina	1,95 g	2,60 g	3,25 g
Treonina	2,47 g	3,29 g	4,11 g
Triptofano	0,82 g	1,10 g	1,37 g
Tirosina	0,13 g	0,17 g	0,21 g
Valina	3,16 g	4,21 g	5,26 g
Sodio acetato, triidrato	2,24 g	2,99 g	3,74 g
Sodio glicerofosfato idrato	5,51 g	7,34 g	9,18 g
Potassio cloruro	3,35 g	4,47 g	5,59 g
Magnesio cloruro, esaidrato	1,22 g	1,62 g	2,03 g
Calcio cloruro, biidrato	0,77 g	1,03 g	1,29 g
Glucosio anidro	172,50 g	230,00 g	287,50 g
(equivalente a glucosio monoidrato)	(189,75 g)	(253,00 g)	(316,25g)

<sup>a</sup> Una miscela di olio di oliva purificato (circa 80%) e olio di soia purificato (circa 20%) corrispondente a un rapporto acidi grassi essenziali / acidi grassi totali del 20%.

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

Apporto nutritivo della emulsione ricostituita per ciascun formato della sacca:

	<b>1.500 mL</b>	<b>2.000 mL</b>	<b>2.500 mL</b>
Lipidi			
Amminoacidi			
Azoto			
Glucosio			
Energia: Calorie totali appross. Calorie non proteiche. Calorie glucosio Calorie lipidiche. <sup>(a)</sup>  Rapporto calorie non proteiche/azoto Rapporto calorie glucosio/lipidi Calorie lipidi/totali			
Elettroliti: sodio potassio magnesio calcio Fosfato <sup>(b)</sup> Acetato Cloruro			
pH.			
Osmolarità.			

<sup>a</sup> Include calorie da fosfatidi purificati di uovo

<sup>b</sup> Include fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Dopo la ricostituzione:

Emulsione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione:

- Le soluzioni di aminoacidi e di glucosio sono limpide, chiare incolori o leggermente gialle.
- L'emulsione di lipidi è omogenea con aspetto lattiginoso.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

OLIMEL N5E è indicato per la nutrizione parenterale per adulti e bambini di età superiore a 2 anni, quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

#### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

L'uso di OLIMEL N5E non è raccomandato nei bambini al di sotto di 2 anni a causa della composizione e del volume non adeguati (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Non superare la dose massima giornaliera riportata di seguito. A causa della composizione statica della sacca a compartimenti multipli, può non essere possibile riuscire a soddisfare simultaneamente tutti i fabbisogni nutritivi del paziente. Possono verificarsi situazioni cliniche in cui i pazienti richiedano quantità di elementi nutritivi variabili rispetto alla composizione della sacca statica. In tale situazione, qualunque aggiustamento del volume (dose) deve prendere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri elementi nutritivi di OLIMEL N5E. Ad esempio, i pazienti pediatrici possono avere un fabbisogno superiore a 0,2 mmol/kg/giorno di fosfato. In queste circostanze, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione l'aggiustamento del volume (dose) di OLIMEL N5E al fine di soddisfare tale fabbisogno aumentato.

##### Negli adulti:

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMELN5E del paziente, oltre che dall'energia o dalle proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

I requisiti medi giornalieri sono:

- 0,16-0,35 g azoto/kg peso corporeo (1-2 g di amminoacidi/kg), secondo lo stato nutrizionale del paziente e il grado di stress catabolico,
- 20-40 kcal/kg,
- 20-40 mL fluidi /kg o 1-1,5 mL per kcal spese.

Per OLIMEL N5E la dose quotidiana massima è definita dall'apporto di liquidi, 40 mL/kg, corrispondenti a 1,3 g/kg amminoacidi, 4,6 g/kg glucosio, 1,6 g/kg lipidi, 1,4 mmol/kg sodio e 1,2 mmol/kg potassio. Per un paziente di 70 kg questo sarebbe equivalente a 2.800 mL di OLIMEL N5E al giorno, che si traduce in un apporto di 92g amminoacidi, 322 g glucosio e 112 g lipidi, (ovvero 2.408 kcal non proteiche e 2.772 kcal totali).

Normalmente, la velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora quindi deve essere regolata per tener conto della dose da somministrare, i volumi da assumere quotidianamente e la durata dell'infusione.

Per OLIMEL N5E la velocità d'infusione massima è 2,1 mL/kg/ora, corrispondenti a 0,07 g/kg/ora amminoacidi, 0,24 g/kg/ora glucosio e 0,08 g/kg/ora lipidi.

Nei bambini di età superiore a due anni

Non esistono studi eseguiti sulla popolazione pediatrica.

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N5E del paziente, oltre che da energia o proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto, i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

Inoltre, le esigenze quotidiane di liquidi, azoto ed energia si riducono continuamente con l'età.

Sono stati presi in considerazione 2 gruppi, età tra 2 e 11 anni, ed età tra 12 e 18 anni.

Per Olimel N5E i fattori limitanti per i sopra citati gruppi pediatrici sono la concentrazione dei fosfati per la dose giornaliera (0.2 mmol/kg/die)<sup>a</sup> e la concentrazione dei lipidi per la velocità oraria, risultanti nei seguenti apporti:



<b>Costituenti</b>	<b>Da 2 a 11 anni</b>		<b>Da 12 a 18 anni</b>	
	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N5E Vol Massimo	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N5E Vol Massimo
<b>Dose massima giornaliera</b>				
Liquidi (mL/kg/d)	60 - 120	13	50 - 80	13
Amminoacidi (g/kg/d)	1 - 2 (fino a 3)	0,4	1 - 2	0,4
Glucosio (g/kg/d)	12 - 14 (fino a 18)	1,5	3 - 10 (fino a 14)	1,5
Lipidi (g/kg/d)	0,5 - 3	0,5	0,5 - 2 (fino a 3)	0,5
Energia totale (kcal/kg/d)	60 - 90	13	30 - 75	13
<b>Massima velocità all'ora</b>				
OLIMEL N5E (mL/kg/h)		3,3		3,3
Aminoacidi(g/kg/h)	0,20	0,11	0,12	0,11
Glucosio (g/kg/h)	1,2	0,38	1,2	0,38
Lipidi (g/kg/h)	0,13	0,13	0,13	0,13

a: Valori raccomandati dalla Linee Guida 2005 ESPGHAN/ESPEN

Normalmente, la velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora e poi deve essere regolata prendendo in considerazione la dose da somministrare, l'apporto di volume giornaliero e la durata dell'infusione.

In generale, nei bambini piccoli si raccomanda di iniziare l'infusione con una dose giornaliera bassa, e di aumentarla gradualmente fino al dosaggio massimo (vedere sopra).

#### Modo e durata di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda di usare il contenuto immediatamente dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Dopo la ricostituzione, la miscela è omogenea e ha un aspetto lattiginoso.

Per istruzioni sulla preparazione e la manipolazione dell'emulsione per infusione, vedere il paragrafo 6.6.

Per la sua alta osmolarità, OLIMEL N5E può essere somministrato solo attraverso una vena centrale.

La durata d'infusione raccomandata per una sacca per nutrizione parenterale è compresa tra 12 e 24 ore.

Il trattamento con nutrizione parenterale può proseguire per tutto il tempo richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

#### **4.3. Controindicazioni**

L'uso di OLIMEL N5E è controindicato nelle seguenti situazioni:

- In neonati prematuri, infanti e bambini di età inferiore ai 2 anni
- Ipersensibilità alle proteine delle uova, dei semi di soia, dell'arachide o prodotti a base di mais/mais (vedere paragrafo 4.4) oppure a uno dei principi attivi o eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Anomalie congenite del metabolismo degli amminoacidi
- Grave iperlipidemia o disturbi gravi del metabolismo dei lipidi caratterizzati da ipertrigliceridemia
- Grave iperglicemia,
- Concentrazioni plasmatiche patologicamente elevate di sodio, potassio, magnesio, calcio e/o fosforo

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

La somministrazione eccessivamente rapida di soluzioni di alimentazione parenterale totale può provocare conseguenze gravi o fatali.

L'infusione deve essere interrotta immediatamente in caso di sviluppo di segni o sintomi di reazione allergica (ad esempio sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, rash cutanei o dispnea). Questo medicinale contiene olio di semi di soia e fosfatidi dell'uovo. Le proteine dei semi di soia e dell'uovo possono causare reazioni di ipersensibilità. Sono state osservate reazioni allergiche crociate tra le proteine dei semi di soia e dell'arachide. OLIMEL N5E contiene glucosio derivato dal mais che può causare reazioni di ipersensibilità in pazienti con allergia al mais o prodotti derivanti dal mais (vedere paragrafo 4.3)

Agenzia Italiana del Farmaco

Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, neanche attraverso diverse linee di infusione o diverse sedi di infusione. Il ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza uno dopo l'altro se si utilizzano linee di infusione in diverse sedi o se le linee di infusione vengono sostituite o accuratamente lavate con soluzione fisiologica tra un'infusione e l'altra per evitare la formazione di precipitati. Nei pazienti che richiedono un'infusione continua con soluzioni per nutrizione parenterale totale contenenti calcio, gli operatori sanitari possono voler prendere in considerazione l'uso di trattamenti antibatterici alternativi che non comportano un rischio simile di formazione di precipitati. Se l'uso di ceftriaxone è considerato necessario in pazienti che richiedono la nutrizione continua, le soluzioni per nutrizione parenterale totale e ceftriaxone possono essere somministrati simultaneamente, sebbene attraverso diverse linee di infusione in sedi diverse. In alternativa, l'infusione della soluzione per nutrizione parenterale totale può essere interrotta durante il periodo di infusione di ceftriaxone, considerando l'avvertimento di lavare le linee di infusione tra una soluzione e l'altra (vedere paragrafi 4.5 e 6.2)

Precipitati vascolari polmonari che causano embolia vascolare polmonare e distress respiratorio sono stati segnalati in pazienti che ricevevano la nutrizione parenterale. In alcuni casi, si sono verificati esiti infausti. L'aggiunta eccessiva di calcio e fosfati aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio (vedere paragrafo 6.2).

Non aggiungere altri medicinali o sostanze a qualsiasi componente della sacca o all'emulsione ricostituita, prima di avere verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione di lipidi).

La formazione di precipitati o la destabilizzazione dell'emulsione di lipidi può provocare occlusione vascolare (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

Prima di iniziare l'infusione si devono correggere alterazioni gravi dell'equilibrio di acqua ed elettroliti, gravi stati di sovraccarico di fluidi e disturbi gravi del metabolismo.

Quando si avvia un'infusione per via endovenosa è richiesto uno specifico monitoraggio clinico.

L'infezione dell'accesso vascolare e la sepsi sono complicazioni che si possono verificare in pazienti che ricevono la nutrizione parenterale, soprattutto in caso di scarsa manutenzione di cateteri, degli effetti immunosoppressivi della malattia o dei farmaci. L'attento monitoraggio dei segni, dei sintomi e dei risultati dei test di laboratorio in caso di febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche con il dispositivo di accesso e iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni. I pazienti che richiedono la nutrizione parenterale sono spesso predisposti a complicazioni infettive a causa della malnutrizione e/o dello stato della malattia sottostante. L'occorrenza di complicazioni settiche può essere ridotta con una maggior attenzione per le tecniche asettiche nel posizionamento e mantenimento del catetere e nella preparazione della formulazione nutrizionale.

Nel corso del trattamento, monitorare il bilanciamento di acqua ed elettroliti, l'osmolarità sierica, i trigliceridi sierici, il bilanciamento acido/basico, la glicemia, la funzionalità epatica e renale, la coagulazione e la conta ematica incluse le piastrine.

Con prodotti simili sono stati riportati elevati livelli di enzimi epatici e colestasi. Se si sospetta una insufficienza epatica controllare l'ammoniaca sierica.

Si possono manifestare complicazioni metaboliche se l'apporto nutriente non è adatto alle necessità del paziente o la capacità metabolica di un componente dietetico somministrato non è stata accuratamente valutata. Possono verificarsi effetti metabolici avversi dalla somministrazione inadeguata o eccessiva di nutrienti o dalla composizione inappropriata di una somministrazione per un paziente con particolari necessità.

La somministrazione di soluzioni di amminoacidi può far peggiorare la carenza acuta di folato, quindi si raccomanda di somministrare giornalmente acido folico.

### Stravasato

La sede del catetere deve essere controllata regolarmente per individuare possibili segni di stravasato.

In caso di stravasato, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente mantenendo il catetere o la cannula inseriti per il trattamento immediato del paziente. Se possibile, eseguire un'aspirazione attraverso il catetere o la cannula inseriti per ridurre la quantità di liquido presente nei tessuti prima di rimuovere il catetere o la cannula.

A seconda del prodotto stravasato (inclusi uno o più prodotti mescolati con OLIMEL N5E, se applicabile) e dell'estensione o del grado di una possibile lesione, occorre intraprendere misure specifiche appropriate. Le opzioni di trattamento possono includere un intervento non farmacologico, farmacologico e/o chirurgico. In caso di stravasato di grande entità, chiedere la consulenza del chirurgo plastico entro le prime 72 ore.

La sede dello stravasato dovrebbe essere monitorata almeno ogni 4 ore durante le prime 24 ore, poi una volta al giorno

L'infusione non dovrebbe essere riavviata nella stessa vena centrale.

### Insufficienza epatica

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza epatica, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento delle patologie del sistema neurologico associate all'iperammoniemia. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari, soprattutto i parametri di funzionalità epatica, il glucosio, gli elettroliti e i trigliceridi del sangue.

#### Insufficienza renale

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza renale, soprattutto in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione dell'eccesso di scarto renale. In questi pazienti si devono monitorare costantemente lo stato dei fluidi, dei trigliceridi e degli elettroliti.

#### Problemi ematologici

Usare con cautela nei pazienti con disturbi della coagulazione e anemia. Si devono monitorare costantemente l'ematocrito e i parametri della coagulazione.

#### Problemi endocrini e del metabolismo

Usare con cautela nei pazienti con:

- Acidosi metabolica. Non è consigliata la somministrazione di carboidrati in presenza di acidosi lattica. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Diabete mellito. Monitorare la concentrazione di glucosio, glucosuria, chetonuria e, se possibile, regolare con i dosaggi di insulina.
- Iperlipidemia dovuta alla presenza di lipidi nell'emulsione per infusione. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.

Controllare con regolarità le concentrazioni dei trigliceridi sierici e la capacità dell'organismo di rimuovere i lipidi.

Le concentrazioni dei trigliceridi sierici non devono essere superiori a 3 mmol/L durante l'infusione.

Se si sospetta un'anomalia del metabolismo dei lipidi, si raccomanda la misurazione quotidiana dei trigliceridi sierici, senza somministrare lipidi per un periodo di 5-6 ore. Negli adulti, il siero deve essere limpido in meno di 6 ore dall'interruzione dell'infusione che contiene l'emulsione di lipidi. L'infusione successiva deve essere somministrata solo quando le concentrazioni di trigliceridi sierici sono tornate ai valori preesistenti.

Con prodotti simili è stata riportata la sindrome da sovraccarico di grassi. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N5E può provocare una "sindrome da sovraccarico di grasso", che può essere causata da sovradosaggio; tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome si possono manifestare anche quando il prodotto è somministrato attenendosi alle istruzioni (vedere anche paragrafo 4.8).

In caso di iperglicemia, si deve regolare la velocità di infusione di OLIMEL N5E e/o somministrare l'insulina.

### NON SOMMINISTRARE ATTRAVERSO UNA VENA PERIFERICA

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione, misurare l'osmolarità finale della miscela. La miscela ottenuta deve essere somministrata tramite catetere venoso centrale o periferico, secondo la sua osmolarità finale. Se la miscela finale somministrata è ipertonica, può causare irritazione della vena quando la si somministra in una vena periferica.

Sebbene vi sia un naturale contenuto di oligoelementi e vitamine nel prodotto, i livelli sono insufficienti per soddisfare le richieste dell'organismo; pertanto devono essere aggiunti per prevenire lo sviluppo di eventuali carenze. Fare riferimento alle istruzioni per eseguire le aggiunte a questo prodotto.

Somministrare con cautela OLIMEL N5E a pazienti che presentino un aumento di osmolarità, insufficienza surrenale, scompenso cardiaco o disfunzione polmonare.

In pazienti malnutriti, l'avvio della nutrizione parenterale può influenzare lo spostamento dei liquidi con conseguente edema polmonare e insufficienza cardiaca congestizia oltre alla riduzione delle concentrazioni sieriche di potassio, fosforo, magnesio o vitamine idrosolubili. Tali modifiche si possono verificare entro 24-48 ore, quindi si raccomanda un avvio attento e graduale della nutrizione parenterale assieme a uno stretto monitoraggio e alle idonee regolazioni di liquido, elettroliti, oligoelementi e vitamine.

Non collegare le sacche in serie per evitare la possibilità di embolia gassosa a causa del gas residuo presente nella sacca principale.

### Precauzioni particolari in età pediatrica

Quando somministrato a bambini di età superiore ai 2 anni, è essenziale l'utilizzo di una sacca che abbia un volume uguale al dosaggio giornaliero.

OLIMEL N5E non è idoneo per l'uso in bambini di età inferiore a 2 anni, poiché

- l'apporto di glucosio è troppo basso e causa un basso rapporto glucosio/lipidi
- l'assenza di cisteina rende inadeguato il profilo degli amminoacidi
- il calcio è troppo basso
- i volumi delle sacche non sono adeguati.

Nei bambini di età superiore a 2 anni, la quantità di fosfato limita l'apporto quotidiano; quindi tutti i macronutrienti e il calcio devono essere integrati. La velocità di infusione massima è di 3,3 mL/kg/ora nei bambini da 2 a 18 anni di età.

L'integrazione di vitamine ed oligoelementi è sempre richiesta. Si devono utilizzare formulazioni pediatriche.

Per evitare i rischi associati a velocità d'infusione eccessivamente alta, si raccomanda l'uso di un'infusione continua e controllata.

OLIMEL N5E deve essere somministrato con cautela in pazienti con tendenza alla ritenzione di elettroliti.

L'infusione per via endovenosa degli amminoacidi è accompagnata da un aumento della escrezione urinaria degli oligoelementi, in particolare rame e zinco. Ciò deve essere tenuto in considerazione nel dosaggio degli oligoelementi, specialmente durante la nutrizione per via endovenosa a lungo termine.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

OLIMEL N5E non deve essere somministrato contemporaneamente a sangue tramite lo stesso set d'infusione per la possibilità di pseudoagglutinazione.

I lipidi contenuti in questa emulsione possono interferire con i risultati di determinati test di laboratorio (ad esempio, bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina ematica) se il campione di sangue è prelevato prima che i lipidi vengano eliminati (in genere vengono eliminati dopo un periodo di 5-6 ore senza ricevere lipidi).

Quando ceftriaxone viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione endovenosa, può verificarsi la formazione di precipitati di calcio-ceftriaxone. Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, compreso OLIMEL N5E, attraverso la stessa linea di infusione (per es., tramite un connettore a Y). Tuttavia, ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza se le linee di infusione vengono accuratamente lavate tra un'infusione e l'altra con un liquido compatibile (vedere paragrafi 4.4 e 6.2).

OLIMEL N5E contiene vitamina K, presente naturalmente nelle emulsioni di lipidi. Le dosi raccomandate di OLIMEL N5E contengono basse quantità di vitamine K, che non dovrebbero influenzare gli effetti dei derivati della cumarina.



A causa del contenuto di potassio di OLIMEL N5E porre particolare cautela con i pazienti in trattamento con diuretici risparmiatori di potassio (per es., amiloride, spironolactone, triamterene), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o gli immunosoppressori tacrolimus o ciclosporina per il rischio di iperkaliemia.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non ci sono dati clinici sull'utilizzo di OLIMEL N5E su donne in gravidanza o in allattamento.

Dato l'utilizzo e le indicazioni di OLIMEL N5E, il prodotto può essere preso in considerazione durante la gravidanza e l'allattamento se necessario.

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

Non rilevante .

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Si possono verificare potenziali effetti indesiderati come conseguenza di un uso non corretto (ad esempio: sovradosaggio, eccessiva velocità di infusione) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

All'inizio dell'infusione, uno dei seguenti segni anomali (sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, eruzione cutanea, dispnea) deve indurre alla immediata interruzione dell'infusione.

È stato condotto uno studio in doppio cieco, controllato attivamente sull'efficacia e sulla sicurezza di OLIMEL N9-840. Sono stati arruolati e trattati 28 pazienti con varie condizioni mediche (per es. digiuno postoperatorio, malnutrizione grave, apporto enterale insufficiente o proibito), i pazienti nel gruppo OLIMEL hanno ricevuto il farmaco fino a 40 mL/kg/d per 5 giorni

I dati raccolti da studi clinici e l'esperienza post-marketing indicano le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate a Olimel N5E

<b>Classificazione Organo sistemica organi</b>	<b>Termine MedDRA preferito</b>	<b>Frequenza<sup>a</sup></b>
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Comune
	Ipertrigliceridemia	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
Patologie vascolari	Iperensione	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stravasamento nella sede di infusione: può dar luogo a: dolore, irritazione, tumefazione/edema, eritema/calore, necrosi della cute, vesciche / vescicole, infiammazione, indurimento, tensione cutanea	Non nota <sup>b</sup>

a: Frequenza è definita molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ , a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ , a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)  
b: Effetti indesiderati riportati durante l'esperienza post-commercializzazione di OLIMEL N5E

Le seguenti classi di reazioni avverse da farmaci (ADR) sono state descritte in altre fonti in relazione a prodotti di nutrizione parentale simili, la frequenza di questi eventi non è stata stimata.

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia

Patologie epatobiliari: colestasi, epatomegalia, ittero

Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità

Esami diagnostici: aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento delle transaminasi, aumento della bilirubina nel sangue, enzimi epatici elevati

Patologie renali e urinarie: Azotemia

Patologie vascolari: precipitati vascolari polmonari (embolia vascolare polmonare e distress respiratorio) (vedere paragrafo 4.4)

#### Sindrome da sovraccarico di grassi (molto raro)

La sindrome da sovraccarico di grassi è stata riportata con prodotti simili. La sindrome può essere causata dalla somministrazione non corretta (per es., sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore di quanto raccomandato, vedere paragrafo 4.9); tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome possono manifestarsi anche all'avvio dell'infusione quando il prodotto viene somministrato attenendosi alle istruzioni. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N5E, accompagnata da clearance plasmatica prolungata, può causare una "sindrome da sovraccarico di grassi". Questa sindrome è associata a un improvviso peggioramento delle condizioni cliniche del paziente ed è caratterizzata da manifestazioni quali febbre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, iperlipidemia, infiltrazione lipidica epatica (epatomegalia), deterioramento della funzionalità epatica e manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (es.coma). La sindrome è generalmente reversibile dopo l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica

#### **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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### **4.9. Sovradosaggio**

In caso di somministrazione non corretta (sovradosaggio e/o velocità d'infusione maggiore di quanto raccomandato), possono manifestarsi segni di ipervolemia e acidosi.

Un'infusione eccessivamente rapida o una somministrazione di un volume inappropriatamente grande del prodotto può causare nausea, vomito, brividi, mal di testa, vampate di calore, iperidrosi e disturbi degli elettroliti. Se ciò dovesse accadere, interrompere immediatamente l'infusione. Nel caso in cui la velocità d'infusione del glucosio superi la clearance possono svilupparsi iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare.

La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi può avere come conseguenza una "sindrome da sovraccarico di grassi", i cui effetti sono solitamente reversibili in seguito all'interruzione dell'infusione di lipidi (vedere anche paragrafo 4.8).

In alcuni casi gravi, si possono rendere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/combinazioni  
Codice ATC: B05 BA10.

Il contenuto di azoto di OLIMEL N5E (amminoacidi serie L) e di energia (glucosio e trigliceridi) consente il mantenimento di un adeguato equilibrio azoto/energia.

Questa formulazione contiene anche elettroliti.

L'emulsione di lipidi inclusa in OLIMEL N5E è un'associazione di olio di oliva purificato e olio di soia purificato (rapporto 80/20), con la seguente distribuzione approssimativa di acidi grassi:

- Acidi grassi saturi (SFA) 15%
- Acidi grassi monoinsaturi (MUFA) 65%
- Acidi grassi essenziali polinsaturi (PUFA) 20%

Il rapporto fosfolipidi/trigliceridi è 0,06.

L'olio di oliva contiene delle quantità significative di  $\alpha$ -tocoferolo che, associate a un moderato apporto di PUFA, contribuiscono a migliorare il livello di vitamina E e a ridurre la perossidazione dei lipidi.

La soluzione di amminoacidi contiene 17 amminoacidi serie L (compresi 8 amminoacidi essenziali), richiesti per la sintesi proteica.

Gli amminoacidi rappresentano inoltre una fonte di energia. La loro ossidazione determina l'escrezione di azoto sotto forma di urea.

Il profilo degli amminoacidi è il seguente:

- amminoacidi essenziali/amminoacidi totali: 44,8%
- amminoacidi essenziali (g)/azoto totale (g): 2,8%

- amminoacidi a catena ramificata/amminoacidi totali: 18,3%.

La fonte di carboidrati è il glucosio.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Gli ingredienti di OLIMEL N5E (amminoacidi, elettroliti, glucosio, lipidi) vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti nello stesso modo di quando vengono infusi individualmente.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati studi preclinici con OLIMEL N5E.

Gli studi di tossicità preclinici eseguiti con l'emulsione di lipidi contenuta in OLIMEL N5E hanno identificato i cambiamenti di solito riscontrabili in seguito ad apporto elevato di un'emulsione di lipidi: steatosi, trombocitopenia e colesterolo elevato.

Studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di amminoacidi e di glucosio contenute in OLIMEL N5E di composizioni qualitative e concentrazioni differenti non hanno, tuttavia, rilevato una specifica tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Compartimento con emulsione lipidica:

Fosfatide purificato di uovo

Glicerolo

Sodio oleato

Sodio idrossido per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

Compartimento con soluzione di amminoacidi ed elettroliti:

Acido acetico glaciale per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

Compartimento con soluzione di glucosio e calcio:

Acido cloridrico per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

Non aggiungere altro medicinale o altre sostanze a uno qualsiasi dei costituenti della sacca o all'emulsione ricostituita senza averne prima verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione lipidica).

Le incompatibilità possono derivare, ad esempio, da eccessiva acidità (pH basso) o da contenuto non idoneo di cationi bivalenti ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ) che possono destabilizzare l'emulsione di lipidi.

Come con qualsiasi altra miscela per la nutrizione parenterale, è necessario prendere in considerazione il rapporto calcio/fosfato.

Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato, in particolar modo sotto forma di sali minerali, può causare la formazione di precipitati di fosfato di calcio.

OLIMEL N5E contiene ioni calcio che rappresentano un rischio ulteriore di coagulazione nel sangue o in emocomponenti anticoagulati o conservati con citrato.

Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, compreso OLIMEL N5E, attraverso la stessa linea di infusione (per es., tramite un connettore a Y) a causa del rischio di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

A causa del rischio di precipitazione, OLIMEL N5E non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione o mescolato con ampicillina o fosfenitoina

Verificare la compatibilità con le soluzioni somministrate contemporaneamente attraverso lo stesso set di somministrazione, catetere o cannula.

Non somministrare prima, contemporaneamente o dopo una emotrasfusione tramite la stessa linea, a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni se l'involucro esterno non è danneggiato.

#### Dopo ricostituzione:

Si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura delle membrane di separazione non permanenti tra i tre compartimenti. Tuttavia, la stabilità dell'emulsione ricostituita è stata dimostrata per 7 giorni (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C), seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.

#### Dopo aggiunta di integrazioni (elettroliti, elementi in tracce, vitamine; vedere paragrafo 6.6):

Per specifiche miscele, la stabilità in uso è stata dimostrata per 7 giorni (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C), seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, qualunque miscela va utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la miscelazione e prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono durare normalmente oltre 24 ore, a temperature comprese tra 2°C e 8°C, a meno che l'aggiunta delle integrazioni non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

Conservare nell'involucro esterno.

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

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

La sacca a 3 compartimenti è una sacca in plastica multistrato. Il materiale dello strato interno (di contatto) della sacca è costituito da una miscela di copolimeri poliolefinici ed è compatibile con soluzioni di aminoacidi, glucosio ed emulsioni di lipidi. Gli altri strati sono costituiti da polietilene vinil acetato (EVA) e copoliestere.

Sul compartimento del glucosio è disponibile un punto d'iniezione per l'aggiunta di supplementi.

Sul compartimento degli aminoacidi è disponibile un punto di somministrazione per l'inserimento dello spike per un set d'infusione.

La sacca è confezionata in un involucro esterno con barriera per l'ossigeno, con un sacchetto assorbitore di ossigeno. .

#### Confezioni:

sacca da 1.500 mL: 1 scatola con 4 sacche  
sacca da 2.000 mL: 1 scatola con 4 sacche  
sacca da 2.500 mL: 1 scatola con 2 sacche  
1 sacca da, 1.500 mL, 2.000 mL e 2.500 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Apertura

Rimuovere l'involucro esterno di protezione.

Gettare il sacchetto dell'assorbitore di ossigeno.

Verificare l'integrità della sacca e delle membrane di separazione non permanenti. Usare solo se la sacca non è danneggiata, se le membrane di separazione non permanenti sono intatte (cioè non è presente miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti), se la soluzione di aminoacidi e la soluzione di glucosio sono limpide, incolori o lievemente gialle, ed in pratica prive di particelle visibili, e se l'emulsione di lipidi è un liquido omogeneo con aspetto lattiginoso.

#### Miscelazione delle soluzioni e dell'emulsione

Accertarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.

Arrotolare manualmente la sacca su se stessa, partendo dalla parte alta (estremità con cappio). Le membrane di separazione non permanenti scompariranno dal lato accanto alle aperture. Continuare ad arrotolare la sacca finché le membrane di separazione non siano aperte per circa metà della loro lunghezza.

Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.

Dopo la ricostituzione la miscela è una emulsione omogenea di aspetto lattiginoso.

#### Aggiunte:

La sacca è dotata di una capacità sufficiente a consentire aggiunte, quali vitamine, elettroliti ed elementi in tracce.

Un'eventuale aggiunta (incluse le vitamine) va fatta nella miscela ricostituita (dopo l'apertura delle membrane di separazione non permanenti e dopo la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti).

È possibile aggiungere vitamine anche nel compartimento del glucosio prima che la miscela sia ricostituita (prima dell'apertura delle membrane di separazione non permanenti e prima della miscelazione dei 3 compartimenti).

Quando si eseguono le aggiunte alle formulazioni contenenti elettroliti, si deve considerare la quantità di elettroliti già presente nella sacca.

Le aggiunte devono essere effettuate da personale qualificato in condizioni asettiche.

OLIMEL N5E si può integrare con elettroliti, sulla base della tabella seguente:

<b>Per 1.000 mL</b>			
	<b>Livello incluso</b>	<b>Aggiunta ulteriore massima</b>	<b>Livello totale massimo</b>
sodio	35 mmol	115 mmol	150 mmol
potassio	30 mmol	120 mmol	150 mmol
magnesio	4,0 mmol	1,6 mmol	5,6 mmol
calcio	3,5 mmol	1,5 (0,0 <sup>(a)</sup> ) mmol	5,0 (3,5 <sup>(a)</sup> )mmol
Fosfato inorganico	0 mmol	3,0 mmol	3,0 mmol
Fosfato organico	15 mmol <sup>(b)</sup>	10 mmol	25 mmol <sup>(b)</sup>



<sup>a</sup> Valore corrispondente all'aggiunta del fosfato inorganico

<sup>b</sup> Incluso il fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

#### *Elementi in tracce e vitamine:*

La stabilità è stata dimostrata con preparazioni di vitamine e oligoelementi in commercio (contenenti al massimo 1 mg di ferro).

La compatibilità di altri additivi è disponibile su richiesta.

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione in vena periferica, misurare l'osmolarità finale della miscela.

Per eseguire un'aggiunta:

- l'operazione deve avvenire in condizione asettica.
- Preparare il punto d'iniezione della sacca.
- Forare il punto di iniezione e iniettare gli additivi mediante un ago per iniezione o un dispositivo di ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e le aggiunte.

#### Preparazione dell'infusione

L'operazione deve avvenire in condizione asettica.

Sospendere la sacca.

Rimuovere la protezione in plastica dal punto di somministrazione.

Inserire saldamente lo spike del set di infusione nel punto di somministrazione.

#### Somministrazione

Solo per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo la rottura delle membrane di separazione non permanenti tra i 3 compartimenti e la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti.

Accertarsi che l'emulsione finale per l'infusione non mostri evidenza di separazione delle fasi.

Dopo l'apertura della sacca, il contenuto si deve usare immediatamente. Non conservare mai la sacca aperta per un'infusione successiva. Non ricollegare eventuali sacche parzialmente utilizzate.

Non collegare le sacche in serie onde evitare la possibilità di embolia gassosa dovuta al gas contenuto nella sacca principale.

Eliminare eventuale prodotto non utilizzato, eventuali rifiuti derivati e tutti i dispositivi necessari.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.  
Piazzale dell'Industria 20  
00144 Roma  
Italia

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

N5E,Emulsione per infusione 4 sacche a 3 comparti da 1.500 mL : AIC N. 039941113

N5E,Emulsione per infusione 4 sacche a 3 comparti da 2.000 mL : AIC N. 039941125

N5E,Emulsione per infusione 2 sacche a 3 comparti da 2.500 mL : AIC N. 039941137

N5E,Emulsione per infusione 1 sacca a 3 comparti da 1.500 mL : AIC N. 039941240

N5E,Emulsione per infusione 1 sacca a 3 comparti da 2.000 mL : AIC N. 039941253

N5E,Emulsione per infusione 1 sacca a 3 comparti da 2.500 mL : AIC N. 039941265

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

Data Prima Autorizzazione: Marzo 2011

Data Rinnovo: Luglio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

# **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

OLIMEL

N7, emulsione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OLIMEL N7 si presenta sotto forma di sacca a 3 compartimenti. Ogni sacca contiene una soluzione di glucosio, una emulsione di lipidi e una soluzione di aminoacidi:

	<b>Contenuto per sacca</b>		
	<b>1.00</b>	<b>1.50</b>	<b>2.00</b>
	<b>0 mL</b>	<b>0 mL</b>	<b>0 mL</b>
Soluzione di glucosio 35% (corrispondente a 35 g/100 mL)	400 mL	600 mL	800 mL
Soluzione di aminoacidi 11,1% (corrispondente a 11,1 g/100 mL)	400 mL	600 mL	800 mL
Emulsione di lipidi 20 % (corrispondente a 20 g/100 mL)	200 mL	300 mL	400 mL

Composizione dell'emulsione ricostituita dopo la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti:

<b>Principi attivi</b>	<b>1.000</b>	<b>1.500</b>	<b>2.000</b>
	<b>mL</b>	<b>mL</b>	<b>mL</b>
Olio di oliva purificato + olio di soia purificato <sup>1</sup>	40,00 g	60,00 g	80,00 g
Alanina	6,41 g	9,61 g	12,82 g
Arginina	4,34 g	6,51 g	8,68 g
Acido aspartico	1,28 g	1,92 g	2,56 g
Acido glutammico	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Glicina	3,07 g	4,60 g	6,14 g
Istidina	2,64 g	3,97 g	5,29 g
Isoleucina	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Leucina	3,07 g	4,60 g	6,14 g
Lisina (equivalente a lisina acetato)	3,48 g (4,88 g)	5,23 g (7,31 g)	6,97 g (9,75 g)
Metionina	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Fenilalanina	3,07 g	4,60 g	6,14 g
Prolina	2,64 g	3,97 g	5,29 g
Serina	1,75 g	2,62 g	3,50 g
Treonina	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Triptofano	0,74 g	1,10 g	1,47 g
Tirosina	0,11 g	0,17 g	0,22 g
Valina	2,83 g	4,25 g	5,66 g
	140,00	210,00	280,00
	g	g	g
Glucosio anidro (come Glucosio monoidrato)	(154,00 ) g	(231,00 ) g	(308,00 ) g

<sup>a</sup> Una miscela di olio di oliva purificato (circa 80%) e olio di soia purificato (circa 20%) corrispondente a un rapporto acidi grassi essenziali / acidi grassi totali del 20%.

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

Apporto nutritivo della emulsione ricostituita per ciascun formato della sacca:

	<b>1.000 mL</b>	<b>1.500 mL</b>	<b>2.000 mL</b>
Lipidi	40 g	60 g	80 g
Amminoacidi	44,3 g	66,4 g	88,6 g
Azoto	7,0 g	10,5 g	14,0 g
Glucosio	140,0 g	210,0 g	280,0 g
Energia:			
Calorie totali appross.	1140 kcal	1710 kcal	2270 kcal
Calorie non proteiche appross.	960 kcal	1440 kcal	1920 kcal
Calorie glucosio	560 kcal	840 kcal	1120 kcal
Calorie lipidiche appross. <sup>(2)</sup>	400 kcal	600 kcal	800 kcal
 Rapporto calorie non proteiche/azoto	137 kcal/g	137 kcal/g	137 kcal/g
Rapporto calorie glucosio/lipidi	58/42	58/42	58/42
Calorie lipidi/totali	35%	35%	35%
Elettroliti:			
Fosfato <sup>(3)</sup>	3,0 mmol	4,5 mmol	6,0 mmol
acetato	31 mmol	46 mmol	62 mmol
pH appross.	6,4	6,4	6,4
Osmolarità.	1220 mosm/L	1220 mosm/L	1220 mosm/L

<sup>a</sup> Include calorie da fosfatidi purificati di uovo

<sup>b</sup> Fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Dopo la ricostituzione:  
Emulsione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione:

- Le soluzioni di amminoacidi e di glucosio sono limpide, chiare incolori o leggermente gialle.
- L'emulsione di lipidi è omogenea con aspetto lattiginoso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

OLIMEL N7 è indicato per la nutrizione parenterale per adulti e bambini di età superiore a 2 anni, quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

L'uso di OLIMEL N7 non è raccomandato nei bambini al di sotto di 2 anni a causa della composizione e del volume non adeguati (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Non superare la dose massima giornaliera riportata di seguito. A causa della composizione statica della sacca a compartimenti multipli, può non essere possibile riuscire a soddisfare simultaneamente tutti i fabbisogni nutritivi del paziente. Possono verificarsi situazioni cliniche in cui i pazienti richiedano quantità di elementi nutritivi variabili rispetto alla composizione della sacca statica. In tale situazione, qualunque aggiustamento del volume (dose) deve prendere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri elementi nutritivi di OLIMEL N7. Ad esempio, i pazienti pediatrici possono avere un fabbisogno superiore a 0,2 mmol/kg/giorno di fosfato. In queste circostanze, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione l'aggiustamento del volume (dose) di OLIMEL N7 al fine di soddisfare tale fabbisogno aumentato.

### Negli adulti:

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico del paziente e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N7, oltre che dall'energia o dalle proteine aggiuntive fornite per via orale/enterale. Quindi, i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

I requisiti medi giornalieri sono:

- 0,16-0,35 g azoto/kg peso corporeo (1-2 g di amminoacidi/kg), secondo lo stato nutrizionale del paziente e il grado di stress catabolico,
- 20-40 kcal/kg,
- 20-40 mL fluidi /kg o 1-1,5 mL per kcal spese.

Per Olimel N7 la dose quotidiana massima è definita dall'apporto totale calorico, 40 kcal/kg fornite in un volume di 35 mL/kg, corrispondenti a 1,5 g/kg di amminoacidi, 4,9 g/kg di glucosio, e 1,4 g/kg di lipidi. Per un paziente di 70 kg questo sarebbe equivalente a 2.450 mL di OLIMEL N7 al giorno, che si traduce in un apporto di 108 g di amminoacidi, 343 g di glucosio e 98 g di lipidi (cioè 2.352 kcal non proteiche e 2.793 kcal totali).

Normalmente, la velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora e quindi deve essere regolata per tener conto della dose da somministrare, i volumi da assumere quotidianamente e la durata dell'infusione.

Per OLIMEL N7 la velocità d'infusione massima è 1,7 mL/kg/ora, corrispondenti a 0,08 g/kg/ora per gli amminoacidi; 0,24 g/kg/ora per il glucosio e 0,07 g/kg/ora per i lipidi.

### Nei bambini di età superiore a due anni

Non esistono studi eseguiti sulla popolazione pediatrica.

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico del paziente e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N7, oltre che dall'energia o delle proteine aggiuntive fornite per via orale/enterale.

Inoltre, le esigenze quotidiane di liquidi, azoto ed energia si riducono continuamente con l'età.

Sono stati presi in considerazione 2 gruppi, età tra 2 e 11 anni, ed età tra 12 e 18 anni.

Per Olimel N7, nel gruppo di età tra 2 e 11 anni i fattori limitanti sono la concentrazione dei fosfati per la dose giornaliera (0.2 mmol/kg/die)<sup>a</sup> e la concentrazione dei lipidi per la velocità oraria. Nel gruppo di età tra 12 e 18 anni il fattore limitante è la concentrazione degli ammino acidi sia per la dose giornaliera che per la velocità oraria. Gli apporti risultanti sono mostrati di seguito:

<b>Costituenti</b>	<b>Da 2 a 11 anni</b>		<b>Da 12 a 18 anni</b>	
	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N7 Vol Massimo	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N7 Vol Massimo
<b>Dose massima giornaliera</b>				
Liquidi (mL/kg/d)	60 - 120	67	50 - 80	45
Amminoacidi (g/kg/d)	1 - 2 (fino a 3)	2,9	1 - 2	2,0
Glucosio (g/kg/d)	12 - 14 (fino a 18)	9,3	3 - 10 (fino a 14)	6,4
Lipidi (g/kg/d)	0,5 - 3	2,7	0,5 - 2 (fino a 3)	1,8
Energia totale (kcal/kg/d)	60 - 90	76	30 - 75	52
<b>Massima velocità all'ora</b>				
OLIMEL N7 (mL/kg/h)		3,3		2,7
Aminoacidi (g/kg/h)	0,20	0,15	0,12	0,12
Glucosio (g/kg/h)	1,2	0,46	1,2	0,38
Lipidi (g/kg/h)	0,13	0,13	0,13	0,11

a: Valori raccomandati dalla Linee Guida 2005 ESPGHAN/ ESPEN

Normalmente, la velocità del flusso si deve aumentare gradualmente durante la prima ora e poi deve essere regolata prendendo in considerazione la dose da somministrare, l'apporto di volume giornaliero e la durata dell'infusione.

In generale, nei bambini piccoli si raccomanda di iniziare l'infusione con una dose giornaliera bassa, e di aumentarla gradualmente fino al dosaggio massimo (vedere sopra).

## Modo e durata di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda di usare il contenuto immediatamente dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva .

Dopo la ricostituzione, la miscela è omogenea e ha un aspetto lattiginoso.

Per istruzioni sulla preparazione e la manipolazione dell'emulsione per infusione, vedere il paragrafo 6.6.

Per la sua alta osmolarità, OLIMEL N7 può essere somministrato solo attraverso una vena centrale.

La durata d'infusione raccomandata per una sacca per nutrizione parenterale è compresa tra 12 e 24 ore.

Il trattamento con nutrizione parenterale può proseguire per tutto il tempo richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

### **4.3. Controindicazioni**

L'uso di OLIMEL N7 è controindicato nelle seguenti situazioni:

- In neonati prematuri, infanti e bambini di età inferiore ai 2 anni
- Ipersensibilità alle proteine delle uova, dei semi di soia, dell'arachide o prodotti a base di mais/mais (vedere paragrafo 4.4) oppure a uno dei principi attivi o eccipienti, elencati nel paragrafo 6.1
- Anomalie congenite del metabolismo degli amminoacidi
- Grave iperlipidemia o disturbi gravi del metabolismo dei lipidi caratterizzati da ipertrigliceridemia
- Grave iperglicemia

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

La somministrazione eccessivamente rapida di soluzioni di alimentazione parenterale totale può provocare conseguenze gravi o fatali.

L'infusione deve essere interrotta immediatamente in caso di sviluppo di segni o sintomi di reazione allergica (ad esempio sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, rash cutanei o dispnea). Questo medicinale contiene olio di semi di soia e fosfatidi dell'uovo. Le proteine dei semi di soia e dell'uovo possono causare reazioni di ipersensibilità. Sono state osservate reazioni allergiche crociate tra le proteine dei semi di soia e dell'arachide.

OLIMEL N7 contiene glucosio derivato dal mais che può causare reazioni di ipersensibilità in pazienti con allergia al mais o prodotti derivanti dal mais (vedere paragrafo 4.3)

Sono stati segnalati precipitati di varia natura anche in assenza di sale fosfato nella soluzione.

È stata anche segnalata la formazione di precipitati sospetti nel flusso ematico.

Oltre alla ispezione della soluzione, occorre verificare periodicamente la presenza di precipitati nel set d'infusione e nel catetere.

Se si verificano segni di distress respiratorio, interrompere l'infusione e avviare la valutazione medica.

Non aggiungere altri medicinali o sostanze a qualsiasi componente della sacca o all'emulsione ricostituita, prima di avere verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione di lipidi).

La formazione di precipitati o la destabilizzazione dell'emulsione di lipidi può provocare occlusione vascolare (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

Prima di iniziare l'infusione si devono correggere alterazioni gravi dell'equilibrio di acqua ed elettroliti, gravi stati di sovraccarico di fluidi e disturbi gravi del metabolismo.

Quando si avvia un'infusione per via endovenosa è richiesto uno specifico monitoraggio clinico.

L'infezione dell'accesso vascolare e la sepsi sono complicazioni che si possono verificare in pazienti che ricevono la nutrizione parenterale, soprattutto in caso di scarsa manutenzione di cateteri, degli effetti immunosoppressivi della malattia o dei farmaci. L'attento monitoraggio dei segni, dei sintomi e dei risultati dei test di laboratorio in caso di febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche con il dispositivo di accesso e iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni. I pazienti che richiedono la nutrizione parenterale sono spesso predisposti a complicazioni infettive a causa della malnutrizione e/o dello stato della malattia sottostante. L'occorrenza di complicazioni settiche può essere ridotta con una maggior attenzione per le tecniche asettiche nel posizionamento e mantenimento del catetere e nella preparazione della formulazione nutrizionale.

Nel corso del trattamento, monitorare il bilanciamento di acqua ed elettroliti, l'osmolarità sierica, i trigliceridi sierici, il bilanciamento acido/basico, la glicemia, la funzionalità epatica e renale, la coagulazione e la conta ematica incluse le piastrine.

Con prodotti simili sono stati riportati elevati livelli di enzimi epatici e colestasi. Se si sospetta una insufficienza epatica controllare l'ammoniaca sierica.

Si possono manifestare complicazioni metaboliche se l'apporto nutriente non è adatto alle necessità del paziente o la capacità metabolica di un componente dietetico somministrato non è stata accuratamente valutata. Possono verificarsi effetti metabolici avversi dalla somministrazione



inadeguata o eccessiva di nutrienti o dalla composizione inappropriata di una somministrazione

Per un paziente con particolari necessità.

La somministrazione di soluzioni di amminoacidi può far peggiorare la carenza acuta di folato, quindi si raccomanda di somministrare giornalmente acido folico.

### Stravasato

La sede del catetere deve essere controllata regolarmente per individuare possibili segni di stravasato.

In caso di stravasato, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente mantenendo il catetere o la cannula inseriti per il trattamento immediato del paziente. Se possibile, eseguire un'aspirazione attraverso il catetere o la cannula inseriti per ridurre la quantità di liquido presente nei tessuti prima di rimuovere il catetere o la cannula.

A seconda del prodotto stravasato (inclusi uno o più prodotti mescolati con OLIMEL N7, se applicabile) e dell'estensione o del grado di una possibile lesione, occorre intraprendere misure specifiche appropriate. Le opzioni di trattamento possono includere un intervento non farmacologico, farmacologico e/o chirurgico. In caso di stravasato di grande entità, chiedere la consulenza del chirurgo plastico entro le prime 72 ore.

La sede dello stravasato dovrebbe essere monitorata almeno ogni 4 ore durante le prime 24 ore, poi una volta al giorno

L'infusione non dovrebbe essere riavviata nella stessa vena centrale.

### Insufficienza epatica

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza epatica, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento delle patologie del sistema neurologico associate all'iperammoniemia. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari, soprattutto i parametri di funzionalità epatica, il glucosio, gli elettroliti e i trigliceridi del sangue.

### Insufficienza renale

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza renale, soprattutto in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione dell'eccesso di scarto renale. In questi pazienti si devono monitorare costantemente lo stato dei fluidi, dei trigliceridi e degli elettroliti.

### Problemi ematologici

Usare con cautela nei pazienti con disturbi della coagulazione e anemia. Si devono monitorare costantemente l'ematocrito e i parametri della coagulazione.

### Problemi endocrini e del metabolismo

Usare con cautela nei pazienti con:

- Acidosi metabolica. Non è consigliata la somministrazione di carboidrati in presenza di acidosi lattica. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Diabete mellito. Monitorare la concentrazione di glucosio, glucosuria, chetonuria e, se possibile, regolare con i dosaggi di insulina.

- Iperlipidemia dovuta alla presenza di lipidi nell'emulsione per infusione. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.

Controllare con regolarità le concentrazioni dei trigliceridi sierici e la capacità dell'organismo di rimuovere i lipidi.

Le concentrazioni di trigliceridi sierici non devono superare i 3 mmol/L durante l'infusione.

Se si sospetta un'anomalia del metabolismo dei lipidi, si raccomanda la misurazione quotidiana dei trigliceridi sierici, senza somministrare lipidi per un periodo di 5-6 ore. Negli adulti, il siero deve essere limpido in meno di 6 ore dall'interruzione dell'infusione che contiene l'emulsione di lipidi. L'infusione successiva deve essere somministrata solo quando le concentrazioni di trigliceridi sierici sono tornate ai valori preesistenti.

Con prodotti simili è stata riportata la sindrome da sovraccarico di grassi. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N7 può provocare una "sindrome da sovraccarico di grasso", che può essere causata da sovradosaggio; tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome si possono manifestare anche quando il prodotto è somministrato attenendosi alle istruzioni (vedere anche paragrafo 4.8).

In caso di iperglicemia, si deve regolare la velocità di infusione di OLIMEL N7 e/o somministrare l'insulina.

**NON SOMMINISTRARE ATTRAVERSO UNA VENA PERIFERICA.**

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione, misurare l'osmolarità finale della miscela. La miscela ottenuta deve essere somministrata tramite catetere venoso centrale o periferico, secondo la sua osmolarità finale. Se la miscela finale somministrata è ipertonica, può causare irritazione della vena quando la si somministra in una vena periferica.

Sebbene vi sia un naturale contenuto di oligoelementi e vitamine nel prodotto, i livelli sono insufficienti per soddisfare le richieste dell'organismo; pertanto devono essere aggiunti per prevenire lo sviluppo di eventuali carenze. Fare riferimento alle istruzioni per eseguire le aggiunte a questo prodotto.

Somministrare con cautela OLIMEL N7 pazienti che presentino un aumento di osmolarità, insufficienza surrenale, scompenso cardiaco o disfunzione polmonare.

In pazienti malnutriti, l'avvio della nutrizione parenterale può influenzare lo spostamento dei liquidi con conseguente edema polmonare e insufficienza cardiaca congestizia oltre alla riduzione delle concentrazioni sieriche di potassio, fosforo, magnesio o vitamine solubili in acqua. Tali modifiche si possono verificare entro 24-48 ore, quindi si raccomanda un avvio attento

e graduale della nutrizione parenterale assieme a uno stretto monitoraggio e alle idonee regolazioni di liquido, elettroliti, oligoelementi e vitamine.

Non collegare le sacche in serie per evitare la possibilità di embolia gassosa a causa del gas residuo presente nella sacca principale.

#### Precauzioni particolari in età pediatrica

Quando somministrato a bambini di età superiore ai 2 anni, è essenziale l'utilizzo di una sacca che abbia un volume uguale al dosaggio giornaliero.

OLIMEL N7 non è idoneo per l'uso in bambini di età inferiore a 2 anni, poiché

- l'apporto di glucosio è troppo basso e causa un basso rapporto glucosio/lipidi;
- l'assenza di cisteina rende inadeguato il profilo degli amminoacidi;
- i fosfati sono troppo bassi e non sono inclusi altri elettroliti
- E i volumi delle sacche non sono adeguati.

Nei bambini al di sopra dei 2 anni, deve essere infusa una aggiunta di glucosio per raggiungere la sopramenzionata dose giornaliera raccomandata. Deve essere eseguita un'integrazione di fosfati e calcio per raggiungere le quantità pediatriche raccomandate (circa 0,2 mmol/kg/d). La velocità di infusione massima è di 3,3 mL/kg/ora nei bambini da 2 a 11 anni di età e 2,7 mL/kg/ora nei bambini da 12 a 18 anni di età.

L'integrazione di vitamine ed oligoelementi è sempre richiesta. Si devono utilizzare formulazioni pediatriche.

Per evitare i rischi associati a velocità d'infusione troppo alta, si raccomanda l'uso di un'infusione continua e controllata.

L'infusione per via endovenosa degli amminoacidi è accompagnata da un aumento della escrezione urinaria degli oligoelementi, in particolare rame e zinco. Questo si deve tenere in considerazione nel dosaggio degli oligoelementi, specialmente durante la nutrizione per via endovenosa a lungo termine.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

OLIMEL N7 non deve essere somministrato contemporaneamente a sangue tramite lo stesso set d'infusione per la possibilità di pseudoagglutinazione.

I lipidi contenuti in questa emulsione possono interferire con i risultati di determinati test di laboratorio (ad esempio, bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina ematica) se il campione

di sangue è prelevato prima che i lipidi vengano eliminati (in genere vengono eliminati dopo un periodo di 5-6 ore senza ricevere lipidi). OLIMEL N7 contiene vitamina K, presente naturalmente nelle emulsioni di lipidi. Le dosi raccomandate di OLIMEL N7 contengono basse quantità di vitamine K, che non dovrebbero influenzare gli effetti dei derivati della cumarina.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono dati clinici sull'utilizzo di OLIMEL N7 su donne in gravidanza o in allattamento.

Dato l'utilizzo e le indicazioni di OLIMEL N7, il prodotto può essere preso in considerazione durante la gravidanza e l'allattamento se necessario.

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

Non rilevante.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Si possono verificare potenziali effetti indesiderati come conseguenza di un uso non corretto (ad esempio: sovradosaggio, eccessiva velocità di infusione) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

All'inizio dell'infusione, uno dei seguenti segni anomali (sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, eruzione cutanea, dispnea) deve indurre alla immediata interruzione dell'infusione.

È stato condotto uno studio in doppio cieco, controllato attivamente sull'efficacia e sulla sicurezza di OLIMEL N9-840. Sono stati arruolati e trattati 28 pazienti con varie condizioni mediche (per es. digiuno postoperatorio, malnutrizione grave, apporto enterale insufficiente o proibito), i pazienti nel gruppo OLIMEL hanno ricevuto il farmaco fino a 40 mL/kg/d per 5 giorni

I dati raccolti da studi clinici e l'esperienza post-marketing indicano le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate aOlimel N7

<b>Classificazione Organo sistemica organi</b>	<b>Termine MedDRA preferito</b>	<b>Frequenza<sup>a</sup></b>
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Comune
	Ipertrigliceridemia	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Diarrea	Comune

	Nausea	Comune
Patologie vascolari	Iperensione	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stravasos nella sede di infusione: può dar luogo a: dolore, irritazione, tumefazione/edema, eritema/calore, necrosi della cute, vesciche / vescicole, infiammazione, indurimento, tensione cutanea	Non nota <sup>b</sup>

a: Frequenza è definita molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ , a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ , a  $< 1/100$ );

raro ( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

b: Effetti indesiderati riportati durante l'esperienza post-commercializzazione di OLIMEL N7

Le seguenti classi di reazioni avverse da farmaci (ADR) sono state descritte in altre fonti in relazione a prodotti di nutrizione parentale simili, la frequenza di questi eventi non è stata stimata.

- Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia
- Patologie epatobiliari: colestasi, epatomegalia, ittero
- Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità
- Esami diagnostici: aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento delle transaminasi, aumento della bilirubina nel sangue, enzimi epatici elevati
- Patologie renali e urinarie: Azotemia
- Patologie vascolari: precipitati vascolari polmonari (embolia vascolare polmonare e distress respiratorio) (vedere paragrafo 4.4)

#### Sindrome da sovraccarico di grassi (molto raro)

La sindrome può essere causata dalla somministrazione non corretta (per es., sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore di quanto raccomandato, vedere paragrafo 4.9); tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome possono manifestarsi anche all'avvio dell'infusione quando il prodotto viene somministrato attenendosi alle istruzioni. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N7, accompagnata da clearance plasmatica prolungata, può causare una "sindrome da sovraccarico di grassi". Questa sindrome è associata a un improvviso peggioramento delle condizioni cliniche del paziente ed è caratterizzata da manifestazioni quali febbre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, iperlipidemia, infiltrazione lipidica epatica (epatomegalia), deterioramento della funzionalità epatica e manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (es.coma). La

sindrome è generalmente reversibile dopo l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica

#### 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

### **4.9. Sovradosaggio**

In caso di somministrazione non corretta (sovradosaggio e/o velocità d'infusione maggiore di quanto raccomandato), possono manifestarsi segni di ipervolemia e acidosi.

Un'infusione eccessivamente rapida o una somministrazione di un volume eccessivo può causare nausea, vomito, brividi, mal di testa, vampate di calore, iperidrosi e disturbi degli elettroliti. Se ciò dovesse accadere, interrompere immediatamente l'infusione.

Nel caso in cui la velocità d'infusione del glucosio superi la clearance possono svilupparsi iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare.

La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi può avere come conseguenza una "sindrome da sovraccarico di grassi", i cui effetti sono solitamente reversibili in seguito all'interruzione dell'infusione di lipidi (vedere anche paragrafo 4.8).

In alcuni casi gravi, si possono rendere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/combinazioni  
Codice ATC: B05 BA10.

Il contenuto di azoto di OLIMEL N7 (amminoacidi serie L) e di energia (glucosio e trigliceridi) consente il mantenimento di un adeguato equilibrio azoto/energia.

Questa formulazione senza elettroliti consente di adattare l'apporto elettrolitico individuale per soddisfare le richieste specifiche.

L'emulsione di lipidi inclusa in OLIMEL N7 è un'associazione di olio di oliva purificato e olio di soia purificato (rapporto 80/20), con la seguente distribuzione approssimativa di acidi grassi:

- Acidi grassi saturi (SFA) 15%
- Acidi grassi monoinsaturi (MUFA) 65%
- Acidi grassi essenziali polinsaturi (PUFA) 20%

Il rapporto fosfolipidi/trigliceridi è 0,06.

L'olio di oliva contiene quantità significative di  $\alpha$ -tocoferolo che, associate a un moderato apporto di PUFA, contribuisce a migliorare il livello di vitamina E e a ridurre la perossidazione dei lipidi.

La soluzione di amminoacidi contiene 17 amminoacidi serie L (compresi 8 amminoacidi essenziali), indispensabili per la sintesi proteica.

Gli amminoacidi rappresentano inoltre una fonte di energia. La loro ossidazione determina l'escrezione di azoto sotto forma di urea.

Il profilo degli amminoacidi è il seguente:

- amminoacidi essenziali/amminoacidi totali: 44,8%
- amminoacidi essenziali (g)/azoto totale (g): 2,8%
- amminoacidi a catena ramificata/amminoacidi totali: 18,3%.

La fonte di carboidrati è il glucosio.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Gli ingredienti di OLIMEL N7 (amminoacidi, glucosio, lipidi) vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti nello stesso modo di quando vengono infusi individualmente.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati studi preclinici con OLIMEL N7.

Gli studi di tossicità preclinici eseguiti con l'emulsione di lipidi contenuta in OLIMEL N7 hanno identificato i cambiamenti di solito riscontrabili in seguito ad apporto elevato di un'emulsione di lipidi: fegato grasso, trombocitopenia e colesterolo elevato.

Studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di amminoacidi e di glucosio contenute in OLIMEL N7 di composizioni qualitative e concentrazioni differenti non hanno, tuttavia, rilevato una specifica tossicità.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1. Elenco degli eccipienti**

Compartimento con emulsione lipidica:

Fosfatide purificato di uovo  
Glicerolo  
Sodio oleato  
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

Compartimento con soluzione di amminoacidi:  
Acido acetico glaciale (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

Compartimento con soluzione di glucosio:  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2. Incompatibilità**

Non aggiungere altri medicinali o altre sostanze a uno dei tre costituenti della sacca o all'emulsione ricostituita senza averne prima verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione lipidica).

Le incompatibilità possono derivare, ad esempio, da eccessiva acidità (pH basso) o da contenuto non idoneo di cationi bivalenti ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ) che possono destabilizzare l'emulsione di lipidi.

Come con qualsiasi altra miscela per la nutrizione parenterale, è necessario prendere in considerazione il rapporto calcio/fosfato.

Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato, in particolar modo sotto forma di sali minerali, può causare la formazione di precipitati di fosfato di calcio.

A causa del rischio di precipitazione, OLIMEL N7 non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione o mescolato con ampicillina o fosfenitoina.

Verificare la compatibilità con le soluzioni somministrate contemporaneamente attraverso lo stesso set di infusione, catetere o cannula.

Non somministrare prima, contemporaneamente o dopo una emotrasfusione tramite la stessa linea, a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

## **6.3. Periodo di validità**

2 anni se l'involucro esterno non è danneggiato.

Dopo ricostituzione:

Si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura delle membrane di separazione non permanenti tra i tre compartimenti. Tuttavia, la stabilità dell'emulsione ricostituita è stata dimostrata per 7 giorni (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C), seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.



Dopo aggiunta di integrazioni (elettroliti, elementi in tracce, vitamine; vedere paragrafo 6.6):

Per specifiche miscele, la stabilità in uso è stata dimostrata per 7 giorni (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C), seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, qualunque miscela va utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la miscelazione e prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono durare normalmente oltre 24 ore, a temperature comprese tra 2°C e 8°C, a meno che l'aggiunta delle integrazioni non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

Conservare nell'involucro esterno.

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

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

La sacca a tre compartimenti è una sacca in plastica multistrato. Il materiale dello strato interno (di contatto) della sacca è costituito da una miscela di copolimeri poliolefinici ed è compatibile con soluzioni di aminoacidi, glucosio ed emulsioni di lipidi. Gli altri strati sono costituiti da polietilene vinil acetato (EVA) e copoliestere.

Sul compartimento del glucosio è disponibile un punto d'iniezione per l'aggiunta di supplementi.

Sul compartimento degli aminoacidi è disponibile un punto di somministrazione per l'inserimento dello spike per un set d'infusione.

La sacca è confezionata in un involucro esterno con barriera per l'ossigeno, con un sacchetto assorbitore di ossigeno.

Confezioni:

sacca da 1.000 mL: 1 scatola con 6 sacche

sacca da 1.500 mL: 1 scatola con 4 sacche

sacca da 2.000 mL: 1 scatola con 4 sacche

1 sacca da 1.000 mL, 1500 mL e 2000 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

## Apertura

Rimuovere l'involucro esterno di protezione.

Gettare il sacchetto dell'assorbitore di ossigeno.

Verificare l'integrità della sacca e delle membrane di separazione non permanenti. Usare solo se la sacca non è danneggiata, se le membrane di separazione non permanenti sono intatte (cioè non è presente miscelazione del contenuto dei tre compartimenti), se la soluzione di amminoacidi e la soluzione di glucosio sono limpide, incolori o lievemente gialle, in pratica prive di particelle visibili, e se l'emulsione di lipidi è un liquido omogeneo con aspetto lattiginoso.

## Miscelazione delle soluzioni e dell'emulsione

Accertarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.

Arrotolare manualmente la sacca su se stessa, partendo dalla parte alta (estremità con cappio). Le membrane di separazione non permanenti scompariranno dal lato accanto alle aperture. Continuare ad arrotolare finché le membrane di separazione non siano aperte per circa metà della loro lunghezza.

Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.

Dopo la ricostituzione la miscela è una emulsione omogenea di aspetto lattiginoso.

## Aggiunte:

La sacca è dotata di una capacità sufficiente a consentire aggiunte, quali vitamine, elettroliti ed elementi in tracce.

Un'eventuale aggiunta (incluse le vitamine) va fatta nella miscela ricostituita (dopo l'apertura delle membrane di separazione non permanenti e dopo la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti).

È possibile aggiungere vitamine anche nel compartimento del glucosio prima che la miscela sia ricostituita (prima dell'apertura delle membrane di separazione non permanenti e prima della miscelazione dei 3 compartimenti).

Quando si eseguono le aggiunte alle formulazioni contenenti elettroliti, si deve considerare la quantità di elettroliti già presente nella sacca.

Le aggiunte devono essere effettuate da personale qualificato in condizioni asettiche.

OLIMEL N7 si può integrare con elettroliti, sulla base della tabella seguente:

<b>Per 1000 mL</b>			
	<b>Livello incluso</b>	<b>Aggiunta ulteriore massima</b>	<b>Livello totale massimo</b>
sodio	0 mmol	150 mmol	150 mmol
potassio	0 mmol	150 mmol	150 mmol
magnesio	0 mmol	5,6 mmol	5,6 mmol
calcio	0 mmol	5,0 (3,5 <sup>(a)</sup> ) mmol	5,0 (3,5 <sup>(a)</sup> ) mmol
Fosfato inorganico	0 mmol	8,0 mmol	8,0 mmol
Fosfato organico	3 mmol <sup>(b)</sup>	22 mmol	25 mmol <sup>(b)</sup>

<sup>a</sup> Valore corrispondente all'aggiunta del fosfato inorganico

<sup>b</sup> Incluso il fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

#### *Elementi in tracce e vitamine:*

È stata dimostrata la stabilità fino alla dose giornaliera raccomandata.

La compatibilità di altri additivi è disponibile su richiesta.

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione in vena periferica, misurare l'osmolarità finale della miscela.

Per eseguire un'aggiunta:

- L'operazione deve avvenire in condizione asettica.
- Preparare il punto d'iniezione della sacca.
- Forare il punto di iniezione e iniettare gli additivi mediante un ago per iniezione o un dispositivo di ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e le aggiunte.

#### Preparazione dell'infusione

L'operazione deve avvenire in condizione asettica.

Sospendere la sacca.

Rimuovere la protezione in plastica dal punto di somministrazione.

Inserire saldamente lo spike del set di infusione nel punto di somministrazione.

#### Somministrazione

Solo per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo la rottura delle membrane di separazione non permanenti tra i tre compartimenti e la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti.

Accertarsi che l'emulsione finale per l'infusione non mostri evidenza di separazione delle fasi.

Dopo l'apertura della sacca, il contenuto deve essere usato immediatamente e non lo si deve mai conservare per un'infusione successiva. Non ricollegare eventuali sacche parzialmente utilizzate.

Non collegare in serie per evitare la possibilità di embolia gassosa dovuta al gas contenuto nella sacca principale.

Eliminare eventuale prodotto non utilizzato, eventuali rifiuti derivati e tutti i dispositivi necessari.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.  
Piazzale dell'Industria 20  
00144 Roma  
Italia

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

N7, Emulsione per infusione 6 sacche a 3 compartimenti da 1000 mL : AIC N. 039941176

N7, Emulsione per infusione 4 sacche a 3 compartimenti da 1500 mL : AIC N. 039941188

N7, Emulsione per infusione 4 sacche a 3 compartimenti da 2000 mL : AIC N. 039941190

N7, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 compartimenti da 1000 mL : AIC N. 039941339

N7, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 compartimenti da 1500 mL: AIC N. 039941341

N7, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 compartimenti da 2000 mL : AIC N. 039941354

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

Data Prima Autorizzazione: Marzo 2011

Data Rinnovo: Luglio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLIMEL

N7E, emulsione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OLIMEL N7E si presenta sotto forma di sacca a 3 compartimenti. Ogni sacca contiene una soluzione di glucosio con calcio, una emulsione di lipidi e una soluzione di amminoacidi con altri elettroliti:

	Contenuto per sacca		
	1.000 mL	1.500 mL	2.000 mL
Soluzione di glucosio 35% (corrispondente a 35 g/100 mL)	400 mL	600 mL	800 mL
Soluzione di amminoacidi 11,1% (corrispondente a 11,1 g/100 mL)	400 mL	600 mL	800 mL
Emulsione di lipidi 20% (corrispondente a 20 g/100 mL)	200 mL	300 mL	400 mL

Agenzia Italiana del Farmaco

Composizione dell'emulsione ricostituita dopo la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti:

<b>Principi attivi</b>	<b>1.000 mL</b>	<b>1.500 mL</b>	<b>2.000 mL</b>
Olio di oliva purificato + olio di soia purificato <sup>a</sup>			80,00 g
Alanina	40,00 g	60,00 g	
Arginina	6,41 g	9,61 g	12,82 g
Acido aspartico	4,34 g	6,51 g	8,68 g
Acido glutammico	1,28 g	1,92 g	2,56 g
Glicina	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Istidina	3,07 g	4,60 g	6,14 g
Isoleucina	2,64 g	3,97 g	5,29 g
Leucina	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Lisina	3,07 g	4,60 g	6,14 g
(equivalente a lisina acetato)	3,48 g	5,23 g	6,97 g
Metionina	(4,88 g)	(7,31 g)	(9,75g)
Fenilalanina	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Prolina	3,07 g	4,60 g	6,14 g
Serina	2,64 g	3,97 g	5,29 g
Treonina	1,75 g	2,62 g	3,50 g
Triptofano	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Tirosina	0,74 g	1,10 g	1,47 g
Valina	0,11 g	0,17 g	0,22 g
Sodio acetato, triidrato	2,83 g	4,25 g	5,66 g
Sodio glicerofosfato idrato	1,50 g	2,24 g	2,99 g
Potassio cloruro	3,67 g	5,51 g	7,34 g
Magnesio cloruro, esaidrato	2,24 g	3,35 g	4,47 g
Calcio cloruro, biidrato	0,81 g	1,22 g	1,62 g
	0,52 g	0,77 g	1,03 g
	140,00 g		280,00 g
		210,00 g	
Glucosio anidro (equivalente a Glucosio monoidrato)	(154,00 g)	(231,00 g)	(308,00 g)

<sup>a</sup> Una miscela di olio di oliva purificato (circa 80%) e olio di soia purificato (circa 20%) corrispondente a un rapporto acidi grassi essenziali / acidi grassi totali del 20%.

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

Apporto nutritivo della emulsione ricostituita per ciascun formato della sacca:

	<b>1.000 mL</b>	<b>1.500 mL</b>	<b>2.000 mL</b>
Lipidi	40 g	60 g	80 g
Amminoacidi	44,3 g	66,4 g	88,6 g
Azoto	7,0 g	10,5 g	14,0 g
Glucosio	140,0 g	210,0 g	280,0 g
<b>Energia:</b>			
Calorie totali appross.	1140 kcal	1710 kcal	2270 kcal
Calorie non proteiche.	960 kcal	1440 kcal	1920 kcal
Calorie glucosio	560 kcal	840 kcal	1120 kcal
Calorie lipidiche. <sup>(a)</sup>	400 kcal	600 kcal	800 kcal
Rapporto calorie non proteiche/azoto	137 kcal/g	137 kcal/g	137 kcal/g
Rapporto calorie glucosio/lipidi	58/42	58/42	58/42
Calorie lipidi/totali	35%	35%	35%
<b>Elettroliti:</b>			
sodio	35,0 mmol	52,5 mmol	70,0 mmol
potassio	30,0 mmol	45,0 mmol	60,0 mmol
magnesio	4,0 mmol	6,0 mmol	8,0 mmol
calcio	3,5 mmol	5,3 mmol	7,0 mmol
Fosfato <sup>(b)</sup>	15,0 mmol	22,5 mmol	30,0 mmol
acetato	45 mmol	67 mmol	89 mmol
cloruro	45 mmol	68 mmol	90 mmol
pH.	6,4	6,4	6,4
Osmolarità.	1.360 mosm/L	1.360 mosm/L	1.360 mosm/L

<sup>a</sup> Include calorie da fosfatidi purificati di uovo

<sup>b</sup> Include fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Dopo la ricostituzione:

Emulsione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione:

- Le soluzioni di amminoacidi e di glucosio sono limpide, chiare incolori o leggermente gialle.
- L'emulsione di lipidi è omogenea con aspetto lattiginoso.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

OLIMEL N7E è indicato per la nutrizione parenterale per adulti e bambini di età superiore a 2 anni, quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

#### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

L'uso di OLIMEL N7E non è raccomandato nei bambini al di sotto di 2 anni a causa della composizione e del volume non adeguati (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Non superare la dose massima giornaliera riportata di seguito. A causa della composizione statica della sacca a compartimenti multipli, può non essere possibile riuscire a soddisfare simultaneamente tutti i fabbisogni nutritivi del paziente. Possono verificarsi situazioni cliniche in cui i pazienti richiedano quantità di elementi nutritivi variabili rispetto alla composizione della sacca statica. In tale situazione, qualunque aggiustamento del volume (dose) deve prendere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri elementi nutritivi di OLIMEL N7E. Ad esempio, i pazienti pediatrici possono avere un fabbisogno superiore a 0,2 mmol/kg/giorno di fosfato. In queste circostanze, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione l'aggiustamento del volume (dose) di OLIMEL N7E al fine di soddisfare tale fabbisogno aumentato.

##### Negli adulti:

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N7E del paziente, oltre che dall'energia o dalle proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.



I requisiti medi giornalieri sono:

- 0,16-0,35 g azoto/kg peso corporeo (1-2 g di amminoacidi/kg), secondo lo stato nutrizionale del paziente e il grado di stress catabolico,
- 20-40 kcal/kg,
- 20-40 mL fluidi /kg o 1-1,5 mL per kcal spese.

Per Olimel N7E la dose quotidiana massima è definita dall'apporto totale calorico, 40 kcal/kg fornite in un volume di 35 mL/kg, corrispondenti a 1,5g/kg amminoacidi, 4,9 g/kg glucosio, e 1,4 g/kg lipidi, 1,2 mmol/kg sodio e 1,1 mmol/kg potassio. Per un paziente di 70 kg questo sarebbe equivalente a 2450 mL di OLIMEL N7E al giorno, che si traduce in un apporto di 108g amminoacidi, 343 g glucosio e 98 g lipidi (cioè 2352 kcal non proteiche e 2793 kcal totali).

Normalmente, la velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora quindi deve essere regolata per tener conto della dose da somministrare, i volumi da assumere quotidianamente e la durata dell'infusione.

Per OLIMEL N7E la velocità d'infusione massima è 1,7 mL/kg/ora, corrispondenti a 0,08 g/kg/ora amminoacidi, 0,24 g/kg/ora glucosio e 0,07 g/kg/ora lipidi.

#### Nei bambini di età superiore a due anni

Non esistono studi eseguiti sulla popolazione pediatrica.

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N7E del paziente, oltre che da energia o proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto, i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

Inoltre, le esigenze quotidiane di liquidi, azoto ed energia si riducono continuamente con l'età.

Sono stati presi in considerazione 2 gruppi, età tra 2 e 11 anni, ed età tra 12 e 18 anni.

Per Olimel N7E, nel gruppo di età tra 2 e 11 anni i fattori limitanti sono la concentrazione dei fosfati per la dose giornaliera (0.2 mmol/kg/die)<sup>a</sup> e la concentrazione dei lipidi per la velocità oraria. Nel gruppo di età tra 12 e 18 anni i fattori limitanti sono la concentrazione dei fosfati per la dose giornaliera (0.2 mmol/kg/die)<sup>a</sup> e la concentrazione degli amminoacidi per la velocità oraria. Gli apporti risultanti sono mostrati di seguito:

<b>Costituenti</b>	<b>Da 2 a 11 anni</b>		<b>Da 12 a 18 anni</b>	
	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N7E Vol Massimo	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N7E Vol Massimo
<b>Dose massima giornaliera</b>				
Liquidi (mL/kg/d)	60 - 120	13	50 - 80	13
Amminoacidi (g/kg/d)	1 - 2 (fino a 3)	0,6	1 - 2	0,6
Glucosio (g/kg/d)	12 - 14 (fino a 18)	1,9	3 - 10 (fino a 14)	1,9
Lipidi (g/kg/d)	0,5 - 3	0,5	0,5 - 2 (fino a 3)	0,5
Energia totale (kcal/kg/d)	60 - 90	15	30 - 75	15
<b>Massima velocità all'ora</b>				
OLIMEL N7E (mL/kg/h)		3,3		2,7
Aminoacidi(g/kg/h)	0,20	0,15	0,12	0,12
Glucosio (g/kg/h)	1,2	0,46	1,2	0,38
Lipidi (g/kg/h)	0,13	0,13	0,13	0,11

a: Valori raccomandati dalla Linee Guida 2005 ESPGHAN/ ESPEN

Normalmente, la velocità del flusso si deve aumentare gradualmente durante la prima ora e poi deve essere regolata prendendo in considerazione la dose da somministrare, l'apporto di volume giornaliero e la durata dell'infusione.

In generale, nei bambini piccoli si raccomanda di iniziare l'infusione con una dose giornaliera bassa, e di aumentarla gradualmente fino al dosaggio massimo (vedere sopra).

#### Modo e durata di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda di usare il contenuto immediatamente dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Dopo la ricostituzione, la miscela è omogenea e ha un aspetto lattiginoso.

Per istruzioni sulla preparazione e la manipolazione dell'emulsione per infusione, vedere il paragrafo 6.6.

Per la sua alta osmolarità, OLIMEL N7E può essere somministrato solo attraverso una vena centrale.

La durata d'infusione raccomandata per una sacca per nutrizione parenterale è compresa tra 12 e 24 ore.

Il trattamento con nutrizione parenterale può proseguire per tutto il tempo richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

#### **4.3. Controindicazioni**

L'uso di OLIMEL N7E è controindicato nelle seguenti situazioni:

- In neonati prematuri, infanti e bambini di età inferiore ai 2 anni
- Ipersensibilità alle proteine delle uova, dei semi di soia, dell'arachide o prodotti a base di mais/mais (vedere paragrafo 4.4) oppure a uno dei principi attivi o eccipienti, elencati nel paragrafo 6.1
- Anomalie congenite del metabolismo degli amminoacidi
- Grave iperlipidemia o disturbi gravi del metabolismo dei lipidi caratterizzati da ipertrigliceridemia
- Grave iperglicemia
- Concentrazioni plasmatiche patologicamente elevate di sodio, potassio, magnesio, calcio e/o fosforo

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

La somministrazione eccessivamente rapida di soluzioni di alimentazione parenterale totale può provocare conseguenze gravi o fatali.

L'infusione deve essere interrotta immediatamente in caso di sviluppo di segni o sintomi di reazione allergica (ad esempio sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, rash cutanei o dispnea). Questo medicinale contiene olio di semi di soia e fosfatidi dell'uovo. Le proteine dei semi di soia e dell'uovo possono causare reazioni di ipersensibilità. Sono state osservate reazioni allergiche crociate tra le proteine dei semi di soia e dell'arachide.

OLIMEL N7E contiene glucosio derivato dal mais che può causare reazioni di ipersensibilità in pazienti con allergia al mais o prodotti derivanti dal mais (vedere paragrafo 4.3)

Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, neanche attraverso diverse linee di infusione o diverse sedi di infusione. Il ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza uno dopo l'altro se si utilizzano linee di infusione in diverse sedi o se le linee di infusione vengono sostituite o accuratamente lavate con soluzione fisiologica tra un'infusione e l'altra per evitare la formazione di precipitati. Nei pazienti che richiedono un'infusione continua con soluzioni per nutrizione parenterale totale contenenti calcio, gli operatori sanitari possono voler prendere in considerazione l'uso di trattamenti antibatterici alternativi che non comportano un rischio simile di formazione di precipitati. Se l'uso di ceftriaxone è considerato necessario in pazienti che richiedono la nutrizione continua, le soluzioni per nutrizione parenterale totale e ceftriaxone possono essere somministrati simultaneamente, sebbene attraverso diverse linee di infusione in sedi diverse. In alternativa, l'infusione della soluzione per nutrizione parenterale totale può essere interrotta durante il periodo di infusione di ceftriaxone, considerando l'avvertimento di lavare le linee di infusione tra una soluzione e l'altra (vedere paragrafi 4.5 e 6.2).

Precipitati vascolari polmonari che causano embolia vascolare polmonare e distress respiratorio sono stati segnalati in pazienti che ricevevano la nutrizione parenterale. In alcuni casi, si sono verificati esiti infausti. L'aggiunta eccessiva di calcio e fosfati aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio (vedere paragrafo 6.2).

Non aggiungere altri medicinali o sostanze a qualsiasi componente della sacca o all'emulsione ricostituita, prima di avere verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione di lipidi).

La formazione di precipitati o la destabilizzazione dell'emulsione di lipidi può provocare occlusione vascolare (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

Prima di iniziare l'infusione si devono correggere alterazioni gravi dell'equilibrio di acqua ed elettroliti, gravi stati di sovraccarico di fluidi e disturbi gravi del metabolismo.

Quando si avvia un'infusione per via endovenosa è richiesto uno specifico monitoraggio clinico.

L'infezione dell'accesso vascolare e la sepsi sono complicazioni che si possono verificare in pazienti che ricevono la nutrizione parenterale, soprattutto in caso di scarsa manutenzione di cateteri, degli effetti immunosoppressivi della malattia o dei farmaci. L'attento monitoraggio dei segni, dei sintomi e dei risultati dei test di laboratorio in caso di febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche con il dispositivo di accesso e iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni. I pazienti che richiedono la nutrizione parenterale sono spesso predisposti a complicazioni infettive a causa della malnutrizione e/o dello stato della malattia sottostante. L'occorrenza di complicazioni settiche può essere ridotta con una maggior attenzione per le tecniche asettiche nel posizionamento e mantenimento del catetere e nella preparazione della formulazione nutrizionale.

Nel corso del trattamento, monitorare il bilanciamento di acqua ed elettroliti, l'osmolarità sierica, i trigliceridi sierici, il bilanciamento

acido/basico, la glicemia, la funzionalità epatica e renale, la coagulazione e la conta ematica incluse le piastrine.

Con prodotti simili sono stati riportati elevati livelli di enzimi epatici e colestasi. Se si sospetta una insufficienza epatica controllare l'ammoniaca sierica.

Si possono manifestare complicazioni metaboliche se l'apporto nutriente non è adatto alle necessità del paziente o la capacità metabolica di un componente dietetico somministrato non è stata accuratamente valutata. Possono verificarsi effetti metabolici avversi dalla somministrazione inadeguata o eccessiva di nutrienti o dalla composizione inappropriata di una somministrazione per un paziente con particolari necessità.

La somministrazione di soluzioni di amminoacidi può far peggiorare la carenza acuta di folato, quindi si raccomanda di somministrare giornalmente acido folico.

#### Stravasato

La sede del catetere deve essere controllata regolarmente per individuare possibili segni di stravasato.

In caso di stravasato, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente mantenendo il catetere o la cannula inseriti per il trattamento immediato del paziente. Se possibile, eseguire un'aspirazione attraverso il catetere o la cannula inseriti per ridurre la quantità di liquido presente nei tessuti prima di rimuovere il catetere o la cannula.

A seconda del prodotto stravasato (inclusi uno o più prodotti mescolati con OLIMEL N7E, se applicabile) e dell'estensione o del grado di una possibile lesione, occorre intraprendere misure specifiche appropriate. Le opzioni di trattamento possono includere un intervento non farmacologico, farmacologico e/o chirurgico. In caso di stravasato di grande entità, chiedere la consulenza del chirurgo plastico entro le prime 72 ore.

La sede dello stravasato dovrebbe essere monitorata almeno ogni 4 ore durante le prime 24 ore, poi una volta al giorno.

L'infusione non dovrebbe essere riavviata nella stessa vena centrale.

#### Insufficienza epatica

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza epatica, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento delle patologie del sistema neurologico associate all'iperammoniemia. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari, soprattutto i parametri di funzionalità epatica, il glucosio, gli elettroliti e i trigliceridi del sangue.

#### Insufficienza renale

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza renale, soprattutto in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione dell'eccesso di scarto renale. In questi pazienti si devono monitorare costantemente lo stato dei fluidi, dei trigliceridi e degli elettroliti.

#### Problemi ematologici

Usare con cautela nei pazienti con disturbi della coagulazione e anemia. Si devono monitorare costantemente l'ematocrito e i parametri della coagulazione.

#### Problemi endocrini e del metabolism

Usare con cautela nei pazienti con:

- Acidosi metabolica. Non è consigliata la somministrazione di carboidrati in presenza di acidosi lattica. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Diabete mellito. Monitorare la concentrazione di glucosio, glucosuria, chetonuria e, se possibile, regolare con i dosaggi di insulina.

Agenzia Italiana del Farmaco

- Iperlipidemia dovuta alla presenza di lipidi nell'emulsione per infusione. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.

Controllare con regolarità le concentrazioni dei trigliceridi sierici e la capacità dell'organismo di rimuovere i lipidi.

Le concentrazioni di trigliceridi sierici non devono superare i 3 mmol/L durante l'infusione.

Se si sospetta un'anomalia del metabolismo dei lipidi, si raccomanda la misurazione quotidiana dei trigliceridi sierici, senza somministrare lipidi per un periodo di 5-6 ore. Negli adulti, il siero deve essere limpido in meno di 6 ore dall'interruzione dell'infusione che contiene l'emulsione di lipidi. L'infusione successiva deve essere somministrata solo quando le concentrazioni di trigliceridi sierici sono tornate ai valori preesistenti.

Con prodotti simili è stata riportata la sindrome da sovraccarico di grassi. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N7E può provocare una "sindrome da sovraccarico di grasso", che può essere causata da sovradosaggio; tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome si possono manifestare anche quando il prodotto è somministrato attenendosi alle istruzioni (vedere anche paragrafo 4.8).

In caso di iperglicemia, si deve regolare la velocità di infusione di OLIMEL N7E e/o somministrare l'insulina.

**NON SOMMINISTRARE ATTRAVERSO UNA VENA PERIFERICA.**

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione, misurare l'osmolarità finale della miscela. La miscela ottenuta deve essere somministrata tramite catetere venoso centrale o periferico, secondo la sua osmolarità finale. Se la miscela finale somministrata è ipertonica, può causare irritazione della vena quando la si somministra in una vena periferica.

Sebbene vi sia un naturale contenuto di oligoelementi e vitamine nel prodotto, i livelli sono insufficienti per soddisfare le richieste dell'organismo; pertanto devono essere aggiunti per prevenire lo sviluppo di eventuali carenze. Fare riferimento alle istruzioni per eseguire le aggiunte a questo prodotto.

Somministrare con cautela OLIMEL N7E a pazienti che presentino un aumento di osmolarità, insufficienza surrenale, scompenso cardiaco o disfunzione polmonare.

In pazienti malnutriti, l'avvio della nutrizione parenterale può influenzare lo spostamento dei liquidi con conseguente edema polmonare e insufficienza cardiaca congestizia oltre alla riduzione delle concentrazioni sieriche di potassio, fosforo, magnesio o vitamine solubili in acqua. Tali modifiche si possono verificare entro 24-48 ore, quindi si raccomanda un avvio attento e graduale della nutrizione parenterale assieme a uno stretto monitoraggio e alle idonee regolazioni di liquido, elettroliti, oligoelementi e vitamine.

Non collegare le sacche in serie per evitare la possibilità di embolia gassosa a causa del gas residuo presente nella sacca principale.

### Precauzioni particolari in età pediatrica

Quando somministrato a bambini di età superiore ai 2 anni, è essenziale l'utilizzo di una sacca che abbia un volume uguale al dosaggio giornaliero.

OLIMEL N7E non è idoneo per l'uso in bambini di età inferiore a 2 anni, poiché

- l'apporto di glucosio è troppo basso e causa un basso rapporto glucosio/lipidi
- l'assenza di cisteina rende inadeguato il profilo degli amminoacidi
- il calcio è troppo basso
- I volumi delle sacche non sono adeguati.

Nei bambini di età superiore a 2 anni, la quantità di fosfato limita l'apporto quotidiano; quindi tutti i macronutrienti e il calcio si devono integrare.

La velocità di infusione massima è di 3,3 mL/kg/ora nei bambini da 2 a 11 anni di età e 2,7 mL/kg/ora nei bambini da 12 a 18 anni di età.

L'integrazione di vitamine ed oligoelementi è sempre richiesta. Si devono utilizzare formulazioni pediatriche.

Per evitare i rischi associati a velocità d'infusione eccessivamente alta, si raccomanda l'uso di un'infusione continua e controllata.

OLIMEL N7E deve essere somministrato con cautela in pazienti con tendenza alla ritenzione di elettroliti.

L'infusione per via endovenosa degli amminoacidi è accompagnata da un aumento della escrezione urinaria degli oligoelementi, in particolare rame e zinco. Questo si deve tenere in considerazione nel dosaggio degli oligoelementi, specialmente durante la nutrizione per via endovenosa a lungo termine.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

OLIMEL N7E non deve essere somministrato contemporaneamente a sangue tramite lo stesso set d'infusione per la possibilità di pseudoagglutinazione.

I lipidi contenuti in questa emulsione possono interferire con i risultati di determinati test di laboratorio (ad esempio, bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina ematica) se il campione di sangue è prelevato prima che i lipidi vengano eliminati (in genere vengono eliminati dopo un periodo di 5-6 ore senza ricevere lipidi).



Quando ceftriaxone viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione endovenosa, può verificarsi la formazione di precipitati di calcio-ceftriaxone. Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, compreso OLIMEL N7E, attraverso la stessa linea di infusione (per es., tramite un connettore a Y). Tuttavia, ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza se le linee di infusione vengono accuratamente lavate tra un'infusione e l'altra con un liquido compatibile (vedere paragrafi 4.4 e 6.2).

OLIMEL N7E contiene vitamina K, presente naturalmente nelle emulsioni di lipidi. Le dosi raccomandate di OLIMEL N7E contengono basse quantità di vitamine K, che non dovrebbero influenzare gli effetti dei derivati della cumarina.

A causa del contenuto di potassio di OLIMEL N7E porre particolare cautela con i pazienti in trattamento con diuretici risparmiatori di potassio (per es., amiloride, spironolactone, triamterene), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o gli immunosoppressori tacrolimo o ciclosporine per il rischio di iperkaliemia.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non ci sono dati clinici sull'utilizzo di OLIMEL N7E su donne in gravidanza o in allattamento.

Dato l'utilizzo e le indicazioni di OLIMEL N7E, il prodotto può essere preso in considerazione durante la gravidanza e l'allattamento se necessario.

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

Non rilevante

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Si possono verificare potenziali effetti indesiderati come conseguenza di un uso non corretto (ad esempio: sovradosaggio, eccessiva velocità di infusione) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

All'inizio dell'infusione, uno dei seguenti segni anomali (sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, eruzione cutanea, dispnea) deve indurre alla immediata interruzione dell'infusione.

È stato condotto uno studio in doppio cieco, controllato attivamente sull'efficacia e sulla sicurezza di OLIMEL N9-840. Sono stati arruolati e trattati 28 pazienti con varie condizioni mediche (per es. digiuno postoperatorio, malnutrizione grave, apporto enterale insufficiente o proibito), i pazienti nel gruppo OLIMEL hanno ricevuto il farmaco fino a 40 mL/kg/d per 5 giorni

I dati raccolti da studi clinici e l'esperienza post-marketing indicano le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate a Olimel N7E

<b>Classificazione Organo sistemica organi</b>	<b>Termine MedDRA preferito</b>	<b>Frequenza<sup>a</sup></b>
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Comune
	Ipertrigliceridemia	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
Patologie vascolari	Iperensione	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stravaso nella sede di infusione: può dar luogo a: dolore, irritazione, tumefazione/edema, eritema/calore, necrosi della cute, vesciche / vescicole, infiammazione, indurimento, tensione cutanea	Non nota <sup>b</sup>

a: Frequenza è definita molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ , a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ , a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)  
b: Effetti indesiderati riportati durante l'esperienza post-commercializzazione di OLIMEL N7E

Le seguenti classi di reazioni avverse da farmaci (ADR) sono state descritte in altre fonti in relazione a prodotti di nutrizione parentale simili, la frequenza di questi eventi non è stata stimata.

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia

Patologie epatobiliari: colestasi, epatomegalia, ittero

Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità

Esami diagnostici: aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento delle transaminasi, aumento della bilirubina nel sangue, enzimi epatici elevati

Patologie renali e urinarie: Azotemia

Patologie vascolari: precipitati vascolari polmonari (embolia vascolare polmonare e distress respiratorio) (vedere paragrafo 4.4)

#### Sindrome da sovraccarico di grassi (molto raro)

La sindrome può essere causata dalla somministrazione non corretta (per es., sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore di quanto raccomandato, vedere paragrafo 4.9); tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome possono manifestarsi anche all'avvio dell'infusione quando il prodotto viene somministrato attenendosi alle istruzioni. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N7E, accompagnata da clearance plasmatica prolungata, può causare una "sindrome da sovraccarico di grassi". Questa sindrome è associata a un improvviso peggioramento delle condizioni cliniche del paziente ed è caratterizzata da manifestazioni quali febbre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, iperlipidemia, infiltrazione lipidica epatica (epatomegalia), deterioramento della funzionalità epatica e manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (es.coma). La sindrome è generalmente reversibile dopo l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica.

#### **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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### **4.9. Sovradosaggio**

In caso di somministrazione non corretta (sovradosaggio e/o velocità d'infusione maggiore di quanto raccomandato), possono manifestarsi segni di ipervolemia e acidosi.

Un'infusione eccessivamente rapida o una somministrazione di un volume inappropriatamente grande del prodotto può causare nausea, vomito, brividi, mal di testa, vampate di calore, iperidrosi e disturbi degli elettroliti. Se ciò dovesse accadere, interrompere immediatamente l'infusione.

Nel caso in cui la velocità d'infusione del glucosio superi la clearance si possono sviluppare iperglicemia, glucosuria e sindrome iperosmolare.

La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi può avere come conseguenza una "sindrome da sovraccarico di grassi", i cui effetti sono solitamente reversibili in seguito all'interruzione dell'infusione di lipidi (vedere anche paragrafo 4.8).

In alcuni casi gravi, si possono rendere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/combinazioni  
Codice ATC: B05 BA10.

Il contenuto di azoto di OLIMEL N7E (amminoacidi serie L) e di energia (glucosio e trigliceridi) consente il mantenimento di un adeguato equilibrio azoto/energia.

Questa formulazione contiene anche elettroliti.

L'emulsione di lipidi inclusa in OLIMEL N7E è un'associazione di olio di oliva purificato e olio di soia purificato (rapporto 80/20), con la seguente distribuzione approssimativa di acidi grassi:

- Acidi grassi saturi (SFA) 15%
- Acidi grassi monoinsaturi (MUFA) 65%
- Acidi grassi essenziali polinsaturi (PUFA) 20%

Il rapporto fosfolipidi/trigliceridi è 0,06.

L'olio di oliva contiene delle quantità significative di  $\alpha$ -tocoferolo che, associate a un moderato apporto di PUFA, contribuiscono a migliorare il livello di vitamina E e a ridurre la perossidazione dei lipidi.

La soluzione di amminoacidi contiene 17 amminoacidi serie L (compresi 8 amminoacidi essenziali), richiesti per la sintesi proteica.

Gli amminoacidi rappresentano inoltre una fonte di energia. La loro ossidazione determina l'escrezione di azoto sotto forma di urea.

Il profilo degli amminoacidi è il seguente:

- amminoacidi essenziali/amminoacidi totali: 44,8%
- amminoacidi essenziali (g)/azoto totale (g): 2,8%
- amminoacidi a catena ramificata/amminoacidi totali: 18,3%.

La fonte di carboidrati è il glucosio.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Gli ingredienti di OLIMEL N7E (amminoacidi, elettroliti, glucosio, lipidi) vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti nello stesso modo di quando vengono infusi individualmente.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati studi preclinici con OLIMEL N7E.

Gli studi di tossicità preclinici eseguiti con l'emulsione di lipidi contenuta in OLIMEL N7E hanno identificato i cambiamenti di solito riscontrabili in seguito ad apporto elevato di un'emulsione di lipidi: steatosi, trombocitopenia e colesterolo elevato.

Studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di amminoacidi e di glucosio contenute in OLIMEL N7E di composizioni qualitative e concentrazioni differenti non hanno, tuttavia, rilevato una specifica tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Compartimento emulsione lipidica:

Fosfatide purificato di uovo

Glicerolo

Sodio oleato

Sodio idrossido per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

#### Compartimento amminoacidi con soluzione di elettroliti:

Acido acetico glaciale per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

#### Compartimento glucosio con soluzione di calcio:

Acido cloridrico per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

Non aggiungere altro medicinale o altre sostanze a uno qualsiasi dei costituenti della sacca o all'emulsione ricostituita senza averne prima verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione lipidica).

Le incompatibilità possono derivare, ad esempio, da eccessiva acidità (pH basso) o da contenuto non idoneo di cationi bivalenti ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ) che possono destabilizzare l'emulsione di lipidi.

Come con qualsiasi altra miscela per la nutrizione parenterale, è necessario prendere in considerazione il rapporto calcio/fosfato.

Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato, in particolar modo sotto forma di sali minerali, può causare la formazione di precipitati di fosfato di calcio.

OLIMEL N7E contiene ioni calcio che rappresentano un rischio ulteriore di coagulazione nel sangue o in emocomponenti anticoagulati o conservati con citrato.

Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, compreso OLIMEL N7E, attraverso la stessa linea di infusione (per es., tramite un connettore a Y) a causa del rischio di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

A causa del rischio di precipitazione, OLIMEL N7E non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione o mescolato con ampicillina o fosfenitoina.

Verificare la compatibilità con le soluzioni somministrate contemporaneamente attraverso lo stesso set di somministrazione, catetere o cannula.

Non somministrare prima, contemporaneamente o dopo una emotrasfusione tramite la stessa linea, a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni se l'involucro esterno non è danneggiato.

#### Dopo la ricostituzione:

Si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura delle membrane di separazione non permanenti tra i tre compartimenti. Tuttavia, la stabilità dell'emulsione ricostituita è stata dimostrata per 7 giorni (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C), seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.

#### Dopo aggiunta di integrazioni (elettroliti, elementi in tracce, vitamine; vedere paragrafo 6.6):

Per specifiche miscele, la stabilità in uso è stata dimostrata per 7 giorni (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C), seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, qualunque miscela va utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la miscelazione e prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono durare normalmente oltre 24 ore, a temperature comprese tra 2°C e 8°C, a meno che l'aggiunta delle integrazioni non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

Conservare nell'involucro esterno.

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

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

La sacca a 3 compartimenti è una sacca in plastica multistrato. Il materiale dello strato interno (di contatto) della sacca è costituito da una miscela di copolimeri poliolefinici ed è compatibile con soluzioni di amminoacidi, glucosio ed emulsioni di lipidi. Gli altri strati sono costituiti da polietilene vinil acetato (EVA) e copoliestere.

Sul compartimento del glucosio è disponibile un punto d'iniezione per l'aggiunta di supplementi.

Sul compartimento degli amminoacidi è disponibile un punto di somministrazione per l'inserimento dello spike per un set d'infusione.

La sacca è confezionata in un involucro esterno con barriera per l'ossigeno, con un sacchetto assorbitore di ossigeno.

#### Confezioni:

sacca da 1.000 mL: 1 scatola con 6 sacche  
sacca da 1.500 mL: 1 scatola con 4 sacche  
sacca da 2.000 mL: 1 scatola con 4 sacche  
1 sacca da, 1.000 mL, 1.500 mL e 2.000 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### Apertura

Rimuovere l'involucro esterno di protezione.

Gettare il sacchetto dell'assorbitore di ossigeno.

Verificare l'integrità della sacca e delle membrane di separazione non permanenti. Usare solo se la sacca non è danneggiata, se le membrane di separazione non permanenti sono intatte (cioè non è presente miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti), se la soluzione di amminoacidi e la soluzione di glucosio sono limpide, incolori o lievemente gialle ed in pratica prive di particelle visibili; e se l'emulsione di lipidi è un liquido omogeneo con aspetto lattiginoso.

### Miscelazione delle soluzioni e dell'emulsione

Accertarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.

Arrotolare manualmente la sacca su se stessa, partendo dalla parte alta (estremità con cappio). Le membrane di separazione non permanenti scompariranno dal lato accanto alle aperture.

Continuare ad arrotolare la sacca finché le membrane di separazione non siano aperte per circa metà della loro lunghezza.

Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.

Dopo la ricostituzione la miscela è una emulsione omogenea di aspetto lattiginoso.

**Aggiunte:**

La sacca è dotata di una capacità sufficiente a consentire aggiunte, quali vitamine, elettroliti ed elementi in tracce.

Un'eventuale aggiunta (anche di vitamine) va fatta nella miscela ricostituita (dopo l'apertura delle sigillature non permanenti e dopo la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti).

È possibile aggiungere vitamine anche nel compartimento del glucosio prima che la miscela sia ricostituita (prima dell'apertura delle membrane di separazione non permanenti e prima della miscelazione dei 3 compartimenti).

Quando si eseguono le aggiunte alle formulazioni contenenti elettroliti, si deve considerare la quantità di elettroliti già presente nella sacca.

Le aggiunte devono essere effettuate da personale qualificato in condizioni asettiche.

OLIMEL N7E si può integrare con elettroliti, sulla base della tabella seguente:

<b>Per 1.000 mL</b>			
	<b>Livello incluso</b>	<b>Aggiunta ulteriore massima</b>	<b>Livello totale massimo</b>
sodio	35 mmol	115 mmol	150 mmol
potassio	30 mmol	120 mmol	150 mmol
magnesio	4,0 mmol	1,6 mmol	5,6 mmol
calcio	3,5 mmol	1,5 (0,0 <sup>(a)</sup> ) mmol	5,0 (3,5 <sup>(a)</sup> ) mmol
Fosfato inorganico	0 mmol	3,0 mmol	3,0 mmol
Fosfato organico	15 mmol <sup>(b)</sup>	10 mmol	25 mmol <sup>(b)</sup>



<sup>a</sup> Valore corrispondente all'aggiunta del fosfato inorganico

<sup>b</sup> Incluso il fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

#### Elementi in tracce e vitamine:

La stabilità è stata dimostrata con preparazioni di vitamine e oligoelementi in commercio (contenenti al massimo 1 mg di ferro).

La compatibilità di altri additivi è disponibile su richiesta.

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione in vena periferica, misurare l'osmolarità finale della miscela.

Per eseguire un'aggiunta:

- L'operazione deve avvenire in condizione asettica.
- Preparare il punto d'iniezione della sacca.
- Forare il punto di iniezione e iniettare gli additivi mediante un ago per iniezione o un dispositivo di ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e le aggiunte.

#### Preparazione dell'infusione

L'operazione deve avvenire in condizione asettica.

Sospendere la sacca.

Rimuovere la protezione in plastica dal punto di somministrazione.

Inserire saldamente lo spike del set di infusione nel punto di somministrazione.

#### Somministrazione

Solo per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo la rottura delle membrane di separazione non permanenti tra i 3 compartimenti e la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti.

Accertarsi che l'emulsione finale per l'infusione non mostri evidenza di separazione delle fasi.

Dopo l'apertura della sacca, il contenuto si deve usare immediatamente. Non conservare mai la sacca aperta per un'infusione successiva. Non ricollegare eventuali sacche parzialmente utilizzate.

Non collegare le sacche in serie onde evitare la possibilità di embolia gassosa dovuta al gas contenuto nella sacca principale.

Eliminare eventuale prodotto non utilizzato, eventuali rifiuti derivati e tutti i dispositivi necessari.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.  
Piazzale dell'Industria 20  
00144 Roma  
Italia

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

N 7E, Emulsione per infusione 6 sacche a 3 comparti da 1.000 mL : AIC N. 039941149

N 7E, Emulsione per infusione 4 sacche a 3 comparti da 1.500 mL : AIC N. 039941152

N 7E, Emulsione per infusione 4 sacche a 3 comparti da 2.000 mL : AIC N. 039941164

N 7E, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 comparti da 1.000 mL : AIC N. 039941277

N 7E, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 comparti da 1.500 mL : AIC N. 039941289

N 7E, Emulsione per infusione 1sacca a 3 comparti da 2.000 mL : AIC N. 039941291

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

Data Prima Autorizzazione: Marzo 2011

Data Rinnovo: Luglio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLIMEL

N9, emulsione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OLIMEL N9 si presenta sotto forma di sacca a 3 compartimenti. Ogni sacca contiene una soluzione di glucosio, una emulsione di lipidi e una soluzione di aminoacidi:

	Contenuto per sacca		
	1.000 mL	1.500 mL	2.000 mL
Soluzione di glucosio 27,5% (corrispondente a 27,5 g/100 mL)	400 mL	600 mL	800 mL
Soluzione di aminoacidi 14,2% (corrispondente a 14,2 g/100 mL)	400 mL	600 mL	800 mL
Emulsione di lipidi 20 % (corrispondente a 20 g/100 mL)	200 mL	300 mL	400 mL

Composizione dell'emulsione ricostituita dopo la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti:

Principi attivi	1.000 mL	1.500 mL	2.000 mL
Olio di oliva purificato + olio di soia purificato <sup>a</sup>			80,00 g
Alanina	40,00 g	60,00 g	
Arginina	8,24 g	12,36 g	16,48 g
Acido aspartico	5,58 g	8,37 g	11,16 g
Acido glutammico	1,65 g	2,47 g	3,30 g
Glicina	2,84 g	4,27 g	5,69 g
Istidina	3,95 g	5,92 g	7,90 g
Isoleucina	3,40 g	5,09 g	6,79 g
Leucina	2,84 g	4,27 g	5,69 g
Lisina	3,95 g	5,92 g	7,90 g
(equivalente a lisina acetato)	4,48 g	6,72 g	8,96 g
Metionina	(6,32 g)	(9,48 g)	(12,64 g)
Fenilalanina	2,84 g	4,27 g	5,69 g
Prolina	3,95 g	5,92 g	7,90 g
Serina	3,40 g	5,09 g	6,79 g
Treonina	2,25 g	3,37 g	4,50 g
Triptofano	2,84 g	4,27 g	5,69 g
Tirosina	0,95 g	1,42 g	1,90 g
Valina	0,15 g	0,22 g	0,30 g
	3,64 g	5,47 g	7,29 g
	110,00 g		220,00 g
		165,00 g	(242,00 g)
Glucosio anidro (come glucosio monoidrato)	(121,00 g)	(181,50 g)	

<sup>a</sup> Una miscela di olio di oliva purificato (circa 80%) e olio di soia purificato (circa 20%) corrispondente a un rapporto acidi grassi essenziali / acidi grassi totali del 20%.

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

Apporto nutritivo della emulsione ricostituita per ciascun formato della sacca:

	<b>1.000 mL</b>	<b>1.500 mL</b>	<b>2.000 mL</b>
Lipidi	40 g	60 g	80 g
Amminoacidi	56,9 g	85,4 g	113,9 g
Azoto	9,0 g	13,5 g	18,0 g
Glucosio	110,0 g	165,0 g	220,0 g
<b>Energia:</b>			
Calorie totali appross.	1.070 kcal	1.600 kcal	2.140 kcal
Calorie non proteiche.	840 kcal	1.260 kcal	1.680 kcal
Calorie glucosio	440 kcal	660 kcal	880 kcal
Calorie lipidiche. <sup>(a)</sup>	400 kcal	600 kcal	800 kcal
 Rapporto calorie non proteiche/azoto	93 kcal/g	93 kcal/g	93 kcal/g
Rapporto calorie glucosio/lipidi	52/48	52/48	52/48
Calorie lipidi/totali	37%	37%	37%
<b>Elettroliti:</b>			
Fosfato <sup>(b)</sup>	3,0 mmol	4,5 mmol	6,0 mmol
acetato	40 mmol	60 mmol	80 mmol
pH appross.	6,4	6,4	6,4
<b>Osmolarità.</b>	1.170 mosm/L	1.170 mosm/L	1.170 mosm/L

<sup>a</sup> Include calorie da fosfatidi purificati di uovo

<sup>b</sup> Include fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Dopo la ricostituzione:

Emulsione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione:

- Le soluzioni di amminoacidi e di glucosio sono limpide, chiare incolori o leggermente gialle.
- L'emulsione di lipidi è omogenea con aspetto lattiginoso.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

OLIMEL N9 è indicato per la nutrizione parenterale per adulti e bambini di età superiore a 2 anni, quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

L'uso di OLIMEL N9 non è raccomandato nei bambini al di sotto di 2 anni a causa della composizione e del volume non adeguati (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Non superare la dose massima giornaliera riportata di seguito. A causa della composizione statica della sacca a compartimenti multipli, può non essere possibile riuscire a soddisfare simultaneamente tutti i fabbisogni di elementi nutritivi del paziente. Possono verificarsi situazioni cliniche in cui i pazienti richiedano quantità di elementi nutritivi variabili rispetto alla composizione della sacca statica. In tale situazione, qualunque aggiustamento del volume (dose) deve prendere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri elementi nutritivi di OLIMEL N9. Ad esempio, i pazienti pediatrici possono avere un fabbisogno superiore a 0,2 mmol/kg/giorno di fosfato. In queste circostanze, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione l'aggiustamento del volume (dose) di OLIMEL N9 al fine di soddisfare tale fabbisogno aumentato.

#### Negli adulti:

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N9 del paziente, oltre che dall'energia o dalle proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

I requisiti medi giornalieri sono:

- 0,16-0,35 g azoto/kg peso corporeo (1-2 g di amminoacidi/kg), secondo lo stato nutrizionale del paziente e il grado di stress catabolico,
- 20-40 kcal/kg,
- 20-40 mL fluidi /kg o 1-1,5 mL per kcal spese.

Per OLIMEL N9 la dose quotidiana massima è definita dall'apporto fluidi degli amminoacidi, 35 mL/kg, corrispondenti a 2,0 g/kg amminoacidi, 3,9 g/kg glucosio e 1,4 g/kg lipidi. Per un paziente di 70 kg questo sarebbe equivalente a 2450 mL di OLIMEL N9 al giorno, che si traduce in un apporto di 140 g amminoacidi, 270 g glucosio e 98 g lipidi, (cioè 2058 kcal non proteiche e 2622 kcal totali).

Normalmente, la velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora quindi deve essere regolata per tener conto della dose da somministrare, i volumi da assumere quotidianamente e la durata dell'infusione.

Per OLIMEL N9 la velocità d'infusione massima è 1,8 mL/kg/ora, corrispondenti a 0,10 g/kg/ora amminoacidi; 0,19 g/kg/ora glucosio e 0,07 g/kg/ora lipidi.

Nei bambini di età superiore a due anni

Non esistono studi eseguiti sulla popolazione pediatrica.

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N9 del paziente, oltre che da energia o proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto, i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

Inoltre, le esigenze quotidiane di liquidi, azoto ed energia si riducono continuamente con l'età.

Sono stati presi in considerazione 2 gruppi, età tra 2 e 11 anni, ed età tra 12 e 18 anni.

Per Olimel N9 nel gruppo da 2 a 11 anni di età, i fattori limitanti sono la concentrazione degli amminoacidi per la dose giornaliera e la concentrazione dei lipidi per la velocità oraria. Nel gruppo da 12 a 18 anni di età, i fattori limitanti sono la concentrazione degli amminoacidi sia per la dose giornaliera che per la velocità oraria. Gli apporti risultanti sono mostrati di seguito:

<b>Costituenti</b>	<b>Da 2 a 11 anni</b>		<b>Da 12 a 18 anni</b>	
	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N9 Vol Massimo	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N9 Vol Massimo
<b>Dose massima giornaliera</b>				
Liquidi (mL/kg/d)	60 - 120	53	50 - 80	45
Amminoacidi (g/kg/d)	1 - 2 (fino a 3)	3	1 - 2	2
Glucosio (g/kg/d)	12 - 14 (fino a 18)	5,8	3 - 10 (fino a 14)	3,9
Lipidi (g/kg/d)	0,5 - 3	2,1	0,5 - 2 (fino a 3)	1,4
Energia totale (kcal/kg/d)	60 - 90	56	30 - 75	37
<b>Massima velocità all'ora</b>				
OLIMEL N9 (mL/kg/h)		3,3		2,1
Aminoacidi (g/kg/h)	0,20	0,19	0,12	0,12
Glucosio (g/kg/h)	1,2	0,36	1,2	0,23
Lipidi (g/kg/h)	0,13	0,13	0,13	0,08

a: Valori raccomandati dalla Linee Guida 2005 ESPGHAN/ ESPEN

Normalmente, la velocità del flusso si deve aumentare gradualmente durante la prima ora e poi deve essere regolata prendendo in considerazione la dose da somministrare, l'apporto di volume giornaliero e la durata dell'infusione.

In generale, nei bambini piccoli si raccomanda di iniziare l'infusione con una dose giornaliera bassa, e di aumentarla gradualmente fino al dosaggio massimo (vedere sopra).

#### Modo e durata di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda di usare il contenuto immediatamente dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva .

Dopo la ricostituzione, la miscela è omogenea e ha un aspetto lattiginoso.

Per istruzioni sulla preparazione e la manipolazione dell'emulsione per infusione, vedere il paragrafo 6.6.

Per la sua alta osmolarità, OLIMEL N9 può essere somministrato solo attraverso una vena centrale.

La durata d'infusione raccomandata per una sacca per nutrizione parenterale è compresa tra 12 e 24 ore.

Il trattamento con nutrizione parenterale può proseguire per tutto il tempo richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

#### **4.3. Controindicazioni**

L'uso di OLIMEL N9 è controindicato nelle seguenti situazioni:

- In neonati prematuri, infanti e bambini di età inferiore ai 2 anni
- Ipersensibilità alle proteine delle uova, dei semi di soia, dell'arachide o prodotti a base di mais/mais (vedere paragrafo 4.4) oppure a uno dei principi attivi o eccipienti, elencati nel paragrafo 6.1
- Anomalie congenite del metabolismo degli amminoacidi
- Grave iperlipidemia o disturbi gravi del metabolismo dei lipidi caratterizzati da ipertrigliceridemia
- Grave iperglicemia

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

La somministrazione eccessivamente rapida di soluzioni di alimentazione parenterale totale può provocare conseguenze gravi o fatali.

L'infusione deve essere interrotta immediatamente in caso di sviluppo di segni o sintomi di reazione allergica (ad esempio sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, rash cutanei o dispnea). Questo medicinale contiene olio di semi di soia e fosfatidi dell'uovo. Le proteine dei semi di soia e dell'uovo possono causare reazioni di ipersensibilità. Sono state osservate reazioni allergiche crociate tra le proteine dei semi di soia e dell'arachide.

OLIMEL N9 contiene glucosio derivato dal mais che può causare reazioni di ipersensibilità in pazienti con allergia al mais o prodotti derivanti dal mais (vedere paragrafo 4.3)

Sono stati segnalati precipitati di varia natura anche in assenza di sale fosfato nella soluzione.

È stata anche segnalata la formazione di precipitati sospetti nel flusso ematico.

Oltre alla ispezione della soluzione, occorre verificare periodicamente la presenza di precipitati nel set d'infusione e nel catetere.

Se si verificano segni di distress respiratorio, interrompere l'infusione e avviare la valutazione medica.

Non aggiungere altri medicinali o sostanze a qualsiasi componente della sacca o all'emulsione ricostituita, prima di avere verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione di lipidi).

La formazione di precipitati o la destabilizzazione dell'emulsione di lipidi può provocare occlusione vascolare (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

Prima di iniziare l'infusione si devono correggere alterazioni gravi dell'equilibrio di acqua ed elettroliti, gravi stati di sovraccarico di fluidi e disturbi gravi del metabolismo.

Quando si avvia un'infusione per via endovenosa è richiesto uno specifico monitoraggio clinico.

L'infezione dell'accesso vascolare e la sepsi sono complicazioni che si possono verificare in pazienti che ricevono la nutrizione parenterale, soprattutto in caso di scarsa manutenzione di cateteri, degli effetti immunosoppressivi della malattia o dei farmaci. L'attento monitoraggio dei segni, dei sintomi e dei risultati dei test di laboratorio in caso di febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche con il dispositivo di accesso e iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni. I pazienti che richiedono la nutrizione parenterale sono spesso predisposti a complicazioni infettive a causa della malnutrizione e/o dello stato della malattia sottostante. L'occorrenza di complicazioni settiche può essere ridotta con una maggior attenzione per le tecniche asettiche nel posizionamento e mantenimento del catetere e nella preparazione della formulazione nutrizionale.

Nel corso del trattamento, monitorare il bilanciamento di acqua ed elettroliti, l'osmolarità sierica, i trigliceridi sierici, il bilanciamento acido/basico, la glicemia, la funzionalità epatica e renale, la coagulazione e la conta ematica incluse le piastrine.

Con prodotti simili sono stati riportati elevati livelli di enzimi epatici e colestasi. Se si sospetta una insufficienza epatica controllare l'ammoniaca sierica.

Si possono manifestare complicazioni metaboliche se l'apporto nutriente non è adatto alle necessità del paziente o la capacità metabolica di un componente dietetico somministrato non è stata accuratamente valutata. Possono verificarsi effetti metabolici avversi dalla somministrazione inadeguata o eccessiva di nutrienti o dalla composizione inappropriata di una somministrazione

Per un paziente con particolari necessità.



La somministrazione di soluzioni di amminoacidi può far peggiorare la carenza acuta di folato, quindi si raccomanda di somministrare giornalmente acido folico.

### Stravasato

La sede del catetere deve essere controllata regolarmente per individuare possibili segni di stravasato.

In caso di stravasato, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente mantenendo il catetere o la cannula inseriti per il trattamento immediato del paziente. Se possibile, eseguire un'aspirazione attraverso il catetere o la cannula inseriti per ridurre la quantità di liquido presente nei tessuti prima di rimuovere il catetere o la cannula.

A seconda del prodotto stravasato (inclusi uno o più prodotti mescolati con OLIMEL N9, se applicabile) e dell'estensione o del grado di una possibile lesione, occorre intraprendere misure specifiche appropriate. Le opzioni di trattamento possono includere un intervento non farmacologico, farmacologico e/o chirurgico. In caso di stravasato di grande entità, chiedere la consulenza del chirurgo plastico entro le prime 72 ore.

La sede dello stravasato dovrebbe essere monitorata almeno ogni 4 ore durante le prime 24 ore, poi una volta al giorno.

L'infusione non dovrebbe essere riavviata nella stessa vena centrale.

### Insufficienza epatica

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza epatica, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento delle patologie del sistema neurologico associate all'iperammoniemia. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari, soprattutto i parametri di funzionalità epatica, il glucosio, gli elettroliti e i trigliceridi del sangue.

### Insufficienza renale

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza renale, soprattutto in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione dell'eccesso di scarto renale. In questi pazienti si devono monitorare costantemente lo stato dei fluidi, dei trigliceridi e degli elettroliti.

### Problemi ematologici

Usare con cautela nei pazienti con disturbi della coagulazione e anemia. Si devono monitorare costantemente l'ematocrito e i parametri della coagulazione.

### Problemi endocrini e del metabolismo

Usare con cautela nei pazienti con:

- Acidosi metabolica. Non è consigliata la somministrazione di carboidrati in presenza di acidosi lattica. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Diabete mellito. Monitorare la concentrazione di glucosio, glucosuria, chetonuria e, se possibile, regolare con i dosaggi di insulina.
- Iperlipidemia dovuta alla presenza di lipidi nell'emulsione per infusione. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Disturbi del metabolismo degli amminoacidi.

Controllare con regolarità le concentrazioni dei trigliceridi sierici e la capacità dell'organismo di rimuovere i lipidi.

Le concentrazioni di trigliceridi sierici non devono superare i 3 mmol/L durante l'infusione.

Se si sospetta un'anomalia del metabolismo dei lipidi, si raccomanda la misurazione quotidiana dei trigliceridi sierici, senza somministrare lipidi per un periodo di 5-6 ore. Negli adulti, il siero deve essere limpido in meno di 6 ore dall'interruzione dell'infusione che contiene l'emulsione di lipidi. L'infusione successiva deve essere somministrata solo quando le concentrazioni di trigliceridi sierici sono tornate ai valori preesistenti.

Con prodotti simili è stata riportata la sindrome da sovraccarico di grassi. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N9 può provocare una "sindrome da sovraccarico di grasso", che può essere causata da sovradosaggio; tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome si possono manifestare anche quando il prodotto è somministrato attenendosi alle istruzioni (vedere anche paragrafo 4.8).

In caso di iperglicemia, si deve regolare la velocità di infusione di OLIMEL N9 e/o somministrare l'insulina.

**NON SOMMINISTRARE ATTRAVERSO UNA VENA PERIFERICA.**

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione, misurare l'osmolarità finale della miscela. La miscela ottenuta deve essere somministrata tramite catetere venoso centrale o periferico, secondo la sua osmolarità finale. Se la miscela finale somministrata è ipertonica, può causare irritazione della vena quando la si somministra in una vena periferica.

Sebbene vi sia un naturale contenuto di oligoelementi e vitamine nel prodotto, i livelli sono insufficienti per soddisfare le richieste dell'organismo; pertanto devono essere aggiunti per prevenire lo sviluppo di eventuali carenze. Fare riferimento alle istruzioni per eseguire le aggiunte a questo prodotto.

Somministrare con cautela OLIMEL N9 pazienti che presentino un aumento di osmolarità, insufficienza surrenale, scompenso cardiaco o disfunzione polmonare.

In pazienti malnutriti, l'avvio della nutrizione parenterale può influenzare lo spostamento dei liquidi con conseguente edema polmonare e insufficienza cardiaca congestizia oltre alla riduzione delle concentrazioni sieriche di potassio, fosforo, magnesio o vitamine solubili in acqua. Tali modifiche si possono verificare entro 24-48 ore, quindi si raccomanda un avvio attento e graduale della nutrizione parenterale assieme a uno stretto monitoraggio e alle idonee regolazioni di liquido, elettroliti, oligoelementi e vitamine.

Non collegare le sacche in serie per evitare la possibilità di embolia gassosa a causa del gas residuo presente nella sacca principale.

Precauzioni particolari in età pediatrica

Quando somministrato a bambini di età superiore ai 2 anni, è essenziale l'utilizzo di una sacca che abbia un volume uguale al dosaggio giornaliero.

#### Precauzioni particolari in età pediatrica

OLIMEL N9 non è idoneo per l'uso in bambini di età inferiore a 2 anni, poiché

- l'apporto di glucosio è troppo basso e causa un basso rapporto glucosio/lipidi;
- l'assenza di cisteina rende inadeguato il profilo degli amminoacidi;
- i fosfati sono troppo bassi e non sono inclusi altri elettroliti;
- i volumi delle sacche non sono adeguati.

Nei bambini al di sopra dei 2 anni, deve essere infusa una aggiunta di glucosio per raggiungere la sopramenzionata dose giornaliera raccomandata. Deve essere eseguita un'integrazione di fosfati e calcio per raggiungere le quantità pediatriche raccomandate (approssimativamente 0,2 mmol/kg/d).

La velocità di infusione massima è di 3,3 mL/kg/ora nei bambini da 2 a 11 anni di età e 2,1 mL/kg/ora nei bambini da 12 a 18 anni di età.

L'integrazione di vitamine ed oligoelementi è sempre richiesta. Si devono utilizzare formulazioni pediatriche.

Per evitare i rischi associati a velocità d'infusione eccessivamente alta, si raccomanda l'uso di un'infusione continua e controllata.

L'infusione per via endovenosa degli amminoacidi è accompagnata da un aumento della escrezione urinaria degli oligoelementi, in particolare rame e zinco. Questo si deve tenere in considerazione nel dosaggio degli elementi in tracce, specialmente durante la nutrizione per via endovenosa a lungo termine.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

OLIMEL N9 non deve essere somministrato contemporaneamente a sangue tramite lo stesso set d'infusione per la possibilità di pseudoagglutinazione.

I lipidi contenuti in questa emulsione possono interferire con i risultati di determinati test di laboratorio (ad esempio, bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina ematica) se il campione di sangue è prelevato prima che i lipidi vengano eliminati (in genere vengono eliminati dopo un periodo di 5-6 ore senza ricevere lipidi).

OLIMEL N9 contiene vitamina K, presente naturalmente nelle emulsioni di lipidi. Le dosi raccomandate di OLIMEL N9 contengono basse quantità di vitamine K, che non dovrebbero influenzare gli effetti dei derivati della cumarina.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non ci sono dati clinici sull'utilizzo di OLIMEL N9 su donne in gravidanza o in allattamento.

Dato l'utilizzo e le indicazioni di OLIMEL N9, il prodotto può essere preso in considerazione durante la gravidanza e l'allattamento se necessario.

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

Non rilevante

#### 4.8. Effetti indesiderati

Si possono verificare potenziali effetti indesiderati come conseguenza di un uso non corretto (ad esempio: sovradosaggio, eccessiva velocità di infusione) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

All'inizio dell'infusione, uno dei seguenti segni anomali (sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, eruzione cutanea, dispnea) deve indurre alla immediata interruzione dell'infusione.

È stato condotto uno studio in doppio cieco, controllato attivamente sull'efficacia e sulla sicurezza di OLIMEL N9-840. Sono stati arruolati e trattati 28 pazienti con varie condizioni mediche (per es. digiuno postoperatorio, malnutrizione grave, apporto enterale insufficiente o proibito), i pazienti nel gruppo OLIMEL hanno ricevuto il farmaco fino a 40 mL/kg/d per 5 giorni

I dati raccolti da studi clinici e l'esperienza post-marketing indicano le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate a Olimel N9

<b>Classificazione Organo sistemica organi</b>	<b>Termine MedDRA preferito</b>	<b>Frequenza<sup>a</sup></b>
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Comune
	Ipertrigliceridemia	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
Patologie vascolari	Iperensione	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stravasamento nella sede di infusione: può dar luogo a: dolore, irritazione, tumefazione/edema, eritema/calore, necrosi della cute, vesciche / vescicole, infiammazione, indurimento, tensione cutanea	Non nota <sup>b</sup>

a: Frequenza è definita molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ , a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ , a  $< 1/100$ );

raro( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

b: Effetti indesiderati riportati durante l'esperienza post-commercializzazione di OLIMEL N9

Le seguenti classi di reazioni avverse da farmaci (ADR) sono state descritte in altre fonti in relazione a prodotti di nutrizione parentale simili, la frequenza di questi eventi non è stata stimata.

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia

Patologie epatobiliari: colestasi, epatomegalia, ittero

Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità

Esami diagnostici: aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento delle transaminasi, aumento della bilirubina nel sangue, enzimi epatici elevati

Patologie renali e urinarie: Azotemia

Patologie vascolari: precipitati vascolari polmonari (embolia vascolare polmonare e distress respiratorio) (vedere paragrafo 4.4)

#### Sindrome da sovraccarico di grassi (molto rara)

La sindrome può essere causata dalla somministrazione non corretta (per es., sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore di quanto raccomandato, vedere paragrafo 4.9); tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome possono manifestarsi anche all'avvio dell'infusione quando il prodotto viene somministrato attenendosi alle istruzioni. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N9, accompagnata da clearance plasmatica prolungata, può causare una "sindrome da sovraccarico di grassi". Questa sindrome è associata a un improvviso peggioramento delle condizioni cliniche del paziente ed è caratterizzata da manifestazioni quali febbre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, iperlipidemia, infiltrazione lipidica epatica (epatomegalia), deterioramento della funzionalità epatica e manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (es.coma). La sindrome è generalmente reversibile dopo l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica.

#### **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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### **4.9. Sovradosaggio**

In caso di somministrazione non corretta (sovradosaggio e/o velocità d'infusione maggiore di quanto raccomandato), possono manifestarsi segni di ipervolemia e acidosi.

Un'infusione eccessivamente rapida o una somministrazione di un volume inappropriatamente grande del prodotto può causare nausea, vomito, brividi, mal di testa, vampate di calore, iperidrosi e disturbi degli elettroliti. Se ciò dovesse accadere, interrompere immediatamente l'infusione.

Iperglicemia, glucosuria e sindrome iperosmolare possono svilupparsi nel caso in cui la velocità d'infusione del glucosio superi la clearance. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi può avere come conseguenza una "sindrome da sovraccarico di grassi", i cui effetti sono solitamente reversibili in seguito all'interruzione dell'infusione di lipidi (vedere anche paragrafo 4.8).

In alcuni casi gravi, si possono rendere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/combinazioni  
Codice ATC: B05 BA10.

Il contenuto di azoto di OLIMEL N9 (amminoacidi serie L) e di energia (glucosio e trigliceridi) consente il mantenimento di un adeguato equilibrio azoto/energia.

Questa formulazione senza elettroliti consente di adattare l'apporto elettrolitico individuale per soddisfare le richieste specifiche.

L'emulsione di lipidi inclusa in OLIMEL N9 è un'associazione di olio di oliva purificato e olio di soia purificato (rapporto 80/20), con la seguente distribuzione approssimativa di acidi grassi:

- Acidi grassi saturi (SFA) 15%
- Acidi grassi monoinsaturi (MUFA) 65%
- Acidi grassi essenziali polinsaturi (PUFA) 20%

Il rapporto fosfolipidi/trigliceridi è 0,06.

L'olio di oliva contiene delle quantità significative di  $\alpha$ -tocoferolo che, associate a un moderato apporto di PUFA, contribuiscono a migliorare il livello di vitamina E e a ridurre la perossidazione dei lipidi.

La soluzione di amminoacidi contiene 17 amminoacidi serie L (compresi 8 amminoacidi essenziali), richiesti per la sintesi proteica.

Gli amminoacidi rappresentano inoltre una fonte di energia, la cui ossidazione determina l'escrezione dell'azoto sotto forma di urea.

Il profilo degli amminoacidi è il seguente:

- amminoacidi essenziali/amminoacidi totali: 44,8%
- amminoacidi essenziali (g)/azoto totale (g): 2,8%
- amminoacidi a catena ramificata/amminoacidi totali: 18,3%.

La fonte di carboidrati è il glucosio.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Gli ingredienti di OLIMEL N9 (amminoacidi, glucosio, lipidi) vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti nello stesso modo di quando vengono infusi individualmente.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati studi preclinici con OLIMEL N9.

Gli studi di tossicità preclinici eseguiti con l'emulsione di lipidi contenuta in OLIMEL N9 hanno identificato i cambiamenti di solito riscontrabili in seguito ad apporto elevato di un'emulsione di lipidi: steatosi, trombocitopenia e colesterolo elevato.

Studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di amminoacidi e di glucosio contenute in OLIMEL N9 di composizioni qualitative e concentrazioni differenti non hanno, tuttavia, rilevato una specifica tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Compartimento emulsione lipidica:

Fosfatide purificato di uovo

Glicerolo

Sodio oleato

Sodio idrossido per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

Compartimento soluzione di amminoacidi:

Acido acetico glaciale per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

Compartimento soluzione di glucosio:

Acido cloridrico per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

Non aggiungere altro medicinale o altre sostanze a uno qualsiasi dei costituenti della sacca o all'emulsione ricostituita senza averne prima verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione lipidica).

Le incompatibilità possono derivare, ad esempio, da eccessiva acidità (pH basso) o da contenuto non idoneo di cationi bivalenti ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ) che possono destabilizzare l'emulsione di lipidi.

Come con qualsiasi altra miscela per la nutrizione parenterale, è necessario prendere in considerazione il rapporto calcio/fosfato.

Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato, in particolar modo sotto forma di sali minerali, può causare la formazione di precipitati di fosfato di calcio.

A causa del rischio di precipitazione, OLIMEL N9 non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione o mescolato con ampicillina o fosfenitoina.

Verificare la compatibilità con le soluzioni somministrate contemporaneamente attraverso lo stesso set di somministrazione, catetere o cannula.

Non somministrare prima, contemporaneamente o dopo una emotrasfusione tramite la stessa linea, a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni se l'involucro esterno non è danneggiato.

#### Dopo ricostituzione:

Si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura delle membrane di separazione non permanenti tra i tre compartimenti. Tuttavia, la stabilità in uso dell'emulsione ricostituita è stata dimostrata a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C per 7 giorni, seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.

#### Dopo aggiunta di integrazioni (elettroliti, elementi in tracce, vitamine; vedere paragrafo 6.6):

Per specifiche miscelazioni, la stabilità in uso è stata dimostrata a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C per 7 giorni, seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, qualunque miscela va utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la miscelazione e prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono durare normalmente oltre 24 ore, a temperature comprese tra 2°C e 8°C, a meno che l'aggiunta delle integrazioni non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

Conservare nell'involucro esterno.

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

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

La sacca a 3 compartimenti è una sacca in plastica multistrato. Il materiale dello strato interno (di contatto) della sacca è costituito da una miscela di copolimeri poliolefinici ed è compatibile con soluzioni di amminoacidi, glucosio ed emulsioni di lipidi. Gli altri strati sono costituiti da polietilene vinil acetato (EVA) e copoliestere.

Sul compartimento del glucosio è disponibile un punto d'iniezione per l'aggiunta di supplementi.



Sul compartimento degli amminoacidi è disponibile un punto di somministrazione per l'inserimento dello spike per un set d'infusione.

La sacca è confezionata in un involucro esterno con barriera per l'ossigeno, con un sacchetto assorbitore di ossigeno.

#### Confezioni:

sacca da 1.000 mL: 1 scatola con 6 sacche

sacca da 1.500 mL: 1 scatola con 4 sacche

sacca da 2.000 mL: 1 scatola con 4 sacche

1 sacca da 1.000 mL, 1.500 mL e 2.000 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Apertura

Rimuovere l'involucro esterno di protezione.

Gettare il sacchetto dell'assorbitore di ossigeno.

Verificare l'integrità della sacca e delle membrane di separazione non permanenti. Usare solo se la sacca non è danneggiata, se le membrane di separazione non permanenti sono intatte (cioè non è presente miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti), se la soluzione di amminoacidi e la soluzione di glucosio sono limpide, incolori o lievemente gialle, ed in pratica prive di particelle visibili, e se l'emulsione di lipidi è un liquido omogeneo con aspetto lattiginoso.

#### Miscelazione delle soluzioni e dell'emulsione

Accertarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.

Arrotolare manualmente la sacca su se stessa, partendo dalla parte alta (estremità con cappio). Le membrane di separazione non permanenti scompariranno dal lato accanto alle aperture.

Continuare ad arrotolare la sacca finché le membrane di separazione non siano aperte per circa metà della loro lunghezza.

Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.

Dopo la ricostituzione la miscela è una emulsione omogenea di aspetto lattiginoso.

#### Aggiunte:

La sacca è dotata di una capacità sufficiente a consentire aggiunte, quali vitamine, elettroliti ed elementi in tracce.

Un'eventuale aggiunta (anche di vitamine) va fatta nella miscela ricostituita (dopo l'apertura delle sigillature non permanenti e dopo la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti).

È possibile aggiungere vitamine anche nel compartimento del glucosio prima che la miscela sia ricostituita (prima dell'apertura delle membrane

di separazione non permanenti e prima della miscelazione delle soluzioni e dell'emulsione).

Quando si eseguono le aggiunte alle formulazioni contenenti elettroliti, si deve considerare la quantità di elettroliti già presente nella sacca.

Le aggiunte devono essere effettuate in condizioni asettiche e da personale qualificato.

OLIMEL N9 si può integrare con elettroliti, sulla base della tabella seguente:

<b>Per 1.000 mL</b>			
	<b>Livello incluso</b>	<b>Aggiunta ulteriore massima</b>	<b>Livello totale massimo</b>
sodio	0 mmol	150 mmol	150 mmol
potassio	0 mmol	150 mmol	150 mmol
magnesio	0 mmol	5,6 mmol	5,6 mmol
calcio	0 mmol	5,0 (3,5 <sup>(a)</sup> ) mmol	5,0 (3,5 <sup>(a)</sup> ) mmol
Fosfato inorganico	0 mmol	8,0 mmol	8,0 mmol
Fosfato organico	3 mmol <sup>(b)</sup>	22 mmol	25 mmol <sup>(b)</sup>

<sup>a</sup> Valore corrispondente all'aggiunta del fosfato inorganico

<sup>b</sup> Incluso il fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

#### Oligoelementi e vitamine:

La stabilità è stata dimostrata con preparazioni di vitamine e oligoelementi in commercio (contenenti al massimo 1 mg di ferro).

La compatibilità di altri additivi è disponibile su richiesta.

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione in vena periferica, misurare l'osmolarità finale della miscela.

Per eseguire un'aggiunta:

- L'operazione deve avvenire in condizione asettica.
- Preparare il punto d'iniezione della sacca.
- Forare il punto di iniezione e iniettare gli additivi mediante un ago per iniezione o un dispositivo di ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e le aggiunte.

#### Preparazione dell'infusione

L'operazione deve avvenire in condizione asettica.

Sospendere la sacca.

Rimuovere la protezione in plastica dal punto di somministrazione.

Inserire saldamente lo spike del set di infusione nel punto di somministrazione.

#### Somministrazione

Solo per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo la rottura delle membrane di separazione non permanenti tra i 3 compartimenti e la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti.

Accertarsi che l'emulsione finale per l'infusione non mostri evidenza di separazione delle fasi.

Dopo l'apertura della sacca, il contenuto si deve usare immediatamente. Non conservare mai la sacca aperta per un'infusione successiva. Non ricollegare eventuali sacche parzialmente utilizzate.

Non collegare le sacche in serie onde evitare la possibilità di embolia gassosa dovuta al gas contenuto nella sacca principale.

Eliminare eventuale prodotto non utilizzato, eventuali rifiuti derivati e tutti i dispositivi necessari.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.  
Piazzale dell'Industria 20  
00144 Roma  
Italia

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

N9, Emulsione per infusione 6 sacche a 3 compartimenti da 1.000 mL : AIC N. 039941051

N9, Emulsione per infusione 4 sacche a 3 compartimenti da 1.500 mL : AIC N. 039941063

N9, Emulsione per infusione 4 sacche a 3 compartimenti da 2.000 mL : AIC N. 039941075

N9, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 compartimenti da 1.000 mL : AIC N. 039941366

N9, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 compartimenti da 1.500 mL : AIC N. 039941378

N9, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 compartimenti da 2.000 mL : AIC N. 039941380

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

Data Prima Autorizzazione: Marzo 2011  
Data Rinnovo: Luglio 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

OLIMEL  
N9E, emulsione per infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

OLIMEL N9E si presenta sotto forma di sacca a 3 compartimenti. Ogni sacca contiene una soluzione di glucosio con calcio, una emulsione di lipidi e una soluzione di amminoacidi con altri elettroliti:

	<b>Contenuto per sacca</b>		
	<b>1.000 mL</b>	<b>1.500 mL</b>	<b>2.000 mL</b>
Soluzione di glucosio 27,5% (corrispondente a 27,5 g/100 mL)	400 mL	600 mL	800 mL
soluzione di amminoacidi 14,2% (corrispondente a 14,2 g/100 mL)	400 mL	600 mL	800 mL
Emulsione di lipidi 20% (corrispondente a 20 g/100 mL)	200 mL	300 mL	400 mL

Composizione dell'emulsione ricostituita dopo la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti:

<b>Principi attivi</b>	<b>1.000 mL</b>	<b>1.500 mL</b>	<b>2.000 mL</b>
Olio di oliva purificato + olio di soia purificato <sup>a</sup>	40,00 g	60,00 g	80,00 g
Alanina	8,24 g	12,36 g	16,48 g
Arginina	5,58 g	8,37 g	11,16 g
Acido aspartico	1,65 g	2,47 g	3,30 g
Acido glutammico	2,84 g	4,27 g	5,69 g
Glicina	3,95 g	5,92 g	7,90 g
Istidina	3,40 g	5,09 g	6,79 g
Isoleucina	2,84 g	4,27 g	5,69 g
Leucina	3,95 g	5,92 g	7,90 g
Lisina (come lisina acetato)	4,48 g (6,32 g)	6,72 g (9,48 g)	8,96 g (12,64 g)
Metionina	2,84 g	4,27 g	5,69 g
Fenilalanina	3,95 g	5,92 g	7,90 g
Prolina	3,40 g	5,09 g	6,79 g
Serina	2,25 g	3,37 g	4,50 g
Treonina	2,84 g	4,27 g	5,69 g
Triptofano	0,95 g	1,42 g	1,90 g
Tirosina	0,15 g	0,22 g	0,30 g
Valina	3,64 g	5,47 g	7,29 g
Sodio acetato, triidrato	1,50 g	2,24 g	2,99 g
Sodio glicerofosfato idrato	3,67 g	5,51 g	7,34 g
Potassio cloruro	2,24 g	3,35 g	4,47 g
Magnesio cloruro, esaidrato	0,81 g	1,22 g	1,62 g
Calcio cloruro, biidrato	0,52 g	0,77 g	1,03 g
Glucosio anidro (come glucosio monoidrato)	110,00 g (121,00 g)	165,00 g (181,50 g)	220,00 g (242,00 g)

<sup>a</sup> Una miscela di olio di oliva purificato (circa 80%) e olio di soia purificato (circa 20%) corrispondente a un rapporto acidi grassi essenziali / acidi grassi totali del 20%.

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

Apporto nutritivo della emulsione ricostituita per ciascun formato della sacca:

	<b>1.000 mL</b>	<b>1.500 mL</b>	<b>2.000 mL</b>
Lipidi	40 g	60 g	80 g
Amminoacidi	56,9 g	85,4 g	113,9 g
Azoto	9,0 g	13,5 g	18,0 g
Glucosio	110,0 g	165,0 g	220,0 g
<b>Energia:</b>			
Calorie totali appross.	1.070 kcal	1.600 kcal	2.140 kcal
Calorie non proteiche.	840 kcal	1.260 kcal	1.680 kcal
Calorie glucosio	440 kcal	660 kcal	880 kcal
Calorie lipidiche. <sup>(a)</sup>	400 kcal	600 kcal	800 kcal
Rapporto calorie non proteiche/azoto	93 kcal/g	93 kcal/g	93 kcal/g
Rapporto calorie glucosio/lipidi	52/48	52/48	52/48
Calorie lipidiche/totali	37%	37%	37%
<b>Elettroliti:</b>			
sodio	35,0 mmol	52,5 mmol	70,0 mmol
potassio	30,0 mmol	45,0 mmol	60,0 mmol
magnesio	4,0 mmol	6,0 mmol	8,0 mmol
calcio	3,5 mmol	5,3 mmol	7,0 mmol
Fosfato <sup>(b)</sup>	15,0 mmol	22,5 mmol	30,0 mmol
acetato	54 mmol	80 mmol	107 mmol
cloruro	45 mmol	68 mmol	90 mmol
pH.	6,4	6,4	6,4
Osmolarità.	1.310 mosm/L	1.310 mosm/L	1310 mosm/L

<sup>a</sup> Include calorie da fosfatidi purificati di uovo

<sup>b</sup> Include fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Dopo la ricostituzione:

Emulsione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione:

- Le soluzioni di amminoacidi e di glucosio sono limpide, chiare incolori o leggermente gialle.
- L'emulsione di lipidi è omogenea con aspetto lattiginoso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

OLIMEL N9E è indicato per la nutrizione parenterale per adulti e bambini di età superiore a 2 anni, quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

L'uso di OLIMEL N9E non è raccomandato nei bambini al di sotto di 2 anni a causa della composizione e del volume non adeguati (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Non superare la dose massima giornaliera riportata di seguito. A causa della composizione statica della sacca a compartimenti multipli, può non essere possibile riuscire a soddisfare simultaneamente tutti i fabbisogni nutritivi del paziente. Possono verificarsi situazioni cliniche in cui i pazienti richiedano quantità di elementi nutritivi variabili rispetto alla composizione della sacca statica. In tale situazione, qualunque aggiustamento del volume (dose) deve prendere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri elementi nutritivi di OLIMEL N9E. Ad esempio, i pazienti pediatrici possono avere un fabbisogno superiore a 0,2 mmol/kg/giorno di fosfato. In queste circostanze, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione l'aggiustamento del volume (dose) di OLIMEL N9E al fine di soddisfare tale fabbisogno aumentato.

##### Negli adulti:

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N9E del paziente, oltre che dall'energia o dalle proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

I requisiti medi giornalieri sono:

- 0,16-0,35 g azoto/kg peso corporeo (1-2 g di amminoacidi/kg), secondo lo stato nutrizionale del paziente e il grado di stress catabolico,
- 20-40 kcal/kg,
- 20-40 mL fluidi /kg o 1-1,5 mL per kcal spese.

Per OLIMEL N9E la dose quotidiana massima è definita dall'apporto di aminoacidi, 35 mL/kg, corrispondenti a 2,0 g/kg aminoacidi, 3,9 g/kg glucosio, 1,4 g/kg lipidi, 1,2 mmol/kg sodio e 1,1 mmol/kg potassio. Per un paziente di 70 kg questo sarebbe equivalente a 2450 mL di OLIMEL N9E al giorno, che si traduce in un apporto di 140 g aminoacidi, 270 g glucosio e 98 g lipidi, (cioè 2058 kcal non proteiche e 2622 kcal totali).

Normalmente, la velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora quindi deve essere regolata per tener conto della dose da somministrare, i volumi da assumere quotidianamente e la durata dell'infusione.

Per OLIMEL N9E la velocità d'infusione massima è 1,8 mL/kg/ora, corrispondenti a 0,10 g/kg/ora aminoacidi; 0,19 g/kg/ora glucosio e 0,07 g/kg/ora lipidi.

#### Nei bambini di età superiore ai 2 anni

Non esistono studi eseguiti sulla popolazione pediatrica.

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N9E del paziente, oltre che da energia o proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto, i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

Inoltre, le esigenze quotidiane di liquidi, azoto ed energia si riducono continuamente con l'età.

Sono stati presi in considerazione 2 gruppi, età tra 2 e 11 anni, ed età tra 12 e 18 anni.

Per Olimel N9E nel gruppo da 2 a 11 anni di età, i fattori limitanti sono la concentrazione dei fosfati per la dose giornaliera (0,2 mmol/kg/die)<sup>a</sup> e la concentrazione dei lipidi per la velocità oraria. Nel gruppo da 12 a 18 anni di età, i fattori limitanti sono la concentrazione dei fosfati per la dose giornaliera (0,2 mmol/kg/die)<sup>a</sup> e la concentrazione di aminoacidi per la velocità oraria. Gli apporti risultanti sono mostrati di seguito :

Costituenti	Da 2 a 11 anni		Da 12 a 18 anni	
	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N9E Vol Massimo	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N9E Vol Massimo
<b>Dose massima giornaliera</b>				
Liquidi (mL/kg/d)	60 - 120	13	50 - 80	13
Aminoacidi (g/kg/d)	1 - 2 (fino a 3)	0,8	1 - 2	0,8
Glucosio (g/kg/d)	12 - 14 (fino a 18)	1,5	3 - 10 (fino a 14)	1,5
Lipidi (g/kg/d)	0,5 - 3	0,5	0,5 - 2 (fino a 3)	0,5



Energia totale (kcal/kg/d)	60 - 90	14	30 - 75	14
<b>Massima velocità all'ora</b>				
OLIMEL N9E (mL/kg/h)		3,3		2,1
Amino acidi (g/kg/h)	0,20	0,19	0,12	0,12
Glucosio (g/kg/h)	1,2	0,36	1,2	0,23
Lipidi (g/kg/h)	0,13	0,13	0,13	0,08

a: Valori raccomandati dalla Linee Guida 2005 ESPGHAN/ ESPEN

Normalmente, la velocità del flusso si deve aumentare gradualmente durante la prima ora e poi deve essere regolata prendendo in considerazione la dose da somministrare, l'apporto di volume giornaliero e la durata dell'infusione.

In generale, nei bambini piccoli si raccomanda di iniziare l'infusione con una dose giornaliera bassa, e di aumentarla gradualmente fino al dosaggio massimo (vedere sopra).

#### Modo e durata di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda di usare il contenuto immediatamente dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Dopo la ricostituzione, la miscela è omogenea e ha un aspetto lattiginoso.

Per istruzioni sulla preparazione e la manipolazione dell'emulsione per infusione, vedere il paragrafo 6.6.

Per la sua alta osmolarità, OLIMEL N9E può essere somministrato solo attraverso una vena centrale.

La durata d'infusione raccomandata per una sacca per nutrizione parenterale è compresa tra 12 e 24 ore.

Il trattamento con nutrizione parenterale può proseguire per tutto il tempo richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

#### **4.3. Controindicazioni**

L'uso di OLIMEL N9E è controindicato nelle seguenti situazioni:

- In neonati prematuri, infanti e bambini di età inferiore ai 2 anni
- Ipersensibilità alle proteine delle uova, dei semi di soia, dell'arachide o prodotti a base di mais/mais (vedere paragrafo 4.4) oppure a uno dei principi attivi o eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Anomalie congenite del metabolismo degli amminoacidi
- Grave iperlipidemia o disturbi gravi del metabolismo dei lipidi caratterizzati da ipertrigliceridemia
- Grave iperglicemia

- Concentrazioni plasmatiche patologicamente elevate di sodio, potassio, magnesio, calcio e/o fosforo

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

La somministrazione eccessivamente rapida di soluzioni di alimentazione parenterale totale può provocare conseguenze gravi o fatali.

L'infusione deve essere interrotta immediatamente in caso di sviluppo di segni o sintomi di reazione allergica (ad esempio sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, rash cutanei o dispnea). Questo medicinale contiene olio di semi di soia e fosfatidi dell'uovo. Le proteine dei semi di soia e dell'uovo possono causare reazioni di ipersensibilità. Sono state osservate reazioni allergiche crociate tra le proteine dei semi di soia e dell'arachide. OLIMEL N9E contiene glucosio derivato dal mais che può causare reazioni di ipersensibilità in pazienti con allergia al mais o prodotti derivanti dal mais (vedere paragrafo 4.3)

Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, neanche attraverso diverse linee di infusione o diverse sedi di infusione. Il ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza uno dopo l'altro se si utilizzano linee di infusione in diverse sedi o se le linee di infusione vengono sostituite o accuratamente lavate con soluzione fisiologica tra un'infusione e l'altra per evitare la formazione di precipitati. Nei pazienti che richiedono un'infusione continua con soluzioni per nutrizione parenterale totale contenenti calcio, gli operatori sanitari possono voler prendere in considerazione l'uso di trattamenti antibatterici alternativi che non comportano un rischio simile di formazione di precipitati. Se l'uso di ceftriaxone è considerato necessario in pazienti che richiedono la nutrizione continua, le soluzioni per nutrizione parenterale totale e ceftriaxone possono essere somministrate simultaneamente, sebbene attraverso diverse linee di infusione in sedi diverse. In alternativa, l'infusione della soluzione per nutrizione parenterale totale può essere interrotta durante il periodo di infusione di ceftriaxone, considerando l'avvertimento di lavare le linee di infusione tra una soluzione e l'altra (vedere paragrafi 4.5 e 6.2)

Precipitati vascolari polmonari che causano embolia vascolare polmonare e distress respiratorio sono stati segnalati in pazienti che ricevevano la nutrizione parenterale. In alcuni casi, si sono verificati esiti infausti. L'aggiunta eccessiva di calcio e fosfati aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio (vedere paragrafo 6.2).

Non aggiungere altri medicinali o sostanze a qualsiasi componente della sacca o all'emulsione ricostituita, prima di avere verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione di lipidi).

La formazione di precipitati o la destabilizzazione dell'emulsione di lipidi può provocare occlusione vascolare (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

Prima di iniziare l'infusione si devono correggere alterazioni gravi dell'equilibrio di acqua ed elettroliti, gravi stati di sovraccarico di fluidi e disturbi gravi del metabolismo.

Quando si avvia un'infusione per via endovenosa è richiesto uno specifico monitoraggio clinico.

L'infezione dell'accesso vascolare e la sepsi sono complicazioni che si possono verificare in pazienti che ricevono la nutrizione parenterale, soprattutto in caso di scarsa manutenzione di cateteri, degli effetti immunosoppressivi della malattia o dei farmaci. L'attento monitoraggio dei segni, dei sintomi e dei risultati dei test di laboratorio in caso di febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche con il dispositivo di accesso e iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni. I pazienti che richiedono la nutrizione parenterale sono spesso predisposti a complicazioni infettive a causa della malnutrizione e/o dello stato della malattia sottostante. L'occorrenza di complicazioni settiche può essere ridotta con una maggior attenzione per le tecniche asettiche nel posizionamento e mantenimento del catetere e nella preparazione della formulazione nutrizionale.

Nel corso del trattamento, monitorare il bilanciamento di acqua ed elettroliti, l'osmolarità sierica, i trigliceridi sierici, il bilanciamento acido/basico, la glicemia, la funzionalità epatica e renale, la coagulazione e la conta ematica incluse le piastrine.

Con prodotti simili sono stati riportati elevati livelli di enzimi epatici e colestasi. Se si sospetta una insufficienza epatica controllare l'ammoniaca sierica.

Si possono manifestare complicazioni metaboliche se l'apporto nutriente non è adatto alle necessità del paziente o la capacità metabolica di un componente dietetico somministrato non è stata accuratamente valutata. Possono verificarsi effetti metabolici avversi dalla somministrazione inadeguata o eccessiva di nutrienti o dalla composizione inappropriata di una somministrazione per un paziente con particolari necessità.

La somministrazione di soluzioni di amminoacidi può far peggiorare la carenza acuta di folato, quindi si raccomanda di somministrare giornalmente acido folico.

### Stravasò

La sede del catetere deve essere controllata regolarmente per individuare possibili segni di stravasò.

In caso di stravasò, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente mantenendo il catetere o la cannula inseriti per il trattamento immediato del paziente. Se possibile, eseguire un'aspirazione attraverso il catetere o la cannula inseriti per ridurre la quantità di liquido presente nei tessuti prima di rimuovere il catetere o la cannula.

A seconda del prodotto stravasato (inclusi uno o più prodotti mescolati con OLIMEL N9E, se applicabile) e dell'estensione o del grado di una possibile lesione, occorre intraprendere misure specifiche appropriate. Le opzioni di trattamento possono includere un intervento non farmacologico, farmacologico e/o chirurgico. In caso di stravasato di grande entità, chiedere la consulenza del chirurgo plastico entro le prime 72 ore.

La sede dello stravasato dovrebbe essere monitorata almeno ogni 4 ore durante le prime 24 ore, poi una volta al giorno.

L'infusione non dovrebbe essere riavviata nella stessa vena centrale.

#### Insufficienza epatica

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza epatica, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento delle patologie del sistema neurologico associate all'iperammoniemia. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari, soprattutto i parametri di funzionalità epatica, il glucosio, gli elettroliti e i trigliceridi del sangue.

#### Insufficienza renale

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza renale, soprattutto in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione dell'eccesso di scarto renale. In questi pazienti si devono monitorare costantemente lo stato dei fluidi, dei trigliceridi e degli elettroliti.

#### Problemi ematologici

Usare con cautela nei pazienti con disturbi della coagulazione e anemia. Si devono monitorare costantemente l'ematocrito e i parametri della coagulazione.

#### Problemi endocrini e del metabolismo

Usare con cautela nei pazienti con:

- Acidosi metabolica. Non è consigliata la somministrazione di carboidrati in presenza di acidosi lattica. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Diabete mellito. Monitorare la concentrazione di glucosio, glucosuria, chetonuria e, se possibile, regolare con i dosaggi di insulina.
- Iperlipidemia dovuta alla presenza di lipidi nell'emulsione per infusione. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.

Controllare con regolarità le concentrazioni dei trigliceridi sierici e la capacità dell'organismo di rimuovere i lipidi.

Le concentrazioni di trigliceridi sierici non devono superare i 3 mmol/L durante l'infusione.

Se si sospetta un'anomalia del metabolismo dei lipidi, si raccomanda la misurazione quotidiana dei trigliceridi sierici, senza somministrare lipidi per un periodo di 5-6 ore. Negli adulti, il siero deve essere limpido in meno di 6 ore dall'interruzione dell'infusione che contiene l'emulsione di lipidi.

L'infusione successiva deve essere somministrata solo quando le concentrazioni di trigliceridi sierici sono tornate ai valori preesistenti.

Con prodotti simili è stata riportata la sindrome da sovraccarico di grassi. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N9E può provocare una "sindrome da sovraccarico di grasso", che può essere causata da sovradosaggio; tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome si possono manifestare anche quando il prodotto è somministrato attenendosi alle istruzioni (vedere anche paragrafo 4.8).

In caso di iperglicemia, si deve regolare la velocità di infusione di OLIMEL N9E e/o somministrare l'insulina.

### NON SOMMINISTRARE ATTRAVERSO UNA VENA PERIFERICA

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione, misurare l'osmolarità finale della miscela. La miscela ottenuta deve essere somministrata tramite catetere venoso centrale o periferico, secondo la sua osmolarità finale. Se la miscela finale somministrata è ipertonica, può causare irritazione della vena quando la si somministra in una vena periferica.

Sebbene vi sia un naturale contenuto di oligoelementi e vitamine nel prodotto, i livelli sono insufficienti per soddisfare le richieste dell'organismo; pertanto devono essere aggiunti per prevenire lo sviluppo di eventuali carenze. Fare riferimento alle istruzioni per eseguire le aggiunte a questo prodotto.

Somministrare con cautela OLIMEL N9E a pazienti che presentino un aumento di osmolarità, insufficienza surrenale, scompenso cardiaco o disfunzione polmonare.

In pazienti malnutriti, l'avvio della nutrizione parenterale può influenzare lo spostamento dei liquidi con conseguente edema polmonare e insufficienza cardiaca congestizia oltre alla riduzione delle concentrazioni sieriche di potassio, fosforo, magnesio o vitamine solubili in acqua. Tali modifiche si possono verificare entro 24-48 ore, quindi si raccomanda un avvio attento e graduale della nutrizione parenterale assieme a uno stretto monitoraggio e alle idonee regolazioni di liquido, elettroliti, elementi in tracce e vitamine.

Non collegare le sacche in serie per evitare la possibilità di embolia gassosa a causa gas residuo presente nella sacca principale.

### Precauzioni particolari in età pediatrica

Quando somministrato a bambini di età superiore ai 2 anni, è essenziale l'utilizzo di una sacca che abbia un volume uguale al dosaggio giornaliero.

OLIMEL N9E non è idoneo per l'uso in bambini di età inferiore a 2 anni, poiché

- l'apporto di glucosio è troppo basso e causa un basso rapporto glucosio/lipidi

- l'assenza di cisteina rende inadeguato il profilo degli amminoacidi
- il calcio è troppo basso
- E i volumi delle sacche non sono adeguati.

Nei bambini di età superiore a 2 anni, la quantità di fosfato limita l'apporto quotidiano; quindi tutti i macronutrienti e il calcio si devono integrare.

La velocità di infusione massima è di 3,3 mL/kg/ora nei bambini da 2 a 11 anni di età e 2,1 mL/kg/ora nei bambini da 12 a 18 anni di età.

L'integrazione di vitamine ed oligoelementi è sempre richiesta. Si devono utilizzare formulazioni pediatriche.

Per evitare i rischi associati a velocità d'infusione troppo alta, si raccomanda l'uso di un'infusione continua e controllata.

OLIMEL N9E deve essere somministrato con cautela in pazienti con tendenza alla ritenzione di elettroliti.

L'infusione per via endovenosa degli amminoacidi è accompagnata da un aumento della escrezione urinaria degli oligoelementi, in particolare rame e zinco. Questo aspetto va tenuto in considerazione nel dosaggio degli oligoelementi, specialmente durante la nutrizione per via endovenosa a lungo termine.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

OLIMEL N9E non deve essere somministrato contemporaneamente a sangue tramite lo stesso set d'infusione per la possibilità di pseudoagglutinazione.

I lipidi contenuti in questa emulsione possono interferire con i risultati di determinati test di laboratorio (ad esempio, bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina ematica) se il campione di sangue è prelevato prima che i lipidi vengano eliminati (in genere vengono eliminati dopo un periodo di 5-6 ore senza ricevere lipidi).

Quando ceftriaxone viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione endovenosa, può verificarsi la formazione di precipitati di calcio-ceftriaxone. Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, compreso OLIMEL N9E, attraverso la stessa linea di infusione (per es., tramite un connettore a Y). Tuttavia, ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza se le linee di infusione vengono accuratamente lavate tra un'infusione e l'altra con un liquido compatibile (vedere paragrafi 4.4 e 6.2).

OLIMEL N9E contiene vitamina K, presente naturalmente nelle emulsioni di lipidi. Le dosi raccomandate di OLIMEL N9E contengono basse quantità di vitamina K, che non dovrebbero influenzare gli effetti dei derivati della cumarina.

A causa del contenuto di potassio di OLIMEL N9E porre particolare cautela con i pazienti in trattamento con diuretici risparmiatori di potassio (per es., amiloride, spironolactone, triamterene), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o gli immunosoppressori tacrolimo o ciclosporine per il rischio di iperkaliemia.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono dati clinici sull'utilizzo di OLIMEL N9E su donne in gravidanza o in allattamento.

Dato l'utilizzo e le indicazioni di OLIMEL N9E, il prodotto può essere preso in considerazione durante la gravidanza e l'allattamento se necessario.

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

Non rilevante.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Si possono verificare potenziali effetti indesiderati come conseguenza di un uso non corretto (ad esempio: sovradosaggio, eccessiva velocità di infusione) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

All'inizio dell'infusione, uno dei seguenti segni anomali (sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, eruzione cutanea, dispnea) deve indurre alla immediata interruzione dell'infusione.

È stato condotto uno studio in doppio cieco, controllato attivamente sull'efficacia e sulla sicurezza di OLIMEL N9-840. Sono stati arruolati e trattati 28 pazienti con varie condizioni mediche (per es. digiuno postoperatorio, malnutrizione grave, apporto enterale insufficiente o proibito), i pazienti nel gruppo OLIMEL hanno ricevuto il farmaco fino a 40 mL/kg/d per 5 giorni.

I dati raccolti da studi clinici e l'esperienza post-marketing indicano le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate aOlimel N9E

<b>Classificazione Organo sistemica organi</b>	<b>Termine MedDRA preferito</b>	<b>Frequenza<sup>a</sup></b>
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Comune
	Ipertrigliceridemia	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
Patologie vascolari	Iperensione	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stravaso nella sede di infusione: può dar luogo a: dolore, irritazione, tumefazione/edema, eritema/calore, necrosi della cute, vesciche / vescicole, infiammazione, indurimento, tensione	Non nota <sup>b</sup>

a: Frequenza è definita molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ , a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ , a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)  
 b: Effetti indesiderati riportati durante l'esperienza post-commercializzazione di OLIMEL N9E

Le seguenti classi di reazioni avverse da farmaci (ADR) sono state descritte in altre fonti in relazione a prodotti di nutrizione parentale simili, la frequenza di questi eventi non è stata stimata.

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia

Patologie epatobiliari: colestasi, epatomegalia, ittero

Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità

Esami diagnostici: aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento delle transaminasi, aumento della bilirubina nel sangue, enzimi epatici elevati

Patologie renali e urinarie: Azotemia

Patologie vascolari: precipitati vascolari polmonari (embolia vascolare polmonare e distress respiratorio) (vedere paragrafo 4.4)

#### Sindrome da sovraccarico di grassi (molto raro)

La sindrome da sovraccarico di grassi è stata riportata con prodotti simili. La sindrome può essere causata dalla somministrazione non corretta (per es., sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore di quanto raccomandato, vedere paragrafo 4.9); tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome possono manifestarsi anche all'avvio dell'infusione quando il prodotto viene somministrato attenendosi alle istruzioni. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N9E, accompagnata da clearance plasmatica prolungata, può causare una "sindrome da sovraccarico di grassi". Questa sindrome è associata a un improvviso peggioramento delle condizioni cliniche del paziente ed è caratterizzata da manifestazioni quali febbre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, iperlipidemia, infiltrazione lipidica epatica (epatomegalia), deterioramento della funzionalità epatica e manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (es.coma). La sindrome è generalmente reversibile dopo l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica

#### **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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>



#### **4.9. Sovradosaggio**

In caso di somministrazione non corretta (sovradosaggio e/o velocità d'infusione maggiore di quanto raccomandato), possono manifestarsi segni di ipervolemia e acidosi.

Un'infusione eccessivamente rapida o una somministrazione di un volume inappropriatamente grande del prodotto può causare nausea, vomito, brividi, mal di testa, vampate di calore, iperidrosi e disturbi degli elettroliti. Se ciò dovesse accadere, interrompere immediatamente l'infusione.

Nel caso in cui la velocità d'infusione del glucosio superi la clearance si possono sviluppare iperglicemia, glucosuria e sindrome iperosmolare.

La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi può avere come conseguenza una "sindrome da sovraccarico di grassi", i cui effetti sono solitamente reversibili in seguito all'interruzione dell'infusione di lipidi (vedere anche paragrafo 4.8).

In alcuni casi gravi, si possono rendere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/combinazioni  
Codice ATC: B05 BA10.

Il contenuto di azoto di OLIMEL N9E (amminoacidi serie L) e di energia (glucosio e trigliceridi) consente il mantenimento di un adeguato equilibrio azoto/energia.

Questa formulazione contiene anche elettroliti.

L'emulsione di lipidi inclusa in OLIMEL N9E è un'associazione di olio di oliva purificato e olio di soia purificato (rapporto 80/20), con la seguente distribuzione approssimativa di acidi grassi:

- Acidi grassi saturi (SFA) 15%
- Acidi grassi monoinsaturi (MUFA) 65%
- Acidi grassi essenziali polinsaturi (PUFA) 20%

Il rapporto fosfolipidi/trigliceridi è 0,06.

L'olio di oliva contiene delle quantità significative di  $\alpha$ -tocoferolo che, associate a un moderato apporto di PUFA, contribuiscono a migliorare il livello di vitamina E e a ridurre la perossidazione dei lipidi.

La soluzione di amminoacidi contiene 17 amminoacidi serie L (compresi 8 amminoacidi essenziali), richiesti per la sintesi proteica.

Gli amminoacidi rappresentano inoltre una fonte di energia. La loro ossidazione determina l'escrezione di azoto sotto forma di urea.

Il profilo degli amminoacidi è il seguente:

- amminoacidi essenziali/amminoacidi totali: 44,8%
- amminoacidi essenziali (g)/azoto totale (g): 2,8%
- amminoacidi a catena ramificata/amminoacidi totali: 18,3%.

La fonte di carboidrati è il glucosio.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Gli ingredienti di OLIMEL N9E (amminoacidi, elettroliti, glucosio, lipidi) vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti nello stesso modo di quando vengono infusi individualmente.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati studi preclinici con OLIMEL N9E.

Gli studi di tossicità preclinici eseguiti con l'emulsione di lipidi contenuta in OLIMEL N9E hanno identificato i cambiamenti di solito riscontrabili in seguito ad apporto elevato di un'emulsione di lipidi: steatosi, trombocitopenia e colesterolo elevato.

Studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di amminoacidi e di glucosio contenute in OLIMEL N9E di composizioni qualitative e concentrazioni differenti non hanno, tuttavia, rilevato una specifica tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Compartimento emulsione lipidica:

Fosfatide purificato di uovo  
Glicerolo  
Sodio oleato  
Sodio idrossido per la regolazione del pH  
Acqua per preparazioni iniettabili

Compartimento Amminoacidi con soluzione di elettroliti:

Acido acetico glaciale per la regolazione del pH  
Acqua per preparazioni iniettabili

Compartimento glucosio con soluzione di calcio:

Acido cloridrico per la regolazione del pH  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

Non aggiungere altro medicinale o altre sostanze a uno qualsiasi dei costituenti della sacca o all'emulsione ricostituita senza averne prima verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione lipidica).

Le incompatibilità possono derivare, ad esempio, da eccessiva acidità (pH basso) o da contenuto non idoneo di cationi bivalenti ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ) che possono destabilizzare l'emulsione di lipidi.

Come con qualsiasi altra miscela per la nutrizione parenterale, è necessario prendere in considerazione il rapporto calcio/fosfato.

Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato, in particolar modo sotto forma di sali minerali, può causare la formazione di precipitati di fosfato di calcio.

OLIMEL N9E contiene ioni calcio che rappresentano un rischio ulteriore di coagulazione nel sangue o in emocomponenti anticoagulati o conservati con citrato.

Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, compreso OLIMEL N9E, attraverso la stessa linea di infusione (per es., tramite un connettore a Y) a causa del rischio di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

A causa del rischio di precipitazione, OLIMEL N9E non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione o mescolato con ampicillina o fosfenitoina.

Verificare la compatibilità con le soluzioni somministrate contemporaneamente attraverso lo stesso set di infusione, catetere o cannula.

Non somministrare prima, contemporaneamente o dopo una emotrasfusione tramite la stessa linea, a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni se l'involucro esterno non è danneggiato.

#### Dopo la ricostituzione:

Si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura delle membrane di separazione non permanenti tra i tre compartimenti. Tuttavia, la stabilità in uso dell'emulsione ricostituita è stata dimostrata a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C per 7 giorni, seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.

Dopo aggiunta di integrazioni (elettroliti, elementi in tracce, vitamine; vedere paragrafo 6.6):

Per specifiche miscele, la stabilità in uso è stata dimostrata per 7 giorni (a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C), seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, qualunque miscela va utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la miscelazione e prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono durare normalmente oltre 24 ore, a temperature comprese tra 2°C e 8°C, a meno che l'aggiunta delle integrazioni non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

Conservare nell'involucro esterno.

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

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

La sacca a 3 compartimenti è una sacca in plastica multistrato. Il materiale dello strato interno (di contatto) della sacca è costituito da una miscela di copolimeri poliolefinici ed è compatibile con soluzioni di aminoacidi, glucosio ed emulsioni di lipidi. Gli altri strati sono costituiti da polietilene vinil acetato (EVA) e copoliestere.

Sul compartimento del glucosio è disponibile un punto d'iniezione per l'aggiunta di supplementi.

Sul compartimento degli aminoacidi è disponibile un punto di somministrazione per l'inserimento dello spike per un set d'infusione.

La sacca è confezionata in un involucro esterno con barriera per l'ossigeno, con un sacchetto assorbitore di ossigeno.

#### Confezioni:

sacca da 1.000 mL: 1 scatola con 6 sacche

sacca da 1.500 mL: 1 scatola con 4 sacche

sacca da 2.000 mL: 1 scatola con 4 sacche

1 sacca da 1.000 mL, 1.500 mL e 2.000 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Apertura

Rimuovere l'involucro esterno di protezione.

Gettare il sacchetto dell'assorbitore di ossigeno.

Verificare l'integrità della sacca e delle membrane di separazione non permanenti. Usare solo se la sacca non è danneggiata, se le membrane di

separazione non permanenti sono intatte (cioè non è presente miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti), se la soluzione di amminoacidi e la soluzione di glucosio sono limpide, incolori o lievemente gialle, e in pratica prive di particelle visibili, e se l'emulsione di lipidi è un liquido omogeneo con aspetto lattiginoso.

#### Miscelazione delle soluzioni e dell'emulsione

Accertarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.

Arrotolare manualmente la sacca su se stessa, partendo dalla parte alta (estremità con cappio). Le membrane di separazione non permanenti scompariranno dal lato accanto alle aperture. Continuare ad arrotolare la sacca finché le membrane di separazione non siano aperte per circa metà della loro lunghezza.

Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.

Dopo la ricostituzione la miscela è una emulsione omogenea di aspetto lattiginoso.

#### Aggiunte:

La sacca è dotata di una capacità sufficiente a consentire aggiunte, quali vitamine, elettroliti ed elementi in tracce.

Un'eventuale aggiunta (anche di vitamine) va fatta nella miscela ricostituita (dopo l'apertura delle sigillature non permanenti e dopo la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti).

È possibile aggiungere vitamine anche nel compartimento del glucosio prima che la miscela sia ricostituita (prima dell'apertura delle membrane di separazione non permanenti e prima della miscelazione dei 3 compartimenti).

Quando si eseguono le aggiunte alle formulazioni contenenti elettroliti, si deve considerare la quantità di elettroliti già presente nella sacca.

Le aggiunte devono essere effettuate da personale qualificato in condizioni asettiche.

OLIMEL N9E si può integrare con elettroliti, sulla base della tabella seguente:

<b>Per 1.000 mL</b>			
	<b>Livello incluso</b>	<b>Aggiunta ulteriore massima</b>	<b>Livello totale massimo</b>
sodio	35 mmol	115 mmol	150 mmol
potassio	30 mmol	120 mmol	150 mmol
magnesio	4,0 mmol	1,6 mmol	5,6 mmol
calcio	3,5 mmol	1,5 (0,0 <sup>(a)</sup> ) mmol	5,0 (3,5 <sup>(a)</sup> ) mmol
Fosfato	0 mmol	3,0 mmol	3,0 mmol

inorganico			
Fosfato organico	15 mmol <sup>(b)</sup>	10 mmol	25 mmol <sup>(b)</sup>

<sup>a</sup> Valore corrispondente all'aggiunta del fosfato inorganico

<sup>b</sup> Incluso il fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

#### Elementi in tracce e vitamine:

La stabilità è stata dimostrata con preparazioni di vitamine e oligoelementi in commercio (contenenti al massimo 1 mg di ferro).

La compatibilità di altri additivi è disponibile su richiesta.

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione in vena periferica, misurare l'osmolarità finale della miscela.

Per eseguire un'aggiunta:

- Operare in condizioni asettiche.
- Preparare il punto d'iniezione della sacca.
- Forare il punto di iniezione e iniettare gli additivi mediante un ago per iniezione o un dispositivo di ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e le aggiunte.

#### Preparazione dell'infusione

L'operazione deve avvenire in condizione asettica.

Sospendere la sacca.

Rimuovere la protezione in plastica dal punto di somministrazione.

Inserire saldamente lo spike del set di infusione nel punto di somministrazione.

#### Somministrazione

Solo per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo la rottura delle membrane di separazione non permanenti tra i 3 compartimenti e la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti.

Accertarsi che l'emulsione finale per l'infusione non mostri evidenza di separazione delle fasi.

Dopo l'apertura della sacca, il contenuto si deve usare immediatamente. Non conservare mai la sacca aperta per un'infusione successiva. Non ricollegare eventuali sacche parzialmente utilizzate.

Non collegare le sacche in serie onde evitare la possibilità di embolia dovuta al gas contenuto nella sacca principale.

Eliminare eventuale prodotto non utilizzato, eventuali rifiuti derivati e tutti i dispositivi necessari.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.  
Piazzale dell'Industria 20  
00144 Roma  
Italia

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

N9E, Emulsione per infusione 6 sacche a 3 comparti da 1.000 mL : AIC N. 039941087

N9E, Emulsione per infusione 4 sacche a 3 comparti da 1.500 mL : AIC N. 039941099

N9E, Emulsione per infusione 4 sacche a 3 comparti da 2.000 mL : AIC N. 039941101

N9E, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 comparti da 1.000 mL : AIC N. 039941303

N9E, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 comparti da 1.500 mL : AIC N. 039941315

N9E, Emulsione per infusione 1 sacca a 3 comparti da 2.000 mL : AIC N. 039941327

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

Data Prima Autorizzazione: Marzo 2011

Data Rinnovo: Luglio 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

OLIMEL  
N12E, emulsione per infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

OLIMEL N12E si presenta sotto forma di sacca a 3 compartimenti.  
Ogni sacca contiene una soluzione di glucosio con calcio, una emulsione di lipidi e una soluzione di amminoacidi con altri elettroliti:



	<b>Contenuto per sacca</b>			
	650 mL	1000 mL	1500 mL	2000 mL
Soluzione di glucosio 27,5% (corrispondente a 27,5 g/100 mL)	173 mL	267 mL	400 mL	533 mL
soluzione di amminoacidi 14,2% (corrispondente a 14,2 g/100 mL)	347 mL	533 mL	800 mL	1067 mL
Emulsione di lipidi 17,5% (corrispondente a 17,5 g/100 mL)	130 mL	200 mL	300 mL	400 mL

Composizione dell'emulsione ricostituita dopo la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti:

<b>Principi attivi</b>	<b>650 mL</b>	<b>1000 mL</b>	<b>1500 mL</b>	<b>2000 mL</b>
Olio di oliva purificato + olio di soia purificato <sup>a</sup>	22,75 g	35,00 g	52,50 g	70,00 g
Alanina	7,14 g	10,99 g	16,48 g	21,97 g
Arginina	4,84 g	7,44 g	11,16 g	14,88 g
Acido Aspartico	1,43 g	2,20 g	3,30 g	4,39 g
Acido glutammico	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g
Glicina	3,42 g	5,26 g	7,90 g	10,53 g
Istidina	2,94 g	4,53 g	6,79 g	9,06 g
Isoleucina	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g
Leucina	3,42 g	5,26 g	7,90 g	10,53 g
Lisina (come lisina acetato)	3,88 g (5,48 g)	5,97 g (8,43 g)	8,96 g (12,64 g)	11,95 g (16,85 g)
Metionina	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g
Fenilalanina	3,42 g	5,26 g	7,90 g	10,53 g
Prolina	2,94 g	4,53 g	6,79 g	9,06 g
Serina	1,95 g	3,00 g	4,50 g	5,99 g
Treonina	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g
Triptofano	0,82 g	1,26 g	1,90 g	2,53 g
Tirosina	0,13 g	0,20 g	0,30 g	0,39 g
Valina	3,16 g	4,86 g	7,29 g	9,72 g
Sodio acetato, triidrato	0,97 g	1,5 g	2,24 g	2,99 g
Sodio glicerofosfato idrato	2,39 g	3,67 g	5,51 g	7,34 g
Potassio cloruro	1,45 g	2,24 g	3,35 g	4,47 g
Magnesio cloruro, esaidrato	0,53 g	0,81 g	1,22 g	1,62 g

<b>Principi attivi</b>	<b>650 mL</b>	<b>1000 mL</b>	<b>1500 mL</b>	<b>2000 mL</b>
Calcio cloruro, biidrato	0,34 g	0,52 g	0,77 g	1,03 g
Glucosio (come glucosio monoidrato)	47,67 g (52,43 g)	73,33 g (80,67 g)	110,00 g (121,00 g)	146,67 g (161,33 g)

<sup>a</sup> Miscela di olio di oliva purificato (circa 80%) e olio di soia purificato (circa 20%) corrispondente a un rapporto acidi grassi essenziali / acidi grassi totali del 20%,

Apporto nutritivo della emulsione ricostituita per ciascun formato della sacca:

	<b>650 mL</b>	<b>1000 mL</b>	<b>1500 mL</b>	<b>2000 mL</b>
Lipidi	22,8 g	35,0 g	52,5 g	70,0 g
Amminoacidi	49,4 g	75,9 g	113,9 g	151,9 g
Azoto	7,8 g	12,0 g	18,0 g	24,0 g
Glucosio	47,7 g	73,3 g	110,0 g	146,7 g
Energia:				
Calorie totali circa,	620 kcal	950 kcal	1420 kcal	1900 kcal
Calorie non proteiche,	420 kcal	640 kcal	960 kcal	1280 kcal
Calorie glucosio	190 kcal	290 kcal	430 kcal	580 kcal
Calorie lipidiche <sup>(a)</sup>	230 kcal	350 kcal	520 kcal	700 kcal
Rapporto calorie non proteiche/azoto	53 kcal/g	53 kcal/g	53 kcal/g	53 kcal/g
Rapporto calorie glucosio/lipidi	45/55	45/55	45/55	45/55
Calorie lipidiche/totali	37%	37%	37%	37%
Elettroliti:				
Sodio	22,8 mmol	35,0 mmol	52,5 mmol	70,0 mmol
Potassio	19,5 mmol	30,0 mmol	45,0 mmol	60,0 mmol
Magnesio	2,6 mmol	4,0 mmol	6,0 mmol	8,0 mmol
Calcio	2,3 mmol	3,5 mmol	5,3 mmol	7,0 mmol
Fosfato <sup>b</sup>	9,5 mmol	15,0 mmol	21,9 mmol	29,2 mmol
Acetato	46 mmol	70 mmol	105 mmol	140 mmol
Cloruro	30 mmol	45 mmol	68 mmol	90 mmol
pH	6,4	6,4	6,4	6,4
Osmolarità circa	1270 mOsm/L	1270 mOsm/L	1270 mOsm/L	1270 mOsm/L

<sup>a</sup> Include calorie da fosfatide purificato di uovo

<sup>b</sup> Include fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Dopo la ricostituzione:

Emulsione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione:

- Le soluzioni di amminoacidi e di glucosio sono limpide, incolori o leggermente gialle.
- L'emulsione di lipidi è omogenea con aspetto lattiginoso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

OLIMEL N12E è indicato per la nutrizione parenterale per adulti e bambini di età superiore a 2 anni, quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

L'uso di OLIMEL N12E non è raccomandato nei bambini al di sotto di 2 anni a causa della composizione e del volume non adeguati (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2 dell'RCP).

Non superare la dose massima giornaliera riportata di seguito. A causa della composizione statica della sacca a compartimenti multipli, può non essere possibile riuscire a soddisfare simultaneamente tutti i fabbisogni nutritivi del paziente. Possono verificarsi situazioni cliniche in cui i pazienti richiedano quantità di elementi nutritivi variabili rispetto alla composizione della sacca statica. In tale situazione, qualunque aggiustamento del volume (dose) deve prendere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri elementi nutritivi di OLIMEL N12E. In queste circostanze, i medici possono prendere in considerazione l'aggiustamento del volume (dose) di OLIMEL N12E al fine di soddisfare tale fabbisogno aumentato.

##### Negli adulti:

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N12E del paziente, oltre che dall'energia o dalle proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

I requisiti medi giornalieri sono:

- 0,16-0,35 g azoto/kg peso corporeo (1-2 g di amminoacidi/kg), secondo lo stato nutrizionale del paziente e il grado di stress catabolico.

Popolazioni speciali possono richiedere fino a 0,4 g di azoto / kg di peso corporeo (2,5 g di aminoacidi / kg).

- 20-40 kcal/kg,
- 20-40 mL fluidi /kg o 1-1,5 mL per kcal spese.

Per OLIMEL N12E la dose quotidiana massima è definita dall'apporto di aminoacidi, 26 mL/kg, corrispondenti a 2,0 g/kg aminoacidi, 1,9 g/kg glucosio, 0,9 g/kg lipidi. Per un paziente di 70 kg questo sarebbe equivalente a 1820 mL di OLIMEL N12E al giorno, che si traduce in un apporto di 138 g aminoacidi, 133 g glucosio e 64 g lipidi, (cioè 1171 kcal non proteiche e 1723 kcal totali).

*In terapia sostitutiva renale continua (Continuous Renal Replacement Therapy-CRRT):* Per OLIMEL N12E, la dose massima giornaliera è definita dall'assunzione di aminoacidi, 33 ml/ kg corrispondenti a 2,5 g / kg di aminoacidi, 2,4 g/ kg di glucosio, 1,2 g/ kg di lipidi. Per un paziente di 70 kg, questo equivarrebbe a 2310 ml di OLIMEL N12E al giorno, risultando in un'assunzione di 175 g di aminoacidi, 169 g di glucosio e 81 g di lipidi (cioè 1486 kcal non proteiche e 2187 kcal totali).

*Nei pazienti con obesità patologica:* il dosaggio deve essere calcolato sulla base del peso corporeo ideale (PCI). Per OLIMEL N12E, la dose massima giornaliera è definita dall'assunzione di aminoacidi, 33 ml/kg di PCI corrispondenti a 2,5 g/kg di aminoacidi, 2,4 g/kg di glucosio, 1,2 g/kg di lipidi. Per un paziente di 70 kg, questo equivarrebbe a 2310 ml di OLIMEL N12E al giorno, risultando in un'assunzione di 175 g di aminoacidi, 169 g di glucosio e 81 g di lipidi (cioè 1486 kcal non proteiche e 2187 kcal totali).

Normalmente, la velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora, quindi deve essere regolata per tener conto della dose da somministrare, i volumi da assumere quotidianamente e la durata dell'infusione.

Per OLIMEL N12E la velocità d'infusione massima è 1,3 mL/kg/ora, corrispondente a 0,10 g/kg/ora di aminoacidi; 0,10 g/kg/ora di glucosio e 0,05 g/kg/ora di lipidi.

#### *Nei bambini di età superiore ai 2 anni e adolescenti*

Non sono stati eseguiti studi sulla popolazione pediatrica.

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N12E del paziente, oltre che da energia o proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto, i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

Inoltre, le esigenze quotidiane di liquidi, azoto ed energia si riducono continuamente con l'età. Sono stati presi in considerazione 2 gruppi, tra 2 e 11 anni di età, e tra 12 e 18 anni di età.

Per Olimel N12E nel gruppo da 2 a 11 anni di età, le concentrazioni di aminoacidi e magnesio sono i fattori limitanti per il dosaggio giornaliero.

In questo gruppo di età, la concentrazione di amminoacidi è il fattore limitante per la velocità oraria.

Nel gruppo da 12 a 18 anni di età, le concentrazioni di amminoacidi e magnesio sono i fattori limitanti per il dosaggio giornaliero. In questo gruppo di età, la concentrazione di amminoacidi è il fattore limitante per la velocità oraria. Gli apporti risultanti sono mostrati di seguito:

Costituenti	Da 2 a 11 anni		Da 12 a 18 anni	
	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N12E Vol Massimo	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N12E Vol Massimo
<b>Dose massima giornaliera</b>				
Liquidi (mL/kg/d)	60 - 120	33	50 - 80	26
Amminoacidi (g/kg/d)	1 - 2 (fino a 2,5)	2,5	1 - 2	2
Glucosio (g/kg/d)	1,4 - 8,6	2,4	0,7 - 5,8	1,9
Lipidi (g/kg/d)	0,5 - 3	1,2	0,5 - 2 (fino a 3)	0,9
Energia totale (kcal/kg/d)	30-75	31,4	20-55	24,7
<b>Massima velocità all'ora</b>				
OLIMEL N12E (mL/kg/h)		2,6		1,6
Amino acidi (g/kg/h)	0,20	0,20	0,12	0,12
Glucosio (g/kg/h)	0,36	0,19	0,24	0,12
Lipidi (g/kg/h)	0,13	0,09	0,13	0,06

a: Valori raccomandati dalla Linee Guida 2018 ESPGHAN/ ESPEN /ESPR

Normalmente, la velocità del flusso si deve aumentare gradualmente durante la prima ora e poi deve essere regolata prendendo in considerazione la dose da somministrare, l'apporto di volume giornaliero e la durata dell'infusione.

In generale, nei bambini piccoli si raccomanda di iniziare l'infusione con una dose giornaliera bassa, e di aumentarla gradualmente fino al dosaggio massimo (vedere sopra).

La velocità massima di infusione è di 2,6 ml/kg/ora nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni e 1,6 ml/kg/ora nei bambini di età compresa tra 12 e 18 anni.

#### Modo e durata di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda di usare il contenuto immediatamente dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Dopo la ricostituzione, la miscela è omogenea e ha un aspetto lattiginoso.

Per istruzioni sulla preparazione e la manipolazione dell'emulsione per infusione, vedere il paragrafo 6.6.

Per la sua alta osmolarità, OLIMEL N12E può essere somministrato solo attraverso una vena centrale.

La durata d'infusione raccomandata per una sacca per nutrizione parenterale è compresa tra 12 e 24 ore.

Il trattamento con nutrizione parenterale può proseguire per tutto il tempo richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

### **4.3. Controindicazioni**

L'uso di OLIMEL N12E è controindicato nelle seguenti situazioni:

- In neonati prematuri, infanti e bambini di età inferiore ai 2 anni
- Ipersensibilità alle proteine delle uova, dei semi di soia, di arachidi o ai prodotti a base di mais/mais (vedere paragrafo 4.4) oppure a uno dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Anomalie congenite del metabolismo degli amminoacidi
- Grave iperlipidemia o disturbi gravi del metabolismo dei lipidi caratterizzati da ipertrigliceridemia
- Grave iperglicemia
- Concentrazioni plasmatiche patologicamente elevate di sodio, potassio, magnesio, calcio e/o fosforo

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

La somministrazione eccessivamente rapida di soluzioni per alimentazione parenterale totale (total parenteral nutrition, TPN) può provocare conseguenze gravi o fatali.

L'infusione deve essere interrotta immediatamente in caso di sviluppo di segni o sintomi di reazione allergica (ad esempio sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, rash cutanei o dispnea). Questo prodotto medicinale contiene olio di semi di soia e fosfatidi dell'uovo. Le proteine dei semi di soia e dell'uovo possono causare reazioni di ipersensibilità. Sono state osservate reazioni allergiche crociate tra le proteine dei semi di soia e di arachidi.

OLIMEL N12E contiene glucosio derivato dal mais, che può causare reazioni di ipersensibilità in pazienti con allergia al mais o ai prodotti derivanti dal mais (vedere paragrafo 4.3)

Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni EV contenenti calcio, neanche attraverso diverse linee di infusione o diverse sedi di infusione. Il ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza uno dopo l'altro se si utilizzano linee di infusione in diverse sedi o se le linee di infusione

vengono sostituite o accuratamente lavate con soluzione fisiologica tra un'infusione e l'altra per evitare la formazione di precipitati. Nei pazienti che richiedono un'infusione continua con soluzioni per nutrizione parenterale totale contenenti calcio, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione l'uso di trattamenti antibatterici alternativi che non comportano un rischio simile di formazione di precipitati. Se l'uso di ceftriaxone è considerato necessario in pazienti che richiedono nutrizione continua, le soluzioni per nutrizione parenterale totale e ceftriaxone possono essere somministrate simultaneamente, sebbene attraverso diverse linee di infusione in sedi diverse. In alternativa, l'infusione della soluzione per nutrizione parenterale totale può essere interrotta durante il periodo di infusione di ceftriaxone, considerando la raccomandazione di lavare le linee di infusione tra una soluzione e l'altra (vedere paragrafi 4.5 e 6.2)

Precipitati vascolari polmonari che causano embolia vascolare polmonare e distress respiratorio sono stati segnalati in pazienti che ricevevano la nutrizione parenterale. In alcuni casi, si sono verificati esiti letali. L'aggiunta eccessiva di calcio e fosfati aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio (vedere paragrafo 6.2). È stata anche segnalata la sospetta formazione di precipitati nel flusso sanguigno. Oltre all'ispezione della soluzione, anche il set di infusione e il catetere devono essere controllati periodicamente per verificare la presenza di precipitati. Se si verificano segni di difficoltà respiratoria, l'infusione deve essere interrotta e iniziata la valutazione medica.

Non aggiungere altri medicinali o sostanze a qualsiasi componente della sacca o all'emulsione ricostituita, prima di avere verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione di lipidi).

La formazione di precipitati o la destabilizzazione dell'emulsione di lipidi può provocare occlusione vascolare (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

L'infezione dell'accesso vascolare e la sepsi sono complicazioni che si possono verificare in pazienti che ricevono la nutrizione parenterale, soprattutto in caso di scarsa manutenzione dei cateteri, di effetti immunosoppressivi della malattia o dei farmaci. In caso di febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche con il dispositivo di accesso e iperglicemia, l'attento monitoraggio dei segni, dei sintomi e dei risultati dei test di laboratorio può aiutare a riconoscere precocemente le infezioni. I pazienti che richiedono la nutrizione parenterale sono spesso predisposti a complicazioni infettive a causa della malnutrizione e/o dello stato della malattia sottostante. La comparsa di complicazioni settiche può essere ridotta con una maggior attenzione nelle tecniche asettiche, nel posizionamento e mantenimento del catetere e nella preparazione della formulazione nutrizionale.

Quando si avvia un'infusione per via endovenosa è richiesto uno specifico monitoraggio clinico.

Prima di iniziare l'infusione si devono correggere alterazioni gravi dell'equilibrio di acqua ed elettroliti, gravi stati di sovraccarico di fluidi e disturbi gravi del metabolismo.

Nel corso del trattamento, monitorare il bilanciamento di acqua ed elettroliti, l'osmolarità sierica, i trigliceridi sierici, il bilanciamento acido/basico, la glicemia, la funzionalità epatica e renale, la coagulazione e la conta ematica incluse le piastrine.

Con prodotti simili sono stati riportati elevati livelli di enzimi epatici e colestasi. Se si sospetta un'insufficienza epatica controllare l'ammoniaca sierica.

Si possono manifestare complicazioni metaboliche se l'apporto nutrizionale non è adatto alle necessità del paziente o se la capacità metabolica di un componente dietetico somministrato non è stata accuratamente valutata. Per pazienti con particolari necessità, possono verificarsi effetti avversi dovuti alla somministrazione inadeguata o eccessiva di nutrienti o alla composizione inappropriata di una somministrazione.

La somministrazione di soluzioni di amminoacidi può far peggiorare la carenza acuta di folato, quindi si raccomanda di somministrare giornalmente acido folico.

### Stravasato

La sede del catetere deve essere controllata regolarmente per individuare possibili segni di stravasato.

In caso di stravasato, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente, mantenendo il catetere o la cannula inseriti per il trattamento immediato del paziente. Se possibile, eseguire un'aspirazione attraverso il catetere o la cannula inseriti per ridurre la quantità di liquido presente nei tessuti prima di rimuovere il catetere o la cannula.

A seconda del prodotto stravasato (inclusi uno o più prodotti mescolati con OLIMEL N12E, se applicabile) e dell'estensione o del grado di una possibile lesione, occorre intraprendere misure specifiche appropriate. Le opzioni di trattamento possono includere un intervento non farmacologico, farmacologico e/o chirurgico. In caso di stravasato di grande entità, chiedere la consulenza del chirurgo plastico entro le prime 72 ore.

La sede dello stravasato dovrebbe essere monitorata almeno ogni 4 ore durante le prime 24 ore, poi una volta al giorno.

L'infusione non dovrebbe essere riavviata nella stessa vena centrale.

### *Insufficienza epatica*

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza epatica, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento delle patologie del sistema neurologico associate all'iperammoniemia. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari, soprattutto i parametri di funzionalità epatica, il glucosio, gli elettroliti e i trigliceridi del sangue.

### *Insufficienza renale*

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza renale, soprattutto in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la



rimozione dell'eccesso di scarto renale. In questi pazienti si devono monitorare costantemente lo stato dei fluidi, dei trigliceridi e degli elettroliti.

#### *Problemi ematologici*

Usare con cautela nei pazienti con disturbi della coagulazione e anemia. Si devono monitorare costantemente l'ematocrito e i parametri della coagulazione.

#### *Problemi endocrini e del metabolismo*

Usare con cautela nei pazienti con:

- Acidosi metabolica. Non è consigliata la somministrazione di carboidrati in presenza di acidosi lattica. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Diabete mellito. Monitorare la concentrazione di glucosio, glicosuria, chetonuria e, se possibile, regolare i dosaggi di insulina.
- Iperlipidemia dovuta alla presenza di lipidi nell'emulsione per infusione. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Disturbi del metabolismo degli amminoacidi.

#### *Disordini epatobiliari*

È noto che in alcuni pazienti sottoposti a nutrizione parenterale si sviluppano patologie epatobiliari quali colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi, che possono portare all'insufficienza epatica, oltre a colecistite e colelitiasi. Si ritiene che queste patologie abbiano un'eziologia multifattoriale che può variare da un paziente all'altro. I pazienti nei quali si riscontrino parametri di laboratorio anomali o altri segni di patologie epatobiliari devono essere valutati rapidamente da un medico esperto in epatopatie in modo da identificare i possibili fattori causali e accessori, e i possibili interventi terapeutici e profilattici.

Controllare con regolarità le concentrazioni dei trigliceridi sierici e la capacità dell'organismo di rimuovere i lipidi. Le concentrazioni di trigliceridi sierici non devono superare i 3 mmol/L durante l'infusione.

Se si sospetta un'anomalia del metabolismo dei lipidi, si raccomanda la misurazione quotidiana dei trigliceridi sierici, dopo un periodo di 5-6 ore senza somministrare lipidi. Negli adulti, il siero deve essere limpido in meno di 6 ore dall'interruzione dell'infusione che contiene l'emulsione di lipidi. L'infusione successiva deve essere somministrata solo quando le concentrazioni di trigliceridi sierici sono tornate ai valori preesistenti.

Con prodotti simili è stata riportata la sindrome da sovraccarico di grassi. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N12E può provocare una "sindrome da sovraccarico di grasso", che può essere causata da sovradosaggio; tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome si possono manifestare anche quando il prodotto è somministrato attenendosi alle istruzioni (vedere anche paragrafo 4.8).

In caso di iperglicemia, si deve regolare la velocità di infusione di OLIMEL N12E e/o somministrare l'insulina.

### **NON SOMMINISTRARE ATTRAVERSO UNA VENA PERIFERICA**

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione, misurare l'osmolarità finale della miscela. La miscela ottenuta deve essere somministrata tramite catetere venoso centrale o periferico, secondo la sua osmolarità finale. Se la miscela finale somministrata è ipertonica, può causare irritazione della vena quando la si somministra in una vena periferica.

Sebbene vi sia un naturale contenuto di oligoelementi e vitamine nel prodotto, i livelli sono insufficienti per soddisfare le richieste dell'organismo; pertanto devono essere aggiunti per prevenire lo sviluppo di eventuali carenze. Fare riferimento alle istruzioni per eseguire le aggiunte a questo prodotto.

Somministrare con cautela OLIMEL N12E a pazienti che presentano un aumento di osmolarità, insufficienza surrenale, scompenso cardiaco o disfunzione polmonare.

In pazienti malnutriti, l'avvio della nutrizione parenterale può accelerare lo spostamento dei liquidi con conseguente edema polmonare e insufficienza cardiaca congestizia, oltre alla riduzione delle concentrazioni sieriche di potassio, fosforo, magnesio o vitamine solubili in acqua. Tali modifiche si possono verificare entro 24-48 ore, quindi si raccomanda un avvio attento e graduale della nutrizione parenterale assieme a uno stretto monitoraggio e alle idonee regolazioni di liquido, elettroliti, oligoelementi e vitamine.

Non collegare le sacche in serie per evitare la possibilità di embolia gassosa a causa del gas residuo presente nella sacca principale.

Per evitare rischi associati a velocità di infusione eccessivamente rapida, si consiglia di utilizzare un'infusione continua e controllata.

OLIMEL N12E deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tendenza alla ritenzione elettrolitica.

L'infusione endovenosa di aminoacidi è accompagnata da un'aumentata escrezione urinaria di oligoelementi, in particolare rame e zinco. Questo dovrebbe essere preso in considerazione nel dosaggio degli oligoelementi, specialmente durante la nutrizione endovenosa a lungo termine.

### *Interferenze con test di laboratorio*

I lipidi contenuti in questa emulsione possono interferire con i risultati di alcuni test di laboratorio (vedere paragrafo 4.5).

### Precauzioni particolari in età pediatrica

Quando somministrato a bambini di età superiore ai 2 anni, è essenziale l'utilizzo di una sacca che abbia un volume uguale al dosaggio giornaliero.

OLIMEL N12E non è idoneo per l'uso in bambini di età inferiore a 2 anni, poiché

- l'apporto di glucosio è troppo basso e causa un basso rapporto glucosio/lipidi
- l'assenza di cisteina rende inadeguato il profilo degli amminoacidi
- il calcio è troppo basso

L'integrazione di vitamine ed oligoelementi è sempre richiesta. Si devono utilizzare formulazioni pediatriche.

### *Popolazione geriatrica*

In generale, la selezione della dose per un paziente anziano deve essere cauta, riflettendo la maggiore frequenza di diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e della concomitante malattia o di altre terapie farmacologiche.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

OLIMEL N12E non deve essere somministrato contemporaneamente a sangue tramite lo stesso set d'infusione per la possibilità di pseudoagglutinazione.

I lipidi contenuti in questa emulsione possono interferire con i risultati di determinati test di laboratorio (ad esempio, bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina ematica) se il campione di sangue è prelevato prima che i lipidi vengano eliminati (in genere vengono eliminati dopo un periodo di 5-6 ore senza ricevere lipidi).

Quando ceftriaxone viene miscelato con soluzioni contenenti calcio nella stessa linea di somministrazione endovenosa, può verificarsi la formazione di precipitati di calcio-ceftriaxone. Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, compreso OLIMEL N12E, attraverso la stessa linea di infusione (per es., tramite un connettore a Y). Tuttavia, ceftriaxone e le soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza se le linee di infusione vengono accuratamente lavate tra un'infusione e l'altra con un liquido compatibile (vedere paragrafi 4.4 e 6.2).

OLIMEL N12E contiene vitamina K, presente naturalmente nelle emulsioni di lipidi. Le dosi raccomandate di OLIMEL N12E contengono basse quantità di vitamina K, che non dovrebbero influenzare gli effetti dei derivati della cumarina.

A causa del contenuto di potassio di OLIMEL N12E porre particolare cautela con i pazienti in trattamento con diuretici risparmiatori di potassio (per es.,

amiloride, spironolactone, triamterene), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o gli immunosoppressori tacrolimus o ciclosporina per il rischio di iperkaliemia.

Alcuni medicinali, come l'insulina, possono interferire con il sistema lipasico del corpo. Questo tipo di interazione sembra, tuttavia, di limitata importanza clinica.

L'eparina somministrata in dosi cliniche provoca un rilascio transitorio di lipoproteina lipasi nella circolazione. Ciò potrebbe inizialmente comportare un aumento della lipolisi plasmatica seguita da una diminuzione transitoria della clearance dei trigliceridi.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non ci sono dati clinici sull'utilizzo di OLIMEL N12E su donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con OLIMEL N12E (vedere paragrafo 5.3). Dato l'utilizzo e le indicazioni di OLIMEL N12E, il prodotto può essere preso in considerazione durante la gravidanza se necessario.

OLIMEL N12E deve essere somministrato alle donne in gravidanza solo dopo un'attenta valutazione.

##### Allattamento

Non vi sono informazioni sufficienti sull'escrezione dei componenti/metaboliti di OLIMEL N12E nel latte umano. L'alimentazione parenterale può diventare necessaria durante l'allattamento. OLIMEL N12E deve essere somministrato solo alle donne che allattano al seno dopo un'attenta valutazione.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati adeguati

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Si possono verificare potenziali effetti indesiderati come conseguenza di un uso non corretto (ad esempio: sovradosaggio, eccessiva velocità di infusione) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

All'inizio dell'infusione, uno dei seguenti segni anomali (sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, eruzione cutanea, dispnea) deve indurre alla immediata interruzione dell'infusione.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con OLIMEL N9-840 in uno studio in doppio cieco randomizzato, controllato attivamente sull'efficacia e sulla sicurezza. Sono stati arruolati e trattati 28 pazienti con varie condizioni mediche (per es. digiuno postoperatorio, malnutrizione

grave, apporto enterale insufficiente o proibito), i pazienti nel gruppo OLIMEL hanno ricevuto il farmaco fino a 40 mL/kg/d per 5 giorni. I dati raccolti da studi clinici e l'esperienza post-marketing indicano le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate ad OLIMEL

<b>Classificazione per sistema e organi</b>	<b>Termine MedDRA preferito</b>	<b>Frequenza<sup>a</sup></b>
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Comune
	Ipertrigliceridemia	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
Patologie vascolari	Iperensione	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stravasamento nella sede di infusione: può dar luogo a: dolore, irritazione, tumefazione/edema, eritema/calore, necrosi della cute, vesciche / vescicole, infiammazione, indurimento, tensione cutanea	Non nota <sup>b</sup>

a: Frequenza è definita molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

b: Effetti indesiderati riportati durante l'esperienza post-commercializzazione di OLIMEL

Le seguenti classi di reazioni avverse da farmaci (ADR) sono state descritte in altre fonti in relazione a prodotti di nutrizione parenterale simili, la frequenza di questi eventi non è nota.

- Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia
- Patologie epatobiliari: colestasi, epatomegalia, ittero
- Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità
- Lesioni, avvelenamento e complicanze procedurali: malattia epatica associata all'alimentazione parenterale (vedere paragrafo 4.4)
- Esami diagnostici: aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento delle transaminasi, aumento della bilirubina nel sangue, enzimi epatici elevati
- Patologie renali e urinarie: Azotemia

- Patologie vascolari: precipitati vascolari polmonari (embolia vascolare polmonare e distress respiratorio) (vedere paragrafo 4.4)

#### *Sindrome da sovraccarico di grassi (molto raro)*

La sindrome da sovraccarico di grassi è stata riportata con prodotti simili. La sindrome può essere causata dalla somministrazione non corretta (per es., sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore di quanto raccomandato, vedere paragrafo 4.9); tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome possono manifestarsi anche all'avvio dell'infusione quando il prodotto viene somministrato attenendosi alle istruzioni. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N12E, accompagnata da clearance plasmatica prolungata, può causare una "sindrome da sovraccarico di grassi". Questa sindrome è associata a un improvviso peggioramento delle condizioni cliniche del paziente ed è caratterizzata da manifestazioni quali febbre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, iperlipidemia, infiltrazione lipidica epatica (epatomegalia), deterioramento della funzionalità epatica e manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (es.coma). La sindrome è generalmente reversibile dopo l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica

#### **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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9. Sovradosaggio**

In caso di somministrazione inappropriata (sovradosaggio e/o velocità di infusione superiore a quella raccomandata), possono verificarsi nausea, vomito, brividi, cefalea, vampate di calore, iperidrosi e disturbi elettrolitici e segni di ipervolemia o acidosi e comportare conseguenze gravi o fatali. In tali situazioni, l'infusione deve essere immediatamente interrotta. Se appropriato dal punto di vista medico, può essere indicato un ulteriore intervento.

Iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare possono svilupparsi se la velocità di infusione di glucosio supera la clearance.

La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi può causare una "sindrome da sovraccarico di grassi", i cui risultati sono solitamente reversibili dopo l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica (vedere anche paragrafo 4.8).

In alcuni casi gravi, può essere necessario l'emodialisi, l'emofiltrazione o l'emodiafiltrazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/combinazioni

Codice ATC: B05 BA10.

Il contenuto di azoto di OLIMEL N12E (amminoacidi serie L) e di energia (glucosio e trigliceridi) consente il mantenimento di un adeguato equilibrio azoto/energia.

Questa formulazione contiene anche elettroliti.

L'emulsione di lipidi inclusa in OLIMEL N12E è un'associazione di olio di oliva purificato e olio di soia purificato (rapporto 80/20), con la seguente distribuzione approssimativa di acidi grassi:

- Acidi grassi saturi (Saturated Fatty Acids-SFA) 15%
- Acidi grassi monoinsaturi (MonoUnsaturated Fatty Acids -MUFA) 65%
- Acidi grassi essenziali polinsaturi (PoliUnsaturated Fatty Acids-PUFA) 20%

Il rapporto fosfolipidi/trigliceridi è 0,06.

L'olio di oliva contiene delle quantità significative di  $\alpha$ -tocoferolo che, associate a un moderato apporto di PUFA, contribuiscono a migliorare il livello di vitamina E e a ridurre la perossidazione dei lipidi.

La soluzione di amminoacidi contiene 17 amminoacidi serie L (compresi 8 amminoacidi essenziali), richiesti per la sintesi proteica.

Gli amminoacidi rappresentano inoltre una fonte di energia. La loro ossidazione determina l'escrezione di azoto sotto forma di urea.

Il profilo degli amminoacidi è il seguente:

- amminoacidi essenziali/amminoacidi totali: 44,8%
- amminoacidi essenziali (g)/azoto totale (g): 2,8%
- amminoacidi a catena ramificata/amminoacidi totali: 18,3%.

La fonte di carboidrati è il glucosio.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Gli ingredienti di OLIMEL N12E (amminoacidi, elettroliti, glucosio, lipidi) vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti nello stesso modo di quando vengono infusi individualmente.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi preclinici con OLIMEL N12E.

Gli studi di tossicità preclinici eseguiti con l'emulsione di lipidi contenuta in OLIMEL N12E hanno identificato i cambiamenti di solito riscontrabili in

seguito ad apporto elevato di un'emulsione di lipidi: steatosi, trombocitopenia e colesterolo elevato.

Studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di amminoacidi e di glucosio contenute in OLIMEL N12E di composizioni qualitative e concentrazioni differenti non hanno, tuttavia, rilevato una specifica tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Compartimento emulsione lipidica:

Fosfatide purificato d'uovo

Glicerolo

Sodio oleato

Sodio idrossido per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

Compartimento con soluzione di amminoacidi ed elettroliti:

Acido acetico glaciale per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

Compartimento con soluzione di glucosio e calcio:

Acido cloridrico per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili



## 6.2. Incompatibilità

Non aggiungere altro medicinale o altre sostanze a uno qualsiasi dei costituenti della sacca o all'emulsione ricostituita senza averne prima verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione lipidica).

Le incompatibilità possono derivare, ad esempio, da eccessiva acidità (pH basso) o da contenuto non idoneo di cationi bivalenti ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ) che possono destabilizzare l'emulsione di lipidi.

Come con qualsiasi altra miscela per la nutrizione parenterale, è necessario prendere in considerazione il rapporto calcio/fosfato. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato, in particolar modo sotto forma di sali minerali, può causare la formazione di precipitati di fosfato di calcio.

OLIMEL N12E contiene ioni calcio che rappresentano un rischio ulteriore di coagulazione nel sangue o in emocomponenti anticoagulati o conservati con citrato.

Il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, compreso OLIMEL N12E, attraverso la stessa linea di infusione (per es., tramite un connettore a Y) a causa del rischio di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

A causa del rischio di precipitazione, OLIMEL N12E non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione o mescolato con ampicillina o fosfenitoina.

Verificare la compatibilità con le soluzioni somministrate contemporaneamente attraverso lo stesso set di infusione, catetere o cannula.

Non somministrare prima, contemporaneamente o dopo una emotrasfusione tramite la stessa linea, a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

## 6.3. Periodo di validità

2 anni se l'involucro esterno non è danneggiato.

**Dopo la ricostituzione:**

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 7 giorni a 2°C - 8°C, seguita da 48 ore a temperatura non superiore a 30°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso e prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero essere superiori a 24 ore a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

**Dopo aggiunta di integrazioni (elettroliti, oligoelementi e vitamine; vedere paragrafo 6.6):**

Per specifiche miscele, la stabilità in uso chimico fisica è stata dimostrata per 7 giorni a 2°C - 8°C, seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 30°C.

Da un punto di vista microbiologico, qualunque miscela deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso, dopo la miscelazione e prima dell'uso, sono responsabilità dell'utente e non devono durare normalmente oltre 24 ore, a 2°C- 8°C, a meno che l'aggiunta delle integrazioni non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Agenzia Italiana del Farmaco

#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

Conservare nell'involucro esterno.

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

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

La sacca a 3 compartimenti è una sacca in plastica multistrato. Il materiale dello strato interno (di contatto) della sacca è costituito da una miscela di copolimeri poliolefinici ed è compatibile con soluzioni di amminoacidi, glucosio ed emulsioni di lipidi. Gli altri strati sono costituiti da polietilene vinil acetato (EVA) e copoliestere.

Sul compartimento del glucosio è disponibile un punto d'iniezione per l'aggiunta di supplementi.

Sul compartimento degli amminoacidi è disponibile un punto di somministrazione per l'inserimento dello spike per unset d'infusione.

La sacca è confezionata in un involucro esterno con barriera per l'ossigeno, con un sacchetto assorbitore di ossigeno.

##### Confezioni:

sacca da 650 ml: 1 scatola con 10 sacche

sacca da 1000 mL: 1 scatola con 6 sacche

sacca da 1500 mL: 1 scatola con 4 sacche

sacca da 2000 mL: 1 scatola con 4 sacche

1 sacca da 650 mL, 1000 mL, 1500 mL e 2000 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### **Apertura**

Rimuovere l'involucro esterno di protezione.

Gettare il sacchetto dell'assorbitore di ossigeno.

Verificare l'integrità della sacca e delle membrane di separazione non permanenti. Usare solo se la sacca non è danneggiata, se le membrane di separazione non permanenti sono intatte (cioè non è presente miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti), se la soluzione di amminoacidi e la soluzione di glucosio sono limpide, incolori o lievemente gialle, e in pratica prive di particelle visibili, e se l'emulsione di lipidi è un liquido omogeneo con aspetto lattiginoso.

##### **Miscelazione delle soluzioni e dell'emulsione**

Accertarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.

Arrotolare manualmente la sacca su se stessa, partendo dalla parte alta (estremità con cappio). Le membrane di separazione non permanenti

scompariranno dal lato accanto alle aperture. Continuare ad arrotolare la sacca finché le membrane di separazione non siano aperte per circa metà della loro lunghezza.

Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.

Dopo la ricostituzione la miscela è una emulsione omogenea di aspetto lattiginoso.

#### Aggiunte:

La sacca è dotata di una capacità sufficiente a consentire aggiunte, quali vitamine, elettroliti ed oligoelementi.

Le eventuali aggiunte (anche di vitamine) possono essere effettuate nella miscela ricostituita (dopo l'apertura delle sigillature non permanenti e dopo la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti).

È possibile aggiungere vitamine anche nel compartimento del glucosio prima che la miscela sia ricostituita (prima dell'apertura delle membrane di separazione non permanenti e prima della miscelazione dei 3 compartimenti).

Le aggiunte devono essere effettuate da personale qualificato in condizioni asettiche.

La formulazione OLIMEL N12E può essere supplementata con elettroliti, fosfato inorganico/organico e con preparazioni disponibili in commercio di prodotti multi-vitaminici (come Cernevit) e multi-oligoelementi (come Nutryelt). I livelli massimi totali di additivi elencati nella tabella seguente sono stati dimostrati dai dati di stabilità e non devono essere considerate raccomandazioni sul dosaggio. La supplementazione deve essere dettata dalle esigenze cliniche del paziente e non deve superare le linee guida nutrizionali. Gli elettroliti già presenti nella sacca dovrebbero essere tenuti in considerazione quando si raggiunge il livello totale massimo.

La compatibilità può variare tra prodotti provenienti da fonti diverse e gli operatori sanitari sono invitati a effettuare controlli appropriati quando mescolano OLIMEL N12E con altre soluzioni parenterali.

<b>Possibili aggiunte per 1000 mL di OLIMEL N12E (pediatria):</b>			
	<u>Livello incluso</u>	<u>Aggiunta ulteriore massima</u>	<u>Livello totale massimo</u>
Sodio	35 mmol	115 mmol	150 mmol
Potassio	30 mmol	120 mmol	150 mmol
Magnesio	4,0 mmol	1,6 mmol	5,6 mmol
Calcio	3,5 mmol	1,5 mmol	5,0 mmol
Fosfato inorganico	0 mmol	0/10 mmol <sup>b</sup>	0/10 mmol <sup>b</sup>
Fosfato organico	15 mmol <sup>a</sup>	10/0 mmol <sup>b</sup>	25/15 mmol <sup>a,b</sup>
<b>Altre aggiunte (oligoelementi, vitamine, selenio e zinco)<sup>c</sup></b>			
Oligoelementi – Junyelt <sup>d</sup>	1 fiala per sacca (10mL soluzione concentrata)		
Vitamine <sup>e</sup>	1 fiala (liofilizzato)		
Selenio	60 µg per sacca		

Zinco	3 mg per sacca
-------	----------------

<sup>a</sup> fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

<sup>b</sup> I valori dipendono dal genere di fosfato aggiunto (es. 0 mmol fosfato inorganico + 10 mmol fosfato organico o 10 mmol fosfato inorganico + 0 mmol fosfato organico)

<sup>c</sup> Per tutti i formati delle sacche, le aggiunte di oligoelementi, vitamine, selenio e zinco possono essere le stesse di quelle della sacca da 1L

<sup>d</sup> Junyelt (Composizione per fiala: Zinco 15,30 µmol; Rame 3,15 µmol; Manganese 0,091 µmol; Iodio 0,079 µmol; Selenio 0,253 µmol)

<sup>e</sup> Combinazione di 1 fiala di prodotto multi-vitaminico (Composizione per fiala: Vit. B1 (Tiamina) 2,5 mg, Vit. B2 (Riboflavina) 3,6 mg, Vit. B6 (Piridossina) 4,0 mg, Vit. B5 (Acido pantotenico) 15 mg, Vit. C (Acido ascorbico) 100 mg, Vit. B8 (Biotina) 0,06 mg, Vit. B9 (Acido folico) 0,4 mg, Vit. B12 (Cianocobalamina) 0,005 mg, Vit. PP (Nicotinammide) 40 mg) ed 1 fiala di prodotto multi-vitaminico (Composizione per fiala: Vit. A (come Retinolo palmitato) 2300 IU, Vit. D (come ergocalciferolo) 400 IU, Vit. E (Alfa-tocoferolo) 6,4 mg, Vit. K (Fitomenadione) 200 µg)

<b>Possibili aggiunte per 1000 mL di OLIMEL N12E (per adulti):</b>			
	<b>Livello incluso</b>	<b>Aggiunta ulteriore massima</b>	<b>Livello totale massimo</b>
Sodio	35 mmol	115 mmol	150 mmol
Potassio	30 mmol	120 mmol	150 mmol
Magnesio	4,0 mmol	1,6 mmol	5,6 mmol
Calcio	3,5 mmol	1,5 mmol	5,0 mmol
Fosfato inorganico	0 mmol	0/10 mmol <sup>b</sup>	0/10 mmol <sup>b</sup>
Fosfato organico	15 mmol <sup>a</sup>	10/0 mmol <sup>b</sup>	25/15 mmol <sup>a,b</sup>
<b>Altre aggiunte (oligoelementi, vitamine, selenio e zinco) <sup>c</sup></b>			
Oligoelementi – Nutryelt <sup>d</sup>	2 fiale per sacca (10mL soluzione concentrata)		
Vitamine– Cernevit <sup>e</sup>	1 fiala (5 mL liofilizzato)		
Selenio	500 µg per sacca		
Zinco	20 mg per sacca		

<sup>a</sup> fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

<sup>b</sup> I valori dipendono dal genere di fosfato aggiunto (es. 0 mmol fosfato inorganico + 10 mmol fosfato organico o 10 mmol fosfato inorganico + 0 mmol fosfato organico)

<sup>c</sup> Per tutti i formati delle sacche, le aggiunte di oligoelementi, vitamine, selenio e zinco possono essere le stesse di quelle della sacca da 1L

<sup>d</sup> Nutryelt (Composizione per fiala: Zinco 153,0 µmol; Rame 4,7 µmol; Manganese 1,0 µmol; Fluoro 50,0 µmol; Iodio 1,0 µmol; Selenio 0,9 µmol; Molibdeno 0,21 µmol; Cromo 0,19 µmol; Ferro 18 µmol)

<sup>e</sup> Cernevit (Composizione per fiala: Vit. A (come Retinolo palmitato) 3500 IU, Vit. D3 (Colecalciferolo) 220 IU, Vit. E (Alfa-tocoferolo) 11,2 IU, Vit. C (Acido Ascorbico) 125 mg, Vit. B1 (Tiamina) 3,51 mg, Vit. B2 (Riboflavina) 4,14 mg, Vit. B6 (Piridossina) 4,53 mg, Vit. B12 (Cianocobalamina) 6 µg, Vit. B9 (Acido Folico) 414 µg, Vit. B5 (Acido Pantotenico) 17,25 mg, Vit. B8 (Biotina) 69 µg, Vit. PP (Nicotinammide) 46 mg)

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione in vena periferica, misurare l'osmolarità finale della miscela.

Per eseguire un'aggiunta:

- Operare in condizioni asettiche.

- Preparare il punto d'iniezione della sacca.
- Forare il punto di iniezione e iniettare gli additivi mediante un ago per iniezione o un dispositivo di ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e le aggiunte.

### **Preparazione dell'infusione**

L'operazione deve avvenire in condizioni asettiche.

Sospendere la sacca.

Rimuovere la protezione in plastica dal punto di somministrazione.

Inserire saldamente lo spike del set di infusione nel punto di somministrazione.

### **Somministrazione**

Solo per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo la rottura delle membrane di separazione non permanenti tra i 3 compartimenti e la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti.

Accertarsi che l'emulsione finale per l'infusione non mostri evidenza di separazione delle fasi.

Dopo l'apertura della sacca, il contenuto si deve usare immediatamente. Non conservare mai la sacca aperta per un'infusione successiva. Non ricollegare eventuali sacche parzialmente utilizzate.

Non collegare le sacche in serie onde evitare la possibilità di embolia dovuta al gas contenuto nella sacca principale.

Eliminare eventuale prodotto non utilizzato, eventuali rifiuti derivati e tutti i dispositivi necessari.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.  
Piazzale dell'Industria 20  
00144 Roma  
Italia

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

039941479 - "N12E Emulsione Per Infusione" 1 Sacca a 3 comparti Da 650 MI  
039941481 - "N12E Emulsione Per Infusione" 1 Sacca a 3 comparti Da 1000 MI  
039941493 - "N12E Emulsione Per Infusione" 1 Sacca a 3 comparti Da 1500 MI  
039941505 - "N12E Emulsione Per Infusione" 1 Sacca a 3 comparti Da 2000 MI  
039941416 - "N12E Emulsione Per Infusione" 4 Sacche a 3 comparti Da 1500 MI  
039941404 - "N12E Emulsione Per Infusione" 6 Sacche a 3 comparti Da 1000 MI  
039941428 - "N12E Emulsione Per Infusione" 4 Sacche a 3 comparti Da 2000 MI  
039941329 - "N12E Emulsione Per Infusione" 10 Sacche a 3 comparti Da 650 MI

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

Data Prima Autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLIMEL N12, emulsione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OLIMEL N12 si presenta sotto forma di sacca a 3 compartimenti. Ogni sacca contiene una soluzione di glucosio, una emulsione di lipidi e una soluzione di amminoacidi:

	Contenuto per sacca			
	650 mL	1000 mL	1500 mL	2000 mL
Soluzione di glucosio 27,5% (corrispondente a 27,5 g/100 mL)	173 mL	267 mL	400 mL	533 mL
soluzione di amminoacidi 14,2% (corrispondente a 14,2 g/100 mL)	347 mL	533 mL	800 mL	1067 mL
Emulsione di lipidi 17,5% (corrispondente a 17,5 g/100 mL)	130 mL	200 mL	300 mL	400 mL

Composizione dell'emulsione ricostituita dopo la miscelazione del contenuto dei tre compartimenti:

Principi attivi	650 mL	1000 mL	1500 mL	2000 mL
Olio di oliva purificato + olio di soia purificato <sup>a</sup>	22,75 g	35,00 g	52,50 g	70,00 g
Alanina	7,14 g	10,99 g	16,48 g	21,97 g
Arginina	4,84 g	7,44 g	11,16 g	14,88 g
Acido Aspartico	1,43 g	2,20 g	3,30 g	4,39 g
Acido glutammico	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g
Glicina	3,42 g	5,26 g	7,90 g	10,53 g
Istidina	2,94 g	4,53 g	6,79 g	9,06 g
Isoleucina	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g
Leucina	3,42 g	5,26 g	7,90 g	10,53 g
Lisina (come lisina acetato)	3,88 g (5,48 g)	5,97 g (8,43 g)	8,96 g (12,64 g)	11,95 g (16,85 g)
Metionina	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g



<b>Principi attivi</b>	<b>650 mL</b>	<b>1000 mL</b>	<b>1500 mL</b>	<b>2000 mL</b>
Fenilalanina	3,42 g	5,26 g	7,90 g	10,53 g
Prolina	2,94 g	4,53 g	6,79 g	9,06 g
Serina	1,95 g	3,00 g	4,50 g	5,99 g
Treonina	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g
Triptofano	0,82 g	1,26 g	1,90 g	2,53 g
Tirosina	0,13 g	0,20 g	0,30 g	0,39 g
Valina	3,16 g	4,86 g	7,29 g	9,72 g
Glucosio (come glucosio monoidrato)	47,67 g (52,43 g)	73,33 g (80,67 g)	110,00 g (121,00 g)	146,67 g (161,33 g)

<sup>a</sup> Miscela di olio di oliva purificato (circa 80%) e olio di soia purificato (circa 20%) corrispondente a un rapporto acidi grassi essenziali / acidi grassi totali del 20%.

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

Apporto nutritivo della emulsione ricostituita per ciascun formato della sacca:

	<b>650 mL</b>	<b>1000 mL</b>	<b>1500 mL</b>	<b>2000 mL</b>
Lipidi	22,8 g	35,0 g	52,5 g	70,0 g
Amminoacidi	49,4 g	75,9 g	113,9 g	151,9 g
Azoto	7,8 g	12,0 g	18,0 g	24,0 g
Glucosio	47,7 g	73,3 g	110,0 g	146,7 g
Energia:				
Calorie totali circa	620 kcal	950 kcal	1420 kcal	1900 kcal
Calorie non proteiche,	420 kcal	640 kcal	960 kcal	1280 kcal
Calorie glucosio	190 kcal	290 kcal	430 kcal	580 kcal
Calorie lipidiche <sup>(a)</sup>	230 kcal	350 kcal	520 kcal	700 kcal
Rapporto calorie non proteiche/azoto	53 kcal/g	53 kcal/g	53 kcal/g	53 kcal/g
Rapporto calorie glucosio/lipidi	45/55	45/55	45/55	45/55
Calorie lipidiche/totali	37%	37%	37%	37%
Elettroliti:				
Fosfato <sup>b</sup>	1,7 mmol/L	2,6 mmol/L	3,9 mmol/L	5,2 mmol/L
Acetato	35 mmol/L	54 mmol/L	80 mmol/L	107 mmol/L
pH	6,4	6,4	6,4	6,4
Osmolarità circa	1130 mOsm/L	1130 mOsm/L	1130 mOsm/L	1130 mOsm/L

<sup>a</sup> Include calorie da fosfatidi purificati di uovo

<sup>b</sup> Include fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Dopo la ricostituzione:

Emulsione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione:

- Le soluzioni di amminoacidi e di glucosio sono limpide, incolori o leggermente gialle.
- L'emulsione di lipidi è omogenea con aspetto lattiginoso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

OLIMEL N12 è indicato per la nutrizione parenterale per adulti e bambini di età superiore a 2 anni, quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

L'uso di OLIMEL N12 non è raccomandato nei bambini al di sotto di 2 anni a causa della composizione e del volume non adeguati (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2 dell'RCP).

Non superare la dose massima giornaliera riportata di seguito. A causa della composizione statica della sacca a compartimenti multipli, può non essere possibile riuscire a soddisfare simultaneamente tutti i fabbisogni nutritivi del paziente. Possono verificarsi situazioni cliniche in cui i pazienti richiedano quantità di elementi nutritivi variabili rispetto alla composizione della sacca statica. In tale situazione, qualunque aggiustamento del volume (dose) deve prendere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri elementi nutritivi di OLIMEL N12. In queste circostanze, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione l'aggiustamento del volume (dose) di OLIMEL N12 al fine di soddisfare tale fabbisogno aumentato.

##### Negli adulti:

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N12 del paziente, oltre che dall'energia o dalle proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

I requisiti medi giornalieri sono:

- 0,16-0,35 g azoto/kg peso corporeo (1-2 g di amminoacidi/kg), secondo lo stato nutrizionale del paziente e il grado di stress catabolico.

Popolazioni speciali possono richiedere fino a 0,4 g di azoto / kg di peso corporeo (2,5 g di aminoacidi / kg).

- 20-40 kcal/kg,
- 20-40 mL fluidi /kg o 1-1,5 mL per kcal spese.

Per OLIMEL N12 la dose quotidiana massima è definita dall'apporto di aminoacidi, 26 mL/kg, corrispondenti a 2,0 g/kg aminoacidi, 1,9 g/kg glucosio, 0,9 g/kg lipidi. Per un paziente di 70 kg questo sarebbe equivalente a 1820 mL di OLIMEL N12 al giorno, che si traduce in un apporto di 138 g aminoacidi, 133 g glucosio e 64 g lipidi, (cioè 1171 kcal non proteiche e 1723 kcal totali).

*In terapia sostitutiva renale continua (Continuous Renal Replacement Therapy -CRRT):* Per OLIMEL N12, la dose massima giornaliera è definita dall'assunzione di aminoacidi, 33 ml/ kg corrispondenti a 2,5 g / kg di aminoacidi, 2,4 g/ kg di glucosio, 1,2 g/ kg di lipidi. Per un paziente di 70 kg, questo equivarrebbe a 2310 ml di OLIMEL N12 al giorno, risultando in un'assunzione di 175 g di aminoacidi, 169 g di glucosio e 81 g di lipidi (cioè 1486 kcal non proteiche e 2187 kcal totali).

*Nei pazienti con obesità patologica:* il dosaggio deve essere calcolato sulla base del peso corporeo ideale (PCI). Per OLIMEL N12, la dose massima giornaliera è definita dall'assunzione di aminoacidi, 33 ml/kg di PCI corrispondenti a 2,5 g/kg di aminoacidi, 2,4 g/kg di glucosio, 1,2 g/kg di lipidi. Per un paziente di 70 kg, questo equivarrebbe a 2310 ml di OLIMEL N12 al giorno, risultando in un'assunzione di 175 g di aminoacidi, 169 g di glucosio e 81 g di lipidi (cioè 1486 kcal non proteiche e 2187 kcal totali).

Normalmente, la velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora, quindi deve essere regolata per tener conto della dose da somministrare, i volumi da assumere quotidianamente e la durata dell'infusione.

Per OLIMEL N12 la velocità d'infusione massima è 1,3 mL/kg/ora, corrispondente a 0,10 g/kg/ora di aminoacidi; 0,10 g/kg/ora di glucosio e 0,05 g/kg/ora di lipidi.

*Nei bambini di età superiore ai 2 anni e adolescenti*

Non sono stati eseguiti studi sulla popolazione pediatrica.

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dallo stato clinico, dal peso corporeo e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di OLIMEL N12 del paziente, oltre che da energia o proteine ulteriori fornite oralmente/enteralmente, pertanto, i formati della sacca devono essere scelti di conseguenza.

Inoltre, le esigenze quotidiane di liquidi, azoto ed energia si riducono continuamente con l'età. Sono stati presi in considerazione 2 gruppi, tra 2 e 11 anni di età, e tra 12 e 18 anni di età.

Per Olimel N12 nel gruppo da 2 a 11 anni di età, la concentrazione di amminoacidi è il fattore limitante per il dosaggio giornaliero e per la velocità oraria.

Nel gruppo da 12 a 18 anni di età, la concentrazione di amminoacidi è il fattore limitante per il dosaggio giornaliero e per la velocità oraria. Gli apporti risultanti sono mostrati di seguito:

<b>Costituenti</b>	<b>Da 2 a 11 anni</b>		<b>Da 12 a 18 anni</b>	
	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N12 Vol Massimo	Raccomandato <sup>a</sup>	OLIMEL N12 Vol Massimo
<b>Dose massima giornaliera</b>				
Liquidi (mL/kg/d)	60 - 120	33	50 - 80	26
Amminoacidi (g/kg/d)	1 - 2 (fino a 2,5)	2,5	1 - 2	2
Glucosio (g/kg/d)	1,4 - 8,6	2,4	0,7 - 5,8	1,9
Lipidi (g/kg/d)	0,5 - 3	1,2	0,5 - 2 (fino a 3)	0,9
Energia totale (kcal/kg/d)	30-75	31,4	20-55	24,7
<b>Massima velocità all'ora</b>				
OLIMEL N12 (mL/kg/h)		2,6		1,6
Amino acidi (g/kg/h)	0,20	0,20	0,12	0,12
Glucosio (g/kg/h)	0,36	0,19	0,24	0,12
Lipidi (g/kg/h)	0,13	0,09	0,13	0,06

a: Valori raccomandati dalla Linee Guida 2018 ESPGHAN/ ESPEN /ESPR

Normalmente, la velocità del flusso si deve aumentare gradualmente durante la prima ora e poi deve essere regolata prendendo in considerazione la dose da somministrare, l'apporto di volume giornaliero e la durata dell'infusione.

In generale, nei bambini piccoli si raccomanda di iniziare l'infusione con una dose giornaliera bassa, e di aumentarla gradualmente fino al dosaggio massimo (vedere sopra).

La velocità massima di infusione è di 2,6 ml/kg/ora nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni e 1,6 ml/kg/ora nei bambini di età compresa tra 12 e 18 anni.

#### Modo e durata di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda di usare il contenuto immediatamente dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Dopo la ricostituzione, la miscela è omogenea e ha un aspetto lattiginoso.

Per istruzioni sulla preparazione e la manipolazione dell'emulsione per infusione, vedere il paragrafo 6.6.

Per la sua alta osmolarità, OLIMEL N12 può essere somministrato solo attraverso una vena centrale.

La durata d'infusione raccomandata per una sacca per nutrizione parenterale è compresa tra 12 e 24 ore.

Il trattamento con nutrizione parenterale può proseguire per tutto il tempo richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

### **4.3. Controindicazioni**

L'uso di OLIMEL N12 è controindicato nelle seguenti situazioni:

- In neonati prematuri, infanti e bambini di età inferiore ai 2 anni
- Ipersensibilità alle proteine delle uova, dei semi di soia, di arachidi o ai prodotti a base di mais/mais (vedere paragrafo 4.4) oppure a uno dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Anomalie congenite del metabolismo degli amminoacidi
- Grave iperlipidemia o disturbi gravi del metabolismo dei lipidi caratterizzati da ipertrigliceridemia
- Grave iperglicemia

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

La somministrazione eccessivamente rapida di soluzioni per alimentazione parenterale totale (Total Parenteral Nutrition-TPN) può provocare conseguenze gravi o fatali.

L'infusione deve essere interrotta immediatamente in caso di sviluppo di segni o sintomi di reazione allergica (ad esempio sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, rash cutanei o dispnea). Questo medicinale contiene olio di semi di soia e fosfatidi dell'uovo. Le proteine dei semi di soia e dell'uovo possono causare reazioni di ipersensibilità. Sono state osservate reazioni allergiche crociate tra le proteine dei semi di soia e di arachidi.

OLIMEL N12 contiene glucosio derivato dal mais che può causare reazioni di ipersensibilità in pazienti con allergia al mais o ai prodotti derivanti dal mais (vedere paragrafo 4.3)

Precipitati vascolari polmonari che causano embolia vascolare polmonare e distress respiratorio sono stati segnalati in pazienti che ricevevano la nutrizione parenterale. In alcuni casi, si sono verificati esiti letali. L'aggiunta eccessiva di calcio e fosfati aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio (vedere paragrafo 6.2).

È stata segnalata la formazione di precipitati di varia natura anche in assenza di sali di fosfato.

È stata anche segnalata la sospetta formazione di precipitati nel flusso sanguigno. Oltre all'ispezione della soluzione, anche il set di infusione e il

catetere devono essere controllati periodicamente per verificare la presenza di precipitati. Se si verificano segni di difficoltà respiratoria, l'infusione deve essere interrotta e iniziata la valutazione medica.

Non aggiungere altri medicinali o sostanze a qualsiasi componente della sacca o all'emulsione ricostituita, prima di avere verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione di lipidi).

La formazione di precipitati o la destabilizzazione dell'emulsione di lipidi può provocare occlusione vascolare (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

L'infezione dell'accesso vascolare e la sepsi sono complicazioni che si possono verificare in pazienti che ricevono la nutrizione parenterale, soprattutto in caso di scarsa manutenzione di cateteri, di effetti immunosoppressivi della malattia o dei farmaci. In caso di febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche con il dispositivo di accesso e iperglicemia, l'attento monitoraggio dei segni, dei sintomi e dei risultati dei test di laboratorio aiutare a riconoscere precocemente le infezioni. I pazienti che richiedono la nutrizione parenterale sono spesso predisposti a complicazioni infettive a causa della malnutrizione e/o dello stato della malattia sottostante. La comparsa di complicazioni settiche può essere ridotta con una maggior attenzione nelle tecniche asettiche nel posizionamento e mantenimento del catetere e nella preparazione della formulazione nutrizionale.

Quando si avvia un'infusione per via endovenosa è richiesto uno specifico monitoraggio clinico.

Prima di iniziare l'infusione si devono correggere alterazioni gravi dell'equilibrio di acqua ed elettroliti, gravi stati di sovraccarico di fluidi e disturbi gravi del metabolismo.

Nel corso del trattamento, monitorare il bilanciamento di acqua ed elettroliti, l'osmolarità sierica, i trigliceridi sierici, il bilanciamento acido/basico, la glicemia, la funzionalità epatica e renale, la coagulazione e la conta ematica incluse le piastrine.

Con prodotti simili sono stati riportati elevati livelli di enzimi epatici e colestasi. Se si sospetta un'insufficienza epatica controllare l'ammoniaca sierica.

Si possono manifestare complicazioni metaboliche se l'apporto nutrizionale non è adatto alle necessità del paziente o se la capacità metabolica di un componente dietetico somministrato non è stata accuratamente valutata. Per pazienti con particolari necessità, possono verificarsi effetti avversi dovuti alla somministrazione inadeguata o eccessiva di nutrienti o alla composizione inappropriata di una somministrazione.

La somministrazione di soluzioni di amminoacidi può far peggiorare la carenza acuta di folato, quindi si raccomanda di somministrare giornalmente acido folico.

### Stravasato

La sede del catetere deve essere controllata regolarmente per individuare possibili segni di stravasato.

In caso di stravasato, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente mantenendo il catetere o la cannula inseriti per il trattamento immediato del paziente. Se possibile, eseguire un'aspirazione attraverso il catetere o la cannula inseriti per ridurre la quantità di liquido presente nei tessuti prima di rimuovere il catetere o la cannula.

A seconda del prodotto stravasato (inclusi uno o più prodotti mescolati con OLIMEL N12, se applicabile) e dell'estensione o del grado di una possibile lesione, occorre intraprendere misure specifiche appropriate. Le opzioni di trattamento possono includere un intervento non farmacologico, farmacologico e/o chirurgico. In caso di stravasato di grande entità, chiedere la consulenza del chirurgo plastico entro le prime 72 ore.

La sede dello stravasato dovrebbe essere monitorata almeno ogni 4 ore durante le prime 24 ore, poi una volta al giorno.

L'infusione non dovrebbe essere riavviata nella stessa vena centrale.

### *Insufficienza epatica*

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza epatica, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento delle patologie del sistema neurologico associate all'iperammoniemia. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari, soprattutto i parametri di funzionalità epatica, il glucosio, gli elettroliti e i trigliceridi del sangue.

### *Insufficienza renale*

Usare con cautela nei pazienti con insufficienza renale, soprattutto in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o peggioramento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione dell'eccesso di scarto renale. In questi pazienti si devono monitorare costantemente lo stato dei fluidi, dei trigliceridi e degli elettroliti.

### *Problemi ematologici*

Usare con cautela nei pazienti con disturbi della coagulazione e anemia. Si devono monitorare costantemente l'ematocrito e i parametri della coagulazione.

### *Problemi endocrini e del metabolismo*

Usare con cautela nei pazienti con:

- Acidosi metabolica. Non è consigliata la somministrazione di carboidrati in presenza di acidosi lattica. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Diabete mellito. Monitorare la concentrazione di glucosio, glicosuria, chetonuria e, se possibile, regolare con i dosaggi di insulina.
- Iperlipidemia dovuta alla presenza di lipidi nell'emulsione per infusione. Sono necessari test clinici e di laboratorio regolari.
- Disturbi del metabolismo degli amminoacidi.

### *Disordini epatobiliari*

È noto che in alcuni pazienti sottoposti a nutrizione parenterale si sviluppano patologie epatobiliari quali colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi, che possono portare all'insufficienza epatica, oltre a colecistite e colelitiasi. Si ritiene che queste patologie abbiano un'eziologia multifattoriale che può variare da un paziente all'altro. I pazienti nei quali si riscontrino parametri di laboratorio anomali o altri segni di patologie epatobiliari devono essere valutati rapidamente da un medico esperto in epatopatie in modo da identificare i possibili fattori causali e accessori, e i possibili interventi terapeutici e profilattici.

Controllare con regolarità le concentrazioni dei trigliceridi sierici e la capacità dell'organismo di rimuovere i lipidi. Le concentrazioni di trigliceridi sierici non devono superare i 3 mmol/L durante l'infusione.

Se si sospetta un'anomalia del metabolismo dei lipidi, si raccomanda la misurazione quotidiana dei trigliceridi sierici, dopo un periodo di 5-6 ore senza somministrare lipidi. Negli adulti, il siero deve essere limpido in meno di 6 ore dall'interruzione dell'infusione che contiene l'emulsione di lipidi. L'infusione successiva deve essere somministrata solo quando le concentrazioni di trigliceridi sierici sono tornate ai valori preesistenti.

Con prodotti simili è stata riportata la sindrome da sovraccarico di grassi. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N12 può provocare una "sindrome da sovraccarico di grasso", che può essere causata da sovradosaggio; tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome si possono manifestare anche quando il prodotto è somministrato attenendosi alle istruzioni (vedere anche paragrafo 4.8).

In caso di iperglicemia, si deve regolare la velocità di infusione di OLIMEL N12 e/o somministrare l'insulina.

### NON SOMMINISTRARE ATTRAVERSO UNA VENA PERIFERICA

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione, misurare l'osmolarità finale della miscela. La miscela ottenuta deve essere somministrata tramite catetere venoso centrale o periferico, secondo la sua osmolarità finale. Se la miscela finale somministrata è ipertonica, può causare irritazione della vena quando la si somministra in una vena periferica.

Sebbene vi sia un naturale contenuto di oligoelementi e vitamine nel prodotto, i livelli sono insufficienti per soddisfare le richieste dell'organismo; pertanto devono essere aggiunti per prevenire lo sviluppo di eventuali carenze. Fare riferimento alle istruzioni per eseguire le aggiunte a questo prodotto.

Somministrare con cautela OLIMEL N12 a pazienti che presentino un aumento di osmolarità, insufficienza surrenale, scompenso cardiaco o disfunzione polmonare.

In pazienti malnutriti, l'avvio della nutrizione parenterale può accelerare lo spostamento dei liquidi con conseguente edema polmonare e insufficienza cardiaca congestizia, oltre alla riduzione delle concentrazioni sieriche di potassio, fosforo, magnesio o vitamine solubili in acqua. Tali modifiche si possono verificare entro 24-48 ore, quindi si raccomanda un avvio attento



e graduale della nutrizione parenterale assieme a uno stretto monitoraggio e alle idonee regolazioni di liquido, elettroliti, oligoelementi e vitamine. Non collegare le sacche in serie per evitare la possibilità di embolia gassosa a causa del gas residuo presente nella sacca principale. Per evitare rischi associati a velocità di infusione eccessivamente rapida, si consiglia di utilizzare un'infusione continua e controllata. L'infusione endovenosa di aminoacidi è accompagnata da un'aumentata escrezione urinaria di oligoelementi, in particolare rame e zinco. Questo dovrebbe essere preso in considerazione nel dosaggio degli oligoelementi, specialmente durante la nutrizione endovenosa a lungo termine.

#### *Interferenze con test di laboratorio*

I lipidi contenuti in questa emulsione possono interferire con i risultati di alcuni test di laboratorio (vedere paragrafo 4.5).

#### Precauzioni particolari in età pediatrica

Quando somministrato a bambini di età superiore ai 2 anni, è essenziale l'utilizzo di una sacca che abbia un volume uguale al dosaggio giornaliero.

OLIMEL N12 non è idoneo per l'uso in bambini di età inferiore a 2 anni, poiché

- l'apporto di glucosio è troppo basso e causa un basso rapporto glucosio/lipidi
- l'assenza di cisteina rende inadeguato il profilo degli amminoacidi
- il contenuto dei fosfati è troppo basso e altri elettroliti non sono inclusi

L'integrazione di vitamine ed oligoelementi è sempre richiesta. Si devono utilizzare formulazioni pediatriche.

#### *Popolazione geriatrica*

In generale, la selezione della dose per un paziente anziano deve essere cauta, riflettendo la maggiore frequenza di diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e della concomitante malattia o di altre terapie farmacologiche.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

OLIMEL N12 non deve essere somministrato contemporaneamente a sangue tramite lo stesso set d'infusione per la possibilità di pseudoagglutinazione.

I lipidi contenuti in questa emulsione possono interferire con i risultati di determinati test di laboratorio (ad esempio, bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina ematica) se il campione di sangue è prelevato prima che i lipidi vengano eliminati (in genere vengono eliminati dopo un periodo di 5-6 ore senza ricevere lipidi).

OLIMEL N12 contiene vitamina K, presente naturalmente nelle emulsioni di lipidi. Le dosi raccomandate di OLIMEL N12 contengono basse quantità di vitamina K, che non dovrebbero influenzare gli effetti dei derivati della cumarina.

Alcuni medicinali, come l'insulina, possono interferire con il sistema lipasico del corpo. Questo tipo di interazione sembra, tuttavia, di limitata importanza clinica.

L'eparina somministrata in dosi cliniche provoca un rilascio transitorio di lipoproteina lipasi nella circolazione. Ciò potrebbe inizialmente comportare un aumento della lipolisi plasmatica seguita da una diminuzione transitoria della clearance dei trigliceridi.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non ci sono dati clinici sull'utilizzo di OLIMEL N12 su donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con OLIMEL N12 (vedere paragrafo 5.3). Dato l'utilizzo e le indicazioni di OLIMEL N12, il prodotto può essere preso in considerazione durante la gravidanza se necessario.

OLIMEL N12 deve essere somministrato alle donne in gravidanza solo dopo un'attenta valutazione.

##### Allattamento

Non vi sono informazioni sufficienti sull'escrezione dei componenti/metaboliti di OLIMEL N12 nel latte umano. L'alimentazione parenterale può diventare necessaria durante l'allattamento. OLIMEL N12 deve essere somministrato solo alle donne che allattano al seno dopo un'attenta valutazione.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati adeguati

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Si possono verificare potenziali effetti indesiderati come conseguenza di un uso non corretto (ad esempio: sovradosaggio, eccessiva velocità di infusione) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

All'inizio dell'infusione, uno dei seguenti segni anomali (sudorazione, febbre, brividi, mal di testa, eruzione cutanea, dispnea) deve indurre alla immediata interruzione dell'infusione.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con OLIMEL N9-840 in uno studio in doppio cieco randomizzato, controllato attivamente sull'efficacia e sulla sicurezza. Sono stati arruolati e trattati 28 pazienti con varie condizioni mediche (per es. digiuno postoperatorio, malnutrizione grave, apporto enterale insufficiente o proibito), i pazienti nel gruppo OLIMEL hanno ricevuto il farmaco fino a 40 mL/kg/d per 5 giorni.

I dati raccolti da studi clinici e l'esperienza post-marketing indicano le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate ad OLIMEL

<b>Classificazione per sistema e organi</b>	<b>Termine MedDRA preferito</b>	<b>Frequenza<sup>a</sup></b>
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Comune
	Ipertrigliceridemia	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
Patologie vascolari	Iperensione	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stravaso nella sede di infusione: può dar luogo a: dolore, irritazione, tumefazione/edema, eritema/calore, necrosi della cute, vesciche / vescicole, infiammazione, indurimento, tensione cutanea	Non nota <sup>b</sup>

a: Frequenza è definita molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );

raro ( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

b: Effetti indesiderati riportati durante l'esperienza post-commercializzazione di OLIMEL

Le seguenti classi di reazioni avverse da farmaci (ADR) sono state descritte in altre fonti in relazione a prodotti di nutrizione parentale simili, la frequenza di questi eventi non è nota.

- Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia
- Patologie epatobiliari: colestasi, epatomegalia, ittero
- Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità
- Lesioni, avvelenamento e complicanze procedurali: malattia epatica associata all'alimentazione parenterale (vedere paragrafo 4.4)
- Esami diagnostici: aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento delle transaminasi, aumento della bilirubina nel sangue, enzimi epatici elevati
- Patologie renali e urinarie: Azotemia
- Patologie vascolari: precipitati vascolari polmonari (embolia vascolare polmonare e distress respiratorio) (vedere paragrafo 4.4)

### *Sindrome da sovraccarico di grassi (molto raro)*

La sindrome da sovraccarico di grassi è stata riportata con prodotti simili. La sindrome può essere causata dalla somministrazione non corretta (per es., sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore di quanto raccomandato, vedere paragrafo 4.9); tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome possono manifestarsi anche all'avvio dell'infusione quando il prodotto viene somministrato attenendosi alle istruzioni. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in OLIMEL N12, accompagnata da clearance plasmatica prolungata, può causare una "sindrome da sovraccarico di grassi". Questa sindrome è associata a un improvviso peggioramento delle condizioni cliniche del paziente ed è caratterizzata da manifestazioni quali febbre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione, iperlipidemia, infiltrazione lipidica epatica (epatomegalia), deterioramento della funzionalità epatica e manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (es. coma). La sindrome è generalmente reversibile dopo l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica

### **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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9. Sovradosaggio**

In caso di somministrazione inappropriata (sovradosaggio e/o velocità di infusione superiore a quella raccomandata), possono verificarsi nausea, vomito, brividi, cefalea, vampate di calore, iperidrosi e disturbi elettrolitici e segni di ipervolemia o acidosi e comportare conseguenze gravi o fatali. In tali situazioni, l'infusione deve essere immediatamente interrotta. Se appropriato dal punto di vista medico, può essere indicato un ulteriore intervento.

Iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare possono svilupparsi se la velocità di infusione di glucosio supera la clearance.

La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi può causare una "sindrome da sovraccarico di grassi", i cui risultati sono solitamente reversibili dopo l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica (vedere anche paragrafo 4.8).

In alcuni casi gravi, può essere necessario l'emodialisi, l'emofiltrazione o l'emodiafiltrazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/combinazioni

Codice ATC: B05 BA10.

Il contenuto di azoto di OLIMEL N12 (amminoacidi serie L) e di energia (glucosio e trigliceridi) consente il mantenimento di un adeguato equilibrio azoto/energia.

Questa formulazione senza elettroliti consente di adattare l'apporto elettrolitico individuale per soddisfare requisiti specifici.

L'emulsione di lipidi inclusa in OLIMEL N12 è un'associazione di olio di oliva purificato e olio di soia purificato (rapporto 80/20), con la seguente distribuzione approssimativa di acidi grassi:

- Acidi grassi saturi (Saturated Fatty Acids-SFA) 15%
- Acidi grassi monoinsaturi (Saturated Fatty Acids-MUFA) 65%
- Acidi grassi essenziali polinsaturi (PoliUnsaturated Fatty Acids-PUFA) 20%

Il rapporto fosfolipidi/trigliceridi è 0,06.

L'olio di oliva contiene delle quantità significative di  $\alpha$ -tocoferolo che, associate a un moderato apporto di PUFA, contribuiscono a migliorare il livello di vitamina E e a ridurre la perossidazione dei lipidi.

La soluzione di amminoacidi contiene 17 amminoacidi serie L (compresi 8 amminoacidi essenziali), richiesti per la sintesi proteica.

Gli amminoacidi rappresentano inoltre una fonte di energia. La loro ossidazione determina l'escrezione di azoto sotto forma di urea.

Il profilo degli amminoacidi è il seguente:

- amminoacidi essenziali/amminoacidi totali: 44,8%
- amminoacidi essenziali (g)/azoto totale (g): 2,8%
- amminoacidi a catena ramificata/amminoacidi totali: 18,3%.

La fonte di carboidrati è il glucosio.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Gli ingredienti di OLIMEL N12 (amminoacidi, elettroliti, glucosio, lipidi) vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti nello stesso modo di quando vengono infusi individualmente.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi preclinici con OLIMEL N12.

Gli studi di tossicità preclinici eseguiti con l'emulsione di lipidi contenuta in OLIMEL N12 hanno identificato i cambiamenti di solito riscontrabili in seguito ad apporto elevato di un'emulsione di lipidi: steatosi, trombocitopenia e colesterolo elevato.

Studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di amminoacidi e di glucosio contenute in OLIMEL N12 di composizioni qualitative e concentrazioni differenti non hanno, tuttavia, rilevato una specifica tossicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Compartimento emulsione lipidica:

Fosfatide purificato d' uovo

Glicerolo

Sodio oleato

Sodio idrossido per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

#### Compartimento con soluzione di Amminoacidi:

Acido acetico glaciale per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

#### Compartimento con soluzione di glucosio:

Acido cloridrico per la regolazione del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

Non aggiungere altro medicinale o altre sostanze a uno qualsiasi dei costituenti della sacca o all'emulsione ricostituita senza averne prima verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione lipidica).

Le incompatibilità possono derivare, ad esempio, da eccessiva acidità (pH basso) o da contenuto non idoneo di cationi bivalenti ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ) che possono destabilizzare l'emulsione di lipidi.

Come con qualsiasi altra miscela per la nutrizione parenterale, è necessario prendere in considerazione il rapporto calcio/fosfato. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato, in particolar modo sotto forma di sali minerali, può causare la formazione di precipitati di fosfato di calcio.

A causa del rischio di precipitazione, OLIMEL N12 non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione o mescolato con ampicillina o fosfenitoina.

Verificare la compatibilità con le soluzioni somministrate contemporaneamente attraverso lo stesso set di infusione, catetere o cannula.

Non somministrare prima, contemporaneamente o dopo una emotrasfusione tramite la stessa linea, a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni se l'involucro esterno non è danneggiato.

#### ***Dopo la ricostituzione:***

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 7 giorni a 2°C - 8°C, seguita da 48 ore a temperatura non superiore a 30°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso e prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero essere superiori a 24 ore a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

#### ***Dopo aggiunta di integrazioni (elettroliti, oligoelementi, e vitamine; vedere paragrafo 6.6):***

Per specifiche miscele, la stabilità in uso chimico fisica è stata dimostrata per 7 giorni a 2°C - 8°C, seguita da 48 ore a una temperatura non superiore a 30°C.

Da un punto di vista microbiologico, qualunque miscela deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso, dopo la miscelazione e prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono durare normalmente oltre 24 ore, a 2°C- 8°C, a meno che l'aggiunta delle integrazioni non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

Conservare nell'involucro esterno.

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

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

La sacca a 3 compartimenti è una sacca in plastica multistrato. Il materiale dello strato interno (di contatto) della sacca è costituito da una miscela di copolimeri poliolefinici ed è compatibile con soluzioni di aminoacidi, glucosio ed emulsioni di lipidi. Gli altri strati sono costituiti da polietilene vinil acetato (EVA) e copoliestere.

Sul compartimento del glucosio è disponibile un punto d'iniezione per l'aggiunta di supplementi.

Sul compartimento degli aminoacidi è disponibile un punto di somministrazione per l'inserimento dello spike per un set d'infusione.

La sacca è confezionata in un involucro esterno con barriera per l'ossigeno, con un sacchetto assorbitore di ossigeno.

### Confezioni:

sacca da 650 ml: 1 scatola con 10 sacche  
sacca da 1000 mL: 1 scatola con 6 sacche  
sacca da 1500 mL: 1 scatola con 4 sacche  
sacca da 2000 mL: 1 scatola con 4 sacche  
1 sacca da 650 mL, 1000 mL, 1500 mL e 2000 mL

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### **Apertura**

Rimuovere l'involucro esterno di protezione.  
Gettare il sacchetto dell'assorbitore di ossigeno.

Verificare l'integrità della sacca e delle membrane di separazione non permanenti. Usare solo se la sacca non è danneggiata, se le membrane di separazione non permanenti sono intatte (cioè non è presente miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti), se la soluzione di amminoacidi e la soluzione di glucosio sono limpide, incolori o lievemente gialle, e in pratica prive di particelle visibili, e se l'emulsione di lipidi è un liquido omogeneo con aspetto lattiginoso.

### **Miscelazione delle soluzioni e dell'emulsione**

Accertarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.

Arrotolare manualmente la sacca su se stessa, partendo dalla parte alta (estremità con cappio). Le membrane di separazione non permanenti scompariranno dal lato accanto alle aperture. Continuare ad arrotolare la sacca finché le membrane di separazione non siano aperte per circa metà della loro lunghezza.

Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.

Dopo la ricostituzione la miscela è una emulsione omogenea di aspetto lattiginoso.

### Aggiunte:

La sacca è dotata di una capacità sufficiente a consentire aggiunte, quali vitamine, elettroliti ed oligoelementi.

Le eventuali aggiunte (anche di vitamine) possono essere effettuate nella miscela ricostituita (dopo l'apertura delle sigillature non permanenti e dopo la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti).

È possibile aggiungere vitamine anche nel compartimento del glucosio prima che la miscela sia ricostituita (prima dell'apertura delle membrane di separazione non permanenti e prima della miscelazione dei 3 compartimenti).

Le aggiunte devono essere effettuate da personale qualificato in condizioni asettiche.

La formulazione OLIMEL N12 può essere supplementata con elettroliti, fosfato inorganico/organico e con preparazioni disponibili in commercio di prodotti multi-vitaminici (come Cernevit) e multi-oligoelementi (come Nutryelt). I livelli massimi totali di additivi elencati nella tabella seguente



sono stati dimostrati dai dati di stabilità e non devono essere considerate raccomandazioni sul dosaggio. La supplementazione deve essere dettata dalle esigenze cliniche del paziente e non deve superare le linee guida nutrizionali.

La compatibilità può variare tra prodotti provenienti da fonti diverse e gli operatori sanitari sono invitati a effettuare controlli appropriati quando mescolano OLIMEL N12 con altre soluzioni parenterali.

<b>Possibili aggiunte per 1000 mL di OLIMEL N12 (pediatria):</b>			
	<u>Livello incluso</u>	<u>Aggiunta ulteriore massima</u>	<u>Livello totale massimo</u>
Sodio	0 mmol	150 mmol	150 mmol
Potassio	0 mmol	150 mmol	150 mmol
Magnesio	0 mmol	5,6 mmol	5,6 mmol
Calcio	0 mmol	5,0 mmol	5,0 mmol
Fosfato inorganico	0 mmol	0/10 mmol <sup>b</sup>	0/10 mmol <sup>b</sup>
Fosfato organico	3 mmol <sup>a</sup>	22/12 mmol <sup>b</sup>	25/15 mmol <sup>a,b</sup>
<b>Altre aggiunte (oligoelementi, vitamine, selenio e zinco)<sup>c</sup></b>			
Oligoelementi – Junyelt <sup>d</sup>	1 fiala per sacca (10mL soluzione concentrata)		
Vitamine <sup>e</sup>	1 fiala (liofilizzato)		
Selenio	60 µg per sacca		
Zinco	3 mg per sacca		

<sup>f</sup> fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

<sup>g</sup> I valori dipendono dal genere di fosfato aggiunto (es. 0 mmol fosfato inorganico + 22 mmol fosfato organico o 10 mmol fosfato inorganico + 12 mmol fosfato organico)

<sup>h</sup> Per tutti i formati delle sacche, le aggiunte di oligoelementi, vitamine, selenio e zinco possono essere le stesse di quelle della sacca da 1L

<sup>i</sup> Junyelt (Composizione per fiala: Zinco 15,30 µmol; Rame 3,15 µmol; Manganese 0,091 µmol; Iodio 0,079 µmol; Selenio 0,253 µmol)

<sup>j</sup> Combinazione di 1 fiala di prodotto multi-vitaminico (Composizione per fiala: Vit. B1 (Tiamina) 2,5 mg, Vit. B2 (Riboflavina) 3,6 mg, Vit. B6 (Piridossina) 4,0 mg, Vit. B5 (Acido pantotenico) 15 mg, Vit. C (Acido ascorbico) 100 mg, Vit. B8 (Biotina) 0,06 mg, Vit. B9 (Acido folico) 0,4 mg, Vit. B12 (Cianocobalamina) 0,005 mg, Vit. PP (Nicotinammide) 40 mg) ed 1 fiala di prodotto multi-vitaminico (Composizione per fiala: Vit. A (come Retinolo palmitato) 2300 IU, Vit. D (come ergocalciferolo) 400 IU, Vit. E (Alfa-tocoferolo) 6,4 mg, Vit. K (Fitomenadione) 200 µg)

<b>Possibili aggiunte per 1000 mL di OLIMEL N12 (per adulti):</b>			
	<u>Livello incluso</u>	<u>Aggiunta ulteriore massima</u>	<u>Livello totale massimo</u>
Sodio	0 mmol	150 mmol	150 mmol
Potassio	0 mmol	150 mmol	150 mmol
Magnesio	0 mmol	5,6 mmol	5,6 mmol

Calcio	0 mmol	5,0 mmol	5,0 mmol
Fosfato inorganico	0 mmol	0/10 mmol <sup>b</sup>	0/10 mmol <sup>b</sup>
Fosfato organico	3 mmol <sup>a</sup>	22/12 mmol <sup>b</sup>	25/15 mmol <sup>a,b</sup>
<b>Altre aggiunte (oligoelementi, vitamine, selenio e zinco) <sup>c</sup></b>			
Oligoelementi – Nutryelt <sup>d</sup>	2 fiale per sacca (10mL soluzione concentrata)		
Vitamine– Cernevit <sup>e</sup>	1 fiala (5 mL liofilizzato)		
Selenio	500 µg per sacca		
Zinco	20 mg per sacca		

<sup>a</sup> fosfato fornito dall'emulsione di lipidi

<sup>b</sup> I valori dipendono dal genere di fosfato aggiunto (es. 0 mmol fosfato inorganico + 22 mmol fosfato organico o 10 mmol fosfato inorganico + 12 mmol fosfato organico)

<sup>c</sup> Per tutti i formati delle sacche, le aggiunte di oligoelementi, vitamine, selenio e zinco possono essere le stesse di quelle della sacca da 1L

<sup>d</sup> Nutryelt (Composizione per fiala: Zinco 153,0 µmol; Rame 4,7 µmol; Manganese 1,0 µmol; Fluoro 50,0 µmol; Iodio 1,0 µmol Selenio 0,9 µmol; Molibdeno 0.21 µmol; Cromo 0.19 µmol; Ferro 18 µmol)

<sup>e</sup> Cernevit (Composizione per fiala: Vit. A (come Retinolo palmitato) 3500 IU, Vit. D3 (Colecalciferolo) 220 IU, Vit. E (Alfa-tocoferolo) 11,2 IU, Vit. C (Acido Ascorbico) 125 mg, Vit. B1 (Tiamina) 3,51 mg, Vit. B2 (Riboflavina) 4,14 mg, Vit. B6 (Piridossina) 4,53 mg, Vit. B12 (Cianocobalamina) 6 µg, Vit. B9 (Acido Folico) 414 µg, Vit. B5 (Acido Pantotenico) 17,25 mg, Vit. B8 (Biotina) 69 µg, Vit. PP (Nicotinammide) 46 mg)

Nell'effettuare aggiunte, prima della somministrazione in vena periferica, misurare l'osmolarità finale della miscela.

Per eseguire un'aggiunta:

- Operare in condizioni asettiche.
- Preparare il punto d'iniezione della sacca.
- Forare il punto di iniezione e iniettare gli additivi mediante un ago per iniezione o un dispositivo di ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e le aggiunte.

## Preparazione dell'infusione

L'operazione deve avvenire in condizioni asettiche.

Sospendere la sacca.

Rimuovere la protezione in plastica dal punto di somministrazione.

Inserire saldamente lo spike del set di infusione nel punto di somministrazione.

## Somministrazione

Solo per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo la rottura delle membrane di separazione non permanenti tra i 3 compartimenti e la miscelazione del contenuto dei 3 compartimenti.

Accertarsi che l'emulsione finale per l'infusione non mostri evidenza di separazione delle fasi.

Dopo l'apertura della sacca, il contenuto si deve usare immediatamente. Non conservare mai la sacca aperta per un'infusione successiva. Non ricollegare eventuali sacche parzialmente utilizzate.

Non collegare le sacche in serie onde evitare la possibilità di embolia dovuta al gas contenuto nella sacca principale.

Eliminare eventuale prodotto non utilizzato, eventuali rifiuti derivati e tutti i dispositivi necessari.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.  
Piazzale dell'Industria 20  
00144 Roma  
Italia

Agenzia Italiana del Farmaco

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

039941517 - " N 12 Emulsione Per Infusione" 1 Sacca a 3 comparti Da 650 MI

039941529 - "N12 Emulsione Per Infusione" 1 Sacca a 3 comparti Da 1000 MI

039941531 - "N12 Emulsione Per Infusione" 1 Sacca a 3 comparti Da 1500 MI

039941543 - "N12 Emulsione Per Infusione" 1 Sacca a 3 comparti Da 2000 MI

039941455 - "N12 Emulsione Per Infusione" 4 Sacche a 3 comparti Da 1500 MI

039941442 - "N12 Emulsione Per Infusione" 6 Sacche a 3 comparti Da 1000 MI

039941467 - "N12 Emulsione Per Infusione" 4 Sacche a 3 comparti Da 2000 MI

039941430 - "N12 Emulsione Per Infusione" 10 Sacche a 3 comparti Da 650 MI

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

Data Prima Autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco