

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Multimel N6-900 E, emulsja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Multimel N6-900 E pakowany jest w trójkomorowe worki.

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

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

Zawartość w trójkomorowym worku 1000 ml:

Substancje czynne	komora z 20% emulsją tłuszczową (co odpowiada 20g/100ml) (200 ml)	komora z 8,5% roztworem aminokwasów (co odpowiada 8,5g/100ml) (400 ml)	komora z 30 % roztworem glukozy (co odpowiada 30g/100ml) (400 ml)
Olej z oliwek oczyszczony+ olej sojowy oczyszczony*	40,00 g		
Alanina		7,04 g	
Arginina		3,91 g	
Glicyna		3,50 g	
Histydyna		1,63 g	
Izoleucyna		2,04 g	
Leucyna		2,48 g	
Lizyna (w postaci lizyny chlorowodoru)		1,97 g (2,46)	
Metionina		1,36 g	
Fenylalanina		1,90 g	
Prolina		2,31 g	
Seryna		1,70 g	
Treonina		1,43 g	
Tryptofan		0,61 g	
Tyrozyna		0,14 g	
Walina		1,97 g	
Sodu octan trójwodny		2,45 g	
Sodu glicerofosforan pięciowodny		2,14 g	
Potasu chlorek		1,79 g	
Magnezu chlorek sześciowodny		0,45 g	
Glukoza bezwodna (w postaci glukozy jednowodnej)			120,00g (132,00 g)
Wapnia chlorek dwuwodny			0,30 g

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

Po zmieszaniu zawartości trzech komór, gotowa mieszanina zawiera:

Na worek	1 litr	1,5 litra	2 litry	2,5 litra
Azot (g)	5,6	8,4	11,2	14,0
Aminokwasy (g)	34	51	68	85
Glukoza (g)	120	180	240	300
Tłuszcze (g)	40	60	80	100
Wartość energetyczna całkowita (kcal)	1015	1525	2030	2540
Wartość energetyczna niebiałkowa (kcal)	880	1320	1760	2200
Wartość energetyczna glukozy (kcal)	480	720	960	1200
Wartość energetyczna tłuszczów (kcal)	400	600	800	1000
Stosunek: wartość energetyczna niebiałkowa/azot (kcal/g N)	157	157	157	157
Sód (mmol)	32	48	64	80
Potas (mmol)	24	36	48	60
Magnez (mmol)	2,2	3,3	4,4	5,5
Wapń (mmol)	2	3	4	5
Fosforany (mmol)**	10	15	20	25
Octany (mmol)	53	79	106	132
Chlorki (mmol)	46	69	92	115
pH	6	6	6	6
Osmolarność (mOsm/l)	1160	1160	1160	1160

** Łącznie z fosforanami zawartymi w emulsji tłuszczowej

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Po zmieszaniu:
Emulsja do infuzji.

Wygląd przed zmieszaniem:

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Multimel N6-900 E podawać można tak długo jak wymaga tego kliniczny stan pacjenta.

Dorośli

Zapotrzebowanie:

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

Zapotrzebowanie energetyczne waha się zależnie od stanu odżywienia pacjenta i poziomu katabolizmu. Średnio wynosi ono od 25 do 40 kcal/kg mc./dobę.

Maksymalna dawka dobową:

Maksymalna dawka dobową wynosi 40 ml/kg mc. (co odpowiada 1,36 g aminokwasów, 4,8 g glukozy, 1,6 g tłuszczów, 1,28 mmoli sodu i 0,96 mmoli potasu na kg mc.), tj. 2800 ml emulsji do infuzji dla pacjenta ważącego 70 kg.

Dzieci w wieku powyżej 2 lat

Nie przeprowadzano badań w populacji pediatrycznej.

Zapotrzebowanie:

Przeciętne zapotrzebowanie na azot wynosi od 0,35 do 0,45 g/kg mc./dobę (ok. 2 do 3 g aminokwasów/kg mc./dobę).

Zapotrzebowanie energetyczne waha się zależnie od wieku, stanu odżywienia pacjenta i poziomu katabolizmu. Średnio wynosi ono od 60 do 110 kcal/kg mc./dobę.

Dawkowanie:

Dawkowanie ustala się zależnie od ilości przyjmowanych płynów i dziennego zapotrzebowania na azot. Podaż powinna być skorygowana z uwzględnieniem stanu nawodnienia dziecka.

Maksymalna dawka dobową:

Maksymalna dawka dobową wynosi 75 ml/kg mc. (co odpowiada 2,55 g aminokwasów, 9 g glukozy, 3 g tłuszczów, 2,4 mmoli sodu i 1,8 mmoli potasu na kg mc.).

Nie należy przekraczać dawki 3 g aminokwasów/kg mc./dobę i (lub) 17 g glukozy /kg mc./dobę i (lub) 3 g tłuszczów/kg mc./dobę, z wyjątkiem szczególnych przypadków.

Sposób i czas podawania

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

Wygląd po zmieszaniu: jednorodna mieszanina o mlecznym wyglądzie.

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

PODAWAĆ DOŻYLNIE WYŁĄCZNIE PRZEZ ŻYŁĘ CENTRALNĄ (z uwagi na wysoką osmolarność produktu Multibel N6-900 E)

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

Szybkość wlewu należy dostosować do wielkości podawanej dawki, charakterystyki końcowej mieszaniny, całkowitej objętości przewidzianej do przetoczenia w ciągu doby i czasu trwania wlewu (patrz punkt 4.4).

W normalnych warunkach, szybkość wlewu powinna być stopniowo zwiększana w trakcie pierwszej godziny podawania.

Maksymalna szybkość wlewu

Podczas podawania emulsji do infuzji zasadniczo nie należy przekraczać szybkości wlewu 2 ml/kg mc./godzinę, tj. 0,07 g aminokwasów, 0,24 g glukozy i 0,08 g tłuszczów na kg masy ciała na godzinę.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Multimel jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- u wcześniaków, niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat, ponieważ nieodpowiedni jest stosunek wartości energetycznej do zawartości azotu, oraz dostarczana ilość energii;
- nadwrażliwość na białko jaja, soi, orzeszków ziemnych lub na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą leku;
- wrodzone wady metaboliczne przemiany aminokwasów;
- ciężka hiperlipidemia lub ciężkie zaburzenia metabolizmu tłuszczów z występowaniem hipertriglicerydemii;
- ciężka hiperglikemia;
- patologicznie podwyższone stężenia w osoczu sodu, potasu, magnezu, wapnia i/lub fosforu.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie podawać przez żyłę obwodową.

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

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

Na początku każdego wlewu dożylnego konieczny jest specjalny nadzór kliniczny.

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

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

Dodanie nadmiernej ilości wapnia i fosforu może spowodować wytrącenie osadu fosforanu wapnia. Powstanie takich osadów lub destabilizacja emulsji tłuszczowej może spowodować okluzję naczyń (patrz punkty 6.2 i 6.6).

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

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

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

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

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

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

Podczas stosowania podobnych produktów opisywano występowanie zespołu przeciążenia tłuszczami. Zmniejszona zdolność do usuwania lipidów zawartych w produkcie Multimel może skutkować wystąpieniem zespołu przeciążenia tłuszczami spowodowanego przedawkowaniem, jednak oznaki i objawy zespołu mogą pojawić się również przy podawaniu produktu zgodnie z zaleceniami (patrz również punkt 4.8).

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

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

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

Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Multimel pacjentom z podwyższoną osmolarnością, niewydolnością nadnerczy, niewydolnością serca lub zaburzeniami płuc.

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

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

Niewydolność wątroby

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

Niewydolność nerek

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

Hematologia

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

Endokrynologia i metabolizm

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

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

Specjalne ostrzeżenia dotyczące leczenia dzieci

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań interakcji.

Nie wolno podawać ceftriaksonu łącznie z roztworami dożylnymi zawierającymi wapń, ze względu na ryzyko wytrącenia się soli wapniowych ceftriaksonu.

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

Z uwagi na możliwość wystąpienia pseudoaglutynacji nie wolno podawać emulsji do infuzji równocześnie z krwią, używając tego samego zestawu do infuzji.

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

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

4.6 Wpływa na płodność, ciążę i laktację

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Wystąpienie na początku infuzji jakiejkolwiek z następujących nieprawidłowych oznak lub objawów (np. pocenie się, gorączka, dreszcze, ból głowy, wysypka skórna, duszności), powinno być powodem do natychmiastowego zaprzestania infuzji.

Multimel N4-550E, N7-1000E i N8-800E były stosowane w 3 badaniach klinicznych oceniających łatwość w użytkowaniu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność odżywczą produktu.

Jedno badanie było randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie i oceniało skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania Multimel N8-800E. W badaniu wzięło udział dwudziestu ośmiu pacjentów, znajdujących się w różnym stanie klinicznym (tj. głódówka pooperacyjna, ciężkie niedożywienie, niewystarczające wchłanianie jelitowe lub zakaz dojelitowego podawania pożywienia). Pacjenci w grupie, w której podawano Multimel, otrzymywali produkt leczniczy w dawce do 40 ml/kg/dzień przez 5 dni.

Pozostałe dwa badania były otwarte, nie-porównawcze i miały na celu ocenę łatwości w użytkowaniu, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Multimel u pacjentów po operacjach w obrębie żołądka i jelit. Trzydziestu sześciu pacjentów uczestniczących w tych badaniach otrzymywało produkt leczniczy w dawce do 40 ml/kg/dzień przez 5 dni, w przypadku badania z użyciem Multimel N4-550E (N=20), i w dawce do 36 ml/kg/dzień przez 5 dni, w przypadku badania z użyciem Multimel N7-1000E (N=16).

Dane zebrane z tych 3 badań (64 pacjentów) oraz z badań po wprowadzeniu produktu na rynek wskazują następujące działania niepożądane związane z podawaniem produktu Multimel:

Klasyfikacja układów i narządów	Określenie wg MedDRA	Częstość ^a
ZABURZENIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO	Nadwrażliwość	często ^b
ZABURZENIA UKŁADU NERWOWEGO	Ból głowy	często ^b
	Drżenie	Nieznana ^c
ZABURZENIA ŻOŁĄDKA I JELIT	Biegunka	często ^b
	Ból brzucha	Nieznana ^c
	Wymioty	Nieznana ^c
	Nudności	Nieznana ^c
ZABURZENIA NEREK I DRÓG MOCZOWYCH	Azotemia	często ^b
ZABURZENIA WĄTROBY I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH	Żółtaczką cholestatyczną	Nieznana ^c
	Cholestaza	Nieznana ^c
	Żółtaczką	Nieznana ^c
ZABURZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ	Rumień	Nieznana ^c
	Nadmierna potliwość	Nieznana ^c
ZABURZENIA MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWE I TKANKI ŁĄCZNEJ	Ból mięśniowo-szkieletowy	Nieznana ^c
	Ból pleców	Nieznana ^c
	Ból w klatce piersiowej	Nieznana ^c
	Ból w kończynach	Nieznana ^c
	Kurcze mięśni	Nieznana ^c
ZABURZENIA OGÓLNE I STANY W MIEJSCU PODANIA	Dreszcze	często ^b
	Wybroczyny w miejscu infuzji	często ^b
	Ból w miejscu infuzji	często ^b
	Opuchnięcie w miejscu infuzji	często ^b
	Pęcherze w miejscu infuzji	często ^b
	Zapalenie żyły w miejscu założenia cewnika	Nieznana ^c
	Obrzęk w miejscu iniekcji	Nieznana ^c
	Obrzęk miejscowy	Nieznana ^c
	Obrzęk obwodowy	Nieznana ^c
	Gorączka	Nieznana ^c
	Uczucie gorąca	Nieznana ^c
	Podwyższona temperatura ciała	Nieznana ^c
	Złe samopoczucie	Nieznana ^c
	Zapalenie	Nieznana ^c
BADANIA DIAGNOSTYCZNE	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Nieznana ^c
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	często ^b
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	często ^b
	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi	często ^b
	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	często ^b
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	Nieznana ^c
	Hiperglikemia	Nieznana ^c

a: Częstość występowania jest określana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b: Działania niepożądane zgłoszone w trakcie badań klinicznych. W badaniach tych uczestniczyło tylko 64 pacjentów, którzy otrzymywali Multimel.

c: Działania niepożądane związane z podawaniem Multimel zgłoszone po wprowadzeniu produktu na rynek

Zespół przeciążenia tłuszczami (bardzo rzadko)

Zgłaszano występowanie zespołu przeciążenia tłuszczami podczas stosowania podobnych produktów. Zmniejszona zdolność usuwania tłuszczów zawartych w produkcie Multimel może wywołać zespół przeciążenia tłuszczami, który może być spowodowany przedawkowaniem, ale którego objawy i oznaki mogą również wystąpić już na początku infuzji, przy podawaniu produktu zgodnie z zaleceniami. Zespół ten jest związany z nagłym pogorszeniem się stanu klinicznego pacjenta i charakteryzuje się hiperlipidemią, gorączką, stłuszczeniem wątroby, hepatomegalią, niedokrwistością, zmniejszeniem liczby krwinek białych, zmniejszeniem liczby płytek krwi, zaburzeniami krzepliwości krwi oraz śpiączką, wymagającą hospitalizacji. Te objawy zazwyczaj ustępują po zaprzestaniu infuzji emulsji tłuszczowej.

Populacja pediatryczna

U dzieci otrzymujących tłuszcze w postaci wlewu odnotowano przypadki małopłytkowości.

4.9 Przedawkowanie

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

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

Po przetoczeniu nadmiernej ilości glukozy może wystąpić hiperglikemia, glikozuria i zespół hiperosmotyczny.

Zbyt szybki wlew lub podanie zbyt dużej objętości może wywołać nudności, wymioty, dreszcze i zaburzenia elektrolitowe. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać wlew.

Obniżona zdolność do usuwania tłuszczów może wywołać „zespół przeciążenia tłuszczami”, którego efekty są zazwyczaj odwracalne po przerwaniu wlewu tłuszczów (patrz też punkt 4.8).

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: płyny do żywienia pozajelitowego; mieszaniny
Kod ATC: B05BA10

Multimed N6-900 E jest mieszaniną trzech rodzajów składników odżywczych, umożliwiającą zachowanie równowagi między podażą azotu (L-aminokwasów) i energii dostarczanej w postaci glukozy i niezbędnych kwasów tłuszczowych. Produkt zawiera ponadto elektrolity.

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

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

Profil aminokwasów jest następujący:

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

Źródłem wodorowęglanów jest glukoza (120 g/l).

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

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

Stosunek fosfolipidów do triglicerydów wynosi 0,06.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Ponieważ w emulsji zawartej w produkcie Multimed N6-900 E wielkość kropelek tłuszczu jest zbliżona do wielkości chylomikronów, jej szybkość eliminacji jest podobna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzano badań przedklinicznych gotowego produktu Multimed N6-900 E .

Jednak badania przedkliniczne wykonane z użyciem roztworu aminokwasów i roztworu glukozy, zawartych w produkcie Multimed N6-900E, przy różnych składach jakościowych i stężeniach, nie wykazywały specyficznej toksyczności.

Przedkliniczne badania toksyczności przeprowadzone z użyciem emulsji tłuszczowej zawartej w produkcie Multimed N6-900 E wykazały powstawanie typowych zmian, obserwowanych podczas przyjmowania dużych ilości emulsji tłuszczowych: stłuszczenie wątroby, małopłytkowość i zwiększone stężenie cholesterolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Komora z emulsją tłuszczową:

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

Komora z roztworem aminokwasów:

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

Komora z roztworem glukozy:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

Roztworów podawanych dożylnie zawierających wapń, takich jak Multimed, nie wolno podawać jednocześnie z ceftriaksonem (patrz punkt 4.5).

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

Z uwagi na możliwość wystąpienia pseudoaglutynacji nie wolno podawać emulsji do wlewów przed, w trakcie ani po przetoczeniu krwi używając tego samego zestawu do przetaczania.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu w workach w nieuszkodzonym opakowaniu ochronnym wynosi 2 lata.

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

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

Okres ważności produktu po wprowadzeniu składników dodatkowych (elektrolitów, fosforanów organicznych, pierwiastków śladowych, witamin; patrz punkt 6.6):

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Przechowywać w zewnętrznym opakowaniu tekturowym.

Warunki przechowywania gotowej emulsji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Komora z roztworem glukozy wyposażona jest w wejście iniekcyjne przeznaczone do wprowadzania dodatkowych składników.

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

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

WIELKOŚCI OPAKOWAŃ:

1000 ml w worku 3-komorowym (400 ml 8,5% roztworu aminokwasów (co odpowiada 8,5g/100ml) + 400 ml 30% roztworu glukozy (co odpowiada 30g/100ml) + 200 ml 20% emulsji tłuszczowej (co odpowiada 20g/100ml))

6 worków w tekturowym pudełku

1500 ml w worku 3-komorowym (600 ml 8,5% roztworu aminokwasów (co odpowiada 8,5g/100ml) + 600 ml 30% roztworu glukozy (co odpowiada 30g/100ml) + 300 ml 20% emulsji tłuszczowej (co odpowiada 20g/100ml))

4 worki w tekturowym pudełku

2000 ml w worku 3-komorowym (800 ml 8,5% roztworu aminokwasów (co odpowiada 8,5g/100ml) + 800 ml 30% roztworu glukozy (co odpowiada 30g/100ml) + 400 ml 20% emulsji tłuszczowej (co odpowiada 20g/100ml))

4 worki w tekturowym pudełku

2500 ml w worku 3-komorowym (1000 ml 8,5% roztworu aminokwasów (co odpowiada 8,5g/100ml) + 1000 ml 30% roztworu glukozy (co odpowiada 30g/100ml) + 500 ml 20% emulsji tłuszczowej (co odpowiada 20g/100ml))

2 worki w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

a. Otwieranie

- rozerwać opakowanie ochronne;
- po usunięciu opakowania ochronnego wyrzucić saszetkę pochłaniającą tlen;
- upewnić się, że worek i spawy nie są uszkodzone;
- jeżeli worek lub spawy są uszkodzone (tj. gdy doszło do zmieszania zawartości komór), lub gdy roztwory aminokwasów i glukozy nie są przezroczyste, bezbarwne lub lekko żółte, zawierają widoczne cząstki, lub jeśli emulsja tłuszczowa nie jest homogennym płynem o mlecznym wyglądzie, produkt nie nadaje się do użycia.

b. Mieszanie roztworów i emulsji

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

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

c. Przygotowanie wlewu

Należy zachowywać warunki aseptyczne.

Zawiesić worek.

Usunąć plastikową osłonkę z miejsca przeznaczonego do wklucia ostrza zestawu do przetaczania i wcisnąć w nie mocno ostrze zestawu do przetaczania.

d. Dodatkowe składniki

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

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

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

Do produktu Multimed N6-900 E można dodawać:

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

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

Składniki dodatkowe wprowadza się przez wejście iniekcyjne używając igły:

- przygotować miejsce przeznaczone do wprowadzania dodatkowych składników;
- wbić igłę w wejście iniekcyjne i wstrzyknąć;
- wymieszać zawartość worka z dodanymi składnikami.

e. Podawanie

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

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

Nie podłączać ponownie częściowo zużytych worków.

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12993

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.07.2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.07.2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**