

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Emulsia pentru perfuzie intravenoasă, gata de utilizare, conține după amestecarea conținutului compartimentelor:

<i>din compartimentul superior (soluție de glucoză)</i>	în 1000 ml	în 1250 ml	în 1875 ml	în 2500 ml
Glucoză monohidrat	70,40 g	88,00 g	132,0 g	176,0 g
echivalent cu glucoză	64,00 g	80,00 g	120,0 g	160,0 g
Dihidrogenfosfat de sodiu dihidrat	0,936 g	1,170 g	1,755 g	2,340 g
Acetat de zinc dihidrat	5,280 mg	6,600 mg	9,900 mg	13,20 mg

<i>din compartimentul din mijloc (emulsie lipidică)</i>	în 1000 ml	în 1250 ml	în 1875 ml	în 2500 ml
Ulei rafinat de soia	20,00 g	25,00 g	37,50 g	50,00 g
Trigliceride cu lanț mediu	20,00 g	25,00 g	37,50 g	50,00 g

<i>din compartimentul inferior (soluție de aminoacizi)</i>	în 1000 ml	în 1250 ml	în 1875 ml	în 2500 ml
Izoleucină	1,872 g	2,340 g	3,510 g	4,680 g
Leucină	2,504 g	3,130 g	4,695 g	6,260 g
Clorhidrat de lizină	2,272 g	2,840 g	4,260 g	5,680 g
echivalent cu lizină	1,818 g	2,273 g	3,410 g	4,546 g
Metionină	1,568 g	1,960 g	2,940 g	3,920 g
Fenilalanină	2,808 g	3,510 g	5,265 g	7,020 g
Treonină	1,456 g	1,820 g	2,730 g	3,640 g
Triptofan	0,456 g	0,570 g	0,855 g	1,140 g
Valină	2,080 g	2,600 g	3,900 g	5,200 g
Arginină	2,160 g	2,700 g	4,050 g	5,400 g
Clorhidrat de histidină monohidrat	1,352 g	1,690 g	2,535 g	3,380 g
echivalent cu histidină	1,000 g	1,251 g	1,876 g	2,502 g
Alanină	3,880 g	4,850 g	7,275 g	9,700 g
Acid aspartic	1,200 g	1,500 g	2,250 g	3,000 g
Acid glutamic	2,800 g	3,500 g	5,250 g	7,000 g
Glicină	1,320 g	1,650 g	2,475 g	3,300 g
Prolină	2,720 g	3,400 g	5,100 g	6,800 g
Serină	2,400 g	3,000 g	4,500 g	6,000 g

Hidroxid de sodiu	0,640 g	0,800 g	1,200 g	1,600 g
Clorură de sodiu	0,865 g	1,081 g	1,622 g	2,162 g
Acetat de sodiu trihidrat	0,435 g	0,544 g	0,816 g	1,088 g
Acetat de potasiu	2,354 g	2,943 g	4,415 g	5,886 g
Acetat de magneziu tetrahidrat	0,515 g	0,644 g	0,966 g	1,288 g
Clorură de calciu dihidrat	0,353 g	0,441 g	0,662 g	0,882 g

<b>Electroliti [mmol]</b>	în 1000 ml	în 1250 ml	în 1875 ml	în 2500 ml
Sodiu	40	50	75	100
Potasiu	24	30	45	60
Magneziu	2,4	3,0	4,5	6,0
Calciu	2,4	3,0	4,5	6,0
Zinc	0,024	0,03	0,045	0,06
Clorură	38	48	72	96
Acetat	32	40	60	80
Fosfat	6,0	7,5	11,25	15,0

	în 1000 ml	în 1250 ml	în 1875 ml	în 2500 ml
Conținut de aminoacizi [g]	32	40	60	80
Conținut de azot [g]	4,6	5,7	8,6	11,4
Conținut de carbohidrați [g]	64	80	120	160
Conținut de lipide [g]	40	50	75	100

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Emulsie perfuzabilă

Soluția de aminoacizi și soluția de glucoză: soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie

Emulsia lipidică: emulsie de tip ulei în apă, de culoare albă lăptoasă

	în 1000 ml	în 1250 ml	în 1875 ml	în 2500 ml
Energie sub formă de lipide [kJ (kcal)]	1590 (380)	1990 (475)	2985 (715)	3980 (950)
Energie sub formă de carbohidrați [kJ (kcal)]	1075 (255)	1340 (320)	2010 (480)	2680 (640)
Energie sub formă de aminoacizi [kJ (kcal)]	535 (130)	670 (160)	1005 (240)	1340 (320)
Energie non-proteică [kJ (kcal)]	2665 (635)	3330 (795)	4995 (1195)	6660 (1590)
Total energie [kJ (kcal)]	3200 (765)	4000 (955)	6000 (1435)	8000 (1910)

Osmolalitate [mOsm/kg]	950	950	950	950
Osmolaritate teoretică [mOsm/l]	840	840	840	840
pH	5,0-6,0	5,0-6,0	5,0-6,0	5,0-6,0

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Furnizarea necesarului de energie, acizi grași esențiali, aminoacizi, electroliți și lichide la pacienții cu stări catabolice ușoare până la moderat severe, care necesită nutriție parenterală, atunci când nutriția orală sau enterală nu este posibilă, este insuficientă sau contraindicată.

NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste doi ani.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Dozele trebuie adaptate la necesitățile individuale ale fiecărui pacient.

Se recomandă ca NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă să fie administrat în mod continuu. Creșterea treptată a vitezei de perfuzare în primele 30 minute până la obținerea vitezei de perfuzare dorite permite evitarea posibilelor complicații.

#### *Adolescenți cu vârsta minimă 14 ani și adulți*

Doza zilnică maximă este de 40 ml/kg greutate corporală, ceea ce corespunde cu:

1,28 g aminoacizi /kg greutate corporală / zi  
2,56 g glucoză /kg greutate corporală / zi  
1,6 g lipide /kg greutate corporală / zi.

Viteza maximă de perfuzare este de 2,5 ml/kg greutate corporală per oră, ceea ce corespunde cu:

0,08 g aminoacizi /kg greutate corporală / oră  
0,16 g glucoză /kg greutate corporală / oră  
0,1 g lipide /kg greutate corporală / oră.

Pentru un pacient cu greutatea de 70 kg aceasta corespunde unei viteze maxime de perfuzare de 175 ml pe oră. Cantitatea de substrat administrată este de 5,6 g aminoacizi pe oră, 11,2 g glucoză pe oră și 7 g lipide pe oră.

#### *Copii*

#### Nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub doi ani

NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă este contraindicat la nou-născuți, sugari și copii cu vârsta < 2 ani (vezi pct. 4.3).

#### Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 13 ani

Recomandările furnizate cu privire la doze constituie date orientative care au ca bază cerințele medii. Dozele trebuie ajustate individual în funcție de vârstă, stadiul de dezvoltare și boală. Pentru calcularea dozelor trebuie luat în considerare statusul de hidratare al copilului.

La copii poate fi necesară inițierea terapiei nutriționale cu jumătate din doza țintă. Doza trebuie crescută treptat, în funcție de capacitatea metabolică individuală, până la doza maximă.

Doza zilnică pentru grupa de vârstă 2-4 ani:

45 ml/kg greutate corporală, ceea ce corespunde cu:

1,44 g aminoacizi /kg greutate corporală / zi  
2,88 g glucoză /kg greutate corporală / zi  
1,8 g lipide /kg greutate corporală / zi.

Doza zilnică pentru grupa de vârstă 5-13 ani:  
30 ml/kg greutate corporală, ceea ce corespunde cu:  
0,96 g aminoacizi /kg greutate corporală / zi  
1,92 g glucoză /kg greutate corporală / zi  
1,2 g lipide /kg greutate corporală / zi.

Viteza maximă de perfuzare este de 2,5 ml/kg greutate corporală per oră, ceea ce corespunde cu:  
0,08 g aminoacizi /kg greutate corporală / oră  
0,16 g glucoză /kg greutate corporală / oră  
0,1 g lipide /kg greutate corporală / oră.

Din cauza necesităților individuale ale pacienților pediatrici, este posibil ca NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă să nu acopere în măsură suficientă cerințele totale de energie și lichide. În astfel de situații, trebuie să se furnizeze suplimentar carbohidrați și/sau lipide și/sau lichide, după caz.

#### *Pacienți cu insuficiență renală/hepatică*

Dozele trebuie ajustate individual la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală (vezi și pct. 4.4).

#### *Durata tratamentului*

Durata tratamentului pentru indicațiile menționate nu trebuie să depășească 7 zile. În timpul administrării NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă este necesară administrarea unor cantități adecvate de oligoelemente și vitamine.

#### *Durata de perfuzare a unei pungi*

Durata de perfuzare recomandată pentru o pungă de nutriție parenterală este de maxim 24 ore.

#### Mod de administrare

Administrare intravenoasă. Perfuzie într-o venă periferică sau centrală.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanțele active, la proteine din ouă, arahide sau soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- tulburări congenitale ale metabolismului aminoacizilor
- hipertrigliceridemie severă ( $\geq 1000$  mg/dl sau 11,4 mmol/l)
- coagulopatie severă
- hiperglicemie care nu răspunde la doze de insulină de până la 6 unități de insulină/oră
- acidoză
- colestază intrahepatică
- insuficiență hepatică severă
- insuficiență renală severă în absența tratamentului de substituție renală
- diateză hemoragică evolutivă
- evenimente tromboembolice acute, embolie lipidică

Având în vedere compoziția, NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă nu trebuie administrat nou-născuților, sugarilor și copiilor cu vârsta sub 2 ani.

Contraindicațiile generale pentru nutriția parenterală includ:

- status circulator instabil cu risc vital (stări de colaps și șoc)
- faze acute ale infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral
- afecțiune metabolică instabilă (de exemplu sindrom postagresiv sever, comă de origine necunoscută)
- aport inadecvat de oxigen la nivel celular
- tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic
- edem pulmonar acut
- insuficiență cardiacă decompensată

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Este necesară prudență în cazurile de creștere a osmolarității serice.

Înainte de inițierea perfuziei este necesară corectarea tulburărilor de echilibru hidroelectrolitic sau acido-bazic.

O viteză de perfuzare prea mare poate determina hipervolemie cu concentrații serice patologice ale electroliților, hiperhidratare și edem pulmonar.

Orice semn sau simptom de reacție anafilactică (precum febră, frisoane, erupție cutanată tranzitorie sau dispnee) impune întreruperea imediată a perfuziei.

În timpul administrării NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă trebuie monitorizată concentrația serică a trigliceridelor.

În funcție de starea metabolică a pacientului, ocazional poate să apară hipertrigliceridemia. Dacă în timpul administrării de lipide concentrația plasmatică a trigliceridelor depășește valoarea de 4,6 mmol/l (400 mg/dl), se recomandă reducerea vitezei de perfuzare. Perfuzia trebuie întreruptă în cazul în care concentrația plasmatică a trigliceridelor depășește valoarea de 11,4 mmol/l (1000 mg/dl), deoarece aceste concentrații au fost asociate cu pancreatită acută.

##### *Pacienți cu tulburări ale metabolismului lipidic*

NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă trebuie administrat cu prudență la pacienții cu tulburări ale metabolismului lipidic și valori crescute ale trigliceridelor serice, de exemplu insuficiență renală, diabet zaharat, pancreatită, disfuncție hepatică, hipotiroidie (cu hipertrigliceridemie), sepsis și sindrom metabolic. Dacă NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă este administrat pacienților cu astfel de afecțiuni, este necesară monitorizarea mai frecventă a trigliceridelor serice, pentru a asigura eliminarea trigliceridelor și concentrații stabile ale trigliceridelor sub 11,4 mmol/l (1000 mg/dl).

În hiperlipidemiile combinate și în sindromul metabolic, concentrațiile trigliceridelor reacționează la glucoză, lipide și supranutriție. Ajustați doza în mod corespunzător. Evaluați și monitorizați alte surse de lipide și glucoză, precum și medicamentele care interferează cu metabolismul acestora.

De asemenea, prezența hipertrigliceridemiei la 12 ore după administrarea lipidelor indică o tulburare a metabolismului lipidic.

Similar tuturor soluțiilor care conțin carbohidrați, administrarea NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă poate determina hiperglicemie. Trebuie monitorizate valorile glicemiei. În caz de hiperglicemie, trebuie redusă viteza de perfuzare sau trebuie administrată insulină. Dacă pacientului i se administrează intravenos concomitent alte soluții care conțin glucoză, trebuie să se ia în considerare cantitatea de glucoză administrată suplimentar.

Poate fi indicată întreruperea administrării emulsiei dacă în timpul administrării glicemia depășește valoarea de 14 mmol/l (250 mg/dl).

Realimentarea sau repleția la pacienții cu malnutriție sau depleție poate determina hipokaliemie, hipofosfatemie și hipomagneziemie. Este necesară suplimentarea adecvată a electroliților în funcție de abaterile de la valorile normale.

Sunt necesare verificări ale electroliților serici, echilibrului hidric, echilibrului acido-bazic și hemoleucogramei, coagulogramei, funcției hepatice și renale.

La nevoie, poate fi necesară substituția de electroliți, vitamine și oligoelemente. Deoarece NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă conține zinc, magneziu, calciu și fosfat, este necesară prudență atunci când este administrat concomitent cu soluții care conțin aceste substanțe.

NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă este un preparat cu compoziție complexă. Prin urmare, se recomandă insistent să nu se adauge alte soluții (atât timp cât compatibilitatea nu este dovedită – vezi pct. 6.2). Adăvițiile pot crește osmolaritatea globală a emulsiei, ceea ce trebuie luat în considerare la administrarea periferică, iar locul de administrare a injecției trebuie monitorizat.

NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă nu trebuie administrat concomitent cu sângele în aceeași linie de perfuzie, din cauza riscului de pseudoaglutinare.

Similar tuturor soluțiilor cu administrare intravenoasă, mai ales destinate nutriției parenterale, sunt necesare măsuri stricte de asepsie la perfuzarea NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă.

Perfuzarea în venele periferice poate provoca tromboflebită. Monitorizați zilnic locul de administrare a perfuziei pentru depistarea eventualelor semne de tromboflebită.

#### *Vârșnici*

În general, se administrează aceeași doză ca la adulți, însă este necesară prudență la pacienții care suferă de alte boli, precum insuficiență cardiacă sau renală, care pot fi asociate frecvent cu vârșta avansată.

#### *Pacienți cu diabet zaharat, disfuncție cardiacă sau renală*

Similar tuturor soluțiilor perfuzabile cu volum mare, NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă trebuie administrat cu prudență la pacienții cu disfuncție cardiacă sau renală.

Experiența privind utilizarea la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală este limitată.

Acest medicament conține 1150 mg sodiu per pungă de 1250 ml, echivalent cu 58% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Doza maximă zilnică din acest medicament pentru un adult cu greutatea de 70 kg este echivalentă cu 129% din doza maximă zilnică recomandată de OMS pentru sodiu.

NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă este considerat ca având un conținut crescut de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere în special la persoanele care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### **Influența asupra analizelor de laborator**

Prezența lipidelor poate influența anumite determinări de laborator (de exemplu bilirubina, lactat dehidrogenaza, saturația de oxigen) dacă se recoltează sânge înainte ca lipidele din circulația sanguină să fi fost eliminate suficient.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Unele medicamente, cum este insulina, pot afecta sistemul de lipaze al organismului. Cu toate acestea, acest tip de interacțiune pare a avea numai o importanță clinică limitată.

Heparina administrată în doze clinice determină o eliberare tranzitorie a lipoproteinlipazei în circulația sanguină. Aceasta poate determina o creștere inițială a lipolizei plasmatică, urmată de o scădere tranzitorie a clearance-ului trigliceridelor.

Uleiul de soia are un conținut natural de vitamina K<sub>1</sub>. Acesta poate influența efectul terapeutic al derivaților cumarinici, efect care trebuie monitorizat îndeaproape la pacienții tratați cu astfel de medicamente.

Soluțiile care conțin potasiu, cum este NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă, trebuie administrate cu prudență la pacienții tratați cu medicamente care cresc potasemia, de exemplu diuretice care economisesc potasiul (triamteren, amilorid, spironolactonă), inhibitori ai ECA (de exemplu captopril, enalapril), antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (de exemplu losartan, valsartan), ciclosporină și tacrolimus.

Corticosteroidii și ACTH sunt asociați cu retenție sodică și lichidiană.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nutriția parenterală poate deveni necesară în timpul sarcinii. NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă trebuie administrat la femei gravide numai după evaluarea atentă a situației.

##### Alăptarea

Componentele/metaboliții NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă se excretă în laptele uman, dar la doze terapeutice nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Cu toate acestea, alăptarea nu este recomandată mamelor cărora li se administrează nutriție parenterală.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind utilizarea NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

În condițiile unei utilizări corecte în ceea ce privește monitorizarea dozelor, respectarea restricțiilor de siguranță și a instrucțiunilor, pot totuși să apară reacții adverse. Următoarea listă include un număr de reacții sistemice care pot fi asociate cu utilizarea NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență, după cum urmează:

Foarte frecvente	( $\geq 1/10$ )
Frecvente	( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )
Mai puțin frecvente	( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )
Rare	( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )
Foarte rare	( $< 1/10000$ )
Cu frecvență necunoscută	(frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

#### ***Tulburări hematologice și limfatice***

Rare: Hipercoagulare

Cu frecvență necunoscută: Leucopenie, trombocitopenie

#### ***Tulburări ale sistemului imunitar***

Rare: Reacții alergice (de exemplu reacții anafilactice, erupții cutanate, edem laringian, oral și facial)

#### ***Tulburări metabolice și de nutriție***

Foarte rare:

Hiperlipidemie, hiperglicemie, acidoză metabolică

Frecvența acestor reacții adverse este dependentă de doză și poate fi mai mare în caz de supradozaj lipidic absolut sau relativ.

#### ***Tulburări ale sistemului nervos***

Rare: Cefalee, somnolență

#### ***Tulburări vasculare***

Rare: Hipertensiune sau hipotensiune arterială, eritem facial tranzitoriu

#### ***Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale***

Rare: Dispnee, cianoză

#### ***Tulburări gastro-intestinale***

Mai puțin frecvente: Greață, vărsături

#### ***Tulburări metabolice și de nutriție***

Mai puțin frecvente: Inapetență

#### ***Tulburări hepatobiliare***

Cu frecvență necunoscută: Colestază

#### ***Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat***

Rare: Eritem, transpirație

#### ***Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv***

Rare: Dorsalgie, dureri osoase, toracice și în regiunea lombară

#### ***Tulburări generale și la nivelul locului de administrare***

Frecvente: După câteva zile poate apărea iritația venei, flebită sau tromboflebită.

Rare: Pirexie, senzație de frig, frisoane

Foarte rare: Sindrom de supraîncărcare lipidică (pentru detalii vezi mai jos)



Dacă apar semne de iritație a peretelui venei, flebită sau tromboflebită, trebuie avută în vedere schimbarea locului de administrare a perfuziei.

În cazul apariției de reacții adverse, perfuzia trebuie oprită.

În cazul în care concentrația trigliceridelor depășește valoarea de 11,4 mmol/l (1000 mg/dl) în timpul perfuziei, perfuzia trebuie oprită. La concentrații care depășesc 4,6 mmol/l (400 mg/dl), perfuzia poate fi continuată cu o doză redusă (vezi pct. 4.4).

Dacă se repornește perfuzia, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, în special la început, iar concentrațiile serice ale trigliceridelor trebuie determinate la intervale scurte.

### **Informații privind anumite reacții adverse**

Greața, vărsăturile și inapetența sunt simptome asociate adesea cu afecțiuni pentru care este indicată nutriția parenterală și, în același timp, pot fi asociate cu nutriția parenterală.

#### Sindrom de supraîncărcare lipidică

Afectarea capacității de a elimina trigliceridele poate determina apariția „sindromului de supraîncărcare lipidică” care poate fi cauzat de supradozaj. Trebuie observate posibilele semne de supraîncărcare metabolică. Cauza poate fi genetică (metabolism individual diferit) sau metabolizarea grăsimilor poate fi afectată de boli curente sau anterioare. De asemenea, acest sindrom poate apărea în timpul hipertrigliceridemie severe, chiar la viteze de perfuzare recomandate și în asociere cu o modificare bruscă a stării clinice a pacientului, de exemplu disfuncție renală sau infecție. Sindromul de supraîncărcare lipidică se caracterizează prin hiperlipidemie, febră, infiltrare grasă, hepatomegalie cu sau fără icter, splenomegalie, anemie, leucopenie, trombocitopenie, tulburări de coagulare, hemoliză și reticulocitoză, valori anormale ale testelor funcționale hepatice și comă. Simptomele sunt, de regulă, reversibile dacă se întrerupe perfuzia cu emulsie lipidică.

Dacă apar semne de sindrom de supraîncărcare lipidică, perfuzia cu NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă trebuie întreruptă imediat.

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptome de supradozaj hidroelectrolitic*

Hiperhidratare, dezechilibru electrolitic și edem pulmonar.

### *Simptome de supradozaj cu aminoacizi*

Pierderi renale de aminoacizi asociate cu dezechilibru secundar al aminoacizilor, stare generală de rău, vărsături și frisoane.

#### *Simptome de supradozaj cu glucoză*

Hiperglicemie, glicozurie, deshidratare, hiperosmolalitate, comă hiperglicemică hiperosmolară.

#### *Simptome de supradozaj lipidic*

Vezi pct. 4.8.

#### *Tratament*

În caz de supradozaj este indicată oprirea imediată a perfuziei. Pot fi avute în vedere alte măsuri terapeutice, în funcție de simptomele particulare și severitatea acestora. În cazul reluării perfuziei după ameliorarea simptomelor, se recomandă creșterea treptată a vitezei de perfuzare și monitorizare frecventă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Soluții pentru nutriție parenterală, combinații  
codul ATC: B 05BA10

#### Mecanism de acțiune

Scopul nutriției parenterale este de a furniza toți nutrienții și energia necesare pentru creșterea și/sau regenerarea tisulară, precum și pentru menținerea tuturor funcțiilor organismului.

Aminoacizii au o importanță deosebită, deoarece unii dintre aceștia sunt componente esențiale pentru sinteza proteică. Administrarea simultană a surselor de energie (carbohidrați/lipide) este necesară în scopul conservării aminoacizilor pentru regenerare tisulară și anabolism și prevenirea utilizării acestora ca sursă de energie.

Glucoza este metabolizată în organism în mod ubicuitar. Unele țesuturi și organe, precum sistemul nervos central, măduva osoasă, eritrocitele și epiteliul tubular, își acoperă necesarul energetic exclusiv din glucoză. În plus, glucoza acționează ca substrat structural pentru diferite substanțe celulare.

Având în vedere densitatea lor energetică ridicată, lipidele reprezintă o formă eficientă de sursă de energie. Trigliceridele cu lanț lung furnizează organismului acizii grași esențiali pentru sinteza componentelor celulare. În aceste scopuri, emulsiile lipidice conțin trigliceride cu lanț mediu și lung (derivate din ulei de soia).

Trigliceridele cu lanț mediu sunt hidrolizate, eliminate din circulație și oxidate complet mai rapid decât trigliceridele cu lanț lung. Acestea sunt un substrat energetic preferat, mai ales atunci când există o tulburare a degradării și/sau utilizării trigliceridelor cu lanț lung, de exemplu atunci când există un deficit de lipoproteinlipază și/sau deficit de cofactori ai lipoproteinlipazei.

Acizii grași nesaturați derivați din fracția trigliceridelor cu lanț lung servesc în principal la profilaxia și tratamentul deficitului de acizi grași esențiali.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă se administrează prin perfuzie intravenoasă. Prin urmare, toate substraturile sunt disponibile pentru metabolizare imediată.

### Distribuție

Doza, viteza de perfuzare, statusul metabolic și factorii individuali ai pacientului (nivelul repausului alimentar) au o importanță decisivă pentru atingerea concentrațiilor maxime de trigliceride. Atunci când este utilizat conform instrucțiunilor în ceea ce privește recomandările de dozaj, concentrațiile trigliceridelor nu depășesc, în general, 4,6 mmol/l (400 mg/dl).

Acizii grași cu lanț mediu au o afinitate scăzută pentru albumină. În experimentele la animale în care s-au administrat emulsii pure de trigliceride cu lanț mediu, s-a demonstrat că acizii grași cu lanț mediu pot traversa bariera hematoencefalică, în caz de supradozaj. Nu au fost observate reacții adverse la utilizarea unei emulsii conținând un amestec de trigliceride cu lanț mediu și trigliceride cu lanț lung, deoarece trigliceridele cu lanț lung au un efect inhibitor asupra hidrolizei trigliceridelor cu lanț mediu. De aceea, pot fi excluse efectele toxice asupra creierului după administrarea NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă.

Aminoacizii sunt încorporați într-o varietate de proteine în diferite organe ale corpului. În plus, fiecare aminoacid este menținut ca aminoacid liber în sânge și intracelular.

Deoarece glucoza este solubilă în apă, aceasta este distribuită împreună cu sângele în întregul organism. Mai întâi, soluția de glucoză este distribuită în spațiul intravascular, apoi este preluată în spațiul intracelular.

Nu sunt disponibile date privind traversarea barierei placentare de către componente.

### Metabolizare

Aminoacizii care nu intră în sinteza proteică sunt metabolizați după cum urmează. Gruparea amino este separată de scheletul de carbon prin transaminare. Lanțul de carbon este fie oxidat direct în CO<sub>2</sub>, fie utilizat ca substrat pentru gluconeogeneză la nivel hepatic. De asemenea, gruparea amino este metabolizată la nivel hepatic în uree.

Glucoza este metabolizată în CO<sub>2</sub> și H<sub>2</sub>O pe căile metabolice cunoscute. O parte din glucoză este utilizată la sinteza lipidelor.

După perfuzare, trigliceridele sunt hidrolizate în glicerol și acizi grași. Ambele sunt incluse în căile fiziologice de producere a energiei, sinteză a moleculelor biologice active, gluconeogeneză și resinteză a lipidelor.

### Eliminare

Doar o cantitate mică de aminoacizi este eliminată în urină în formă nemodificată.

Excesul de glucoză este eliminat în urină doar dacă se atinge pragul renal de glucoză.

Atât trigliceridele din ulei de soia, cât și trigliceridele cu lanț mediu sunt metabolizate complet în CO<sub>2</sub> și H<sub>2</sub>O. Cantități mici de lipide se pierd doar în timpul descumării celulelor din piele și a altor membrane epiteliale. Virtual, eliminarea renală nu are loc.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii non-clinice cu NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă.

Nu se anticipează efecte toxice ale amestecului de nutrienți administrat ca terapie de substituție la dozele recomandate.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Fitoestrogenii, cum este  $\beta$ -sitosterolul, pot fi găsiți în diferite uleiuri vegetale, mai ales în uleiul de soia. A fost observată afectarea fertilității la șobolan și iepure după administrarea subcutanată și intravaginală de  $\beta$ -sitosterol. Ținând cont de nivelul actual al informațiilor cunoscute, efectele observate la animale nu par a avea relevanță pentru utilizarea clinică.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat (pentru ajustarea pH-ului)  
Glicerol  
Fosfolipide din ou pentru preparate injectabile  
Oleat de sodiu  
Amestec racemic de alfa-tocoferol  
Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă nu trebuie amestecat cu alte medicamente pentru care compatibilitatea nu a fost documentată. Vezi pct. 6.6.

NuTRIflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă nu trebuie administrat concomitent cu sângele, vezi pct. 4.4.

### 6.3 Perioada de valabilitate

*Nedeschis*  
2 ani

*După îndepărtarea foliei de protecție și după amestecarea conținutului pungii*  
Stabilitatea chimică și fizico-chimică în condiții de utilizare a amestecului de aminoacizi, glucoză și grăsimi a fost demonstrată timp de 7 zile la 2-8°C și pentru încă 2 zile la 25°C.

*După adăugarea aditivilor compatibili*  
Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după adăugarea aditivilor. Dacă nu este utilizat imediat după adăugarea aditivilor, perioadele și condițiile de păstrare în uz, înainte de utilizare, reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

*După prima deschidere (înțeparea portului de perfuzare)*  
Emulsia trebuie utilizată imediat după deschiderea recipientului.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela. Dacă se congeală accidental, punga trebuie aruncată.

A se ține punga în folia de protecție pentru a fi protejată de lumină.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

NuTRiflex Lipid peri novo emulsie perfuzabilă este disponibil în pungi flexibile cu compartimente multiple din folie stratificată. Stratul interior, în contact cu soluția, este din polipropilenă. Portul cu bază dublă este din polipropilenă și stiren-etilen-butilen-stiren. Pungile cu compartimente multiple conțin:

- 1250 ml (500 ml soluție de aminoacizi + 250 ml emulsie lipidică + 500 ml soluție de glucoză)
- 1875 ml (750 ml soluție de aminoacizi + 375 ml emulsie lipidică + 750 ml soluție de glucoză)
- 2500 ml (1000 ml soluție de aminoacizi + 500 ml emulsie lipidică + 1000 ml soluție de glucoză)

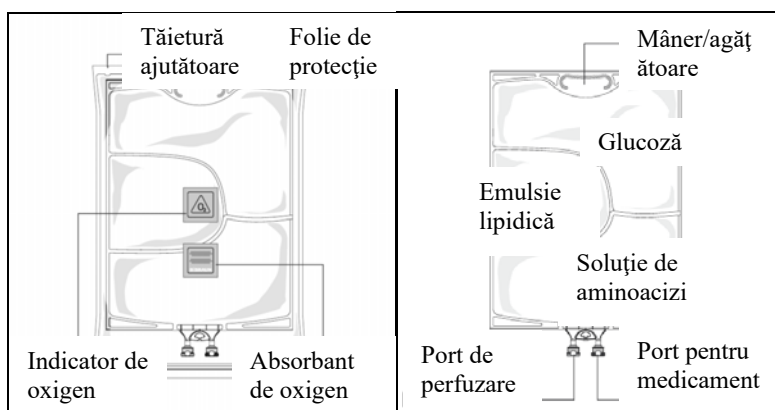


Figura A

Figura B

Figura A: Punga cu compartimente multiple este ambalată într-o folie de protecție. Între pungă și folia de protecție se află un absorbant de oxigen și un indicator de oxigen; plicul cu absorbant de oxigen este din material inert și conține hidroxid de fier.

Figura B: Compartimentul superior conține soluție de glucoză, compartimentul din mijloc conține emulsie lipidică și compartimentul inferior conține soluție de aminoacizi.

Compartimentul superior și compartimentul din mijloc pot fi conectate cu compartimentul inferior prin deschiderea sigiliilor intermediare (sigilii de tip bandă).

Designul pungii permite amestecarea aminoacizilor, glucozei, lipidelor și electroliților într-un singur compartiment. Deschiderea sigiliilor de tip bandă determină amestecarea în condiții sterile, astfel încât să se formeze o emulsie.

Recipientele de diferite mărimi sunt furnizate în cutii conținând cinci pungi.

Mărimi de ambalaj: 5 x 1250 ml, 5 x 1875 ml și 5 x 2500 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Înainte de utilizare, medicamentele pentru nutriție parenterală trebuie inspectate vizual pentru depistarea eventualelor deteriorări, modificări de culoare și instabilitate a emulsiei.

A nu se utiliza pungi deteriorate. Folia de protecție, punga primară și sigiliile de tip bandă dintre compartimente trebuie să fie intacte. A se utiliza numai dacă soluțiile de aminoacizi și glucoză sunt limpezi și incolore până la galben-pai și dacă emulsia lipidică este omogenă cu aspect alb-lăptos. A nu se utiliza dacă soluțiile conțin particule.

După amestecarea celor trei compartimente, a nu se utiliza dacă emulsia prezintă modificări de culoare sau semne ale fazei separării fazelor (picături uleioase, strat uleios). A se opri imediat perfuzia în cazul apariției unor modificări de culoare ale emulsiei sau a unor semne ale separării fazelor.

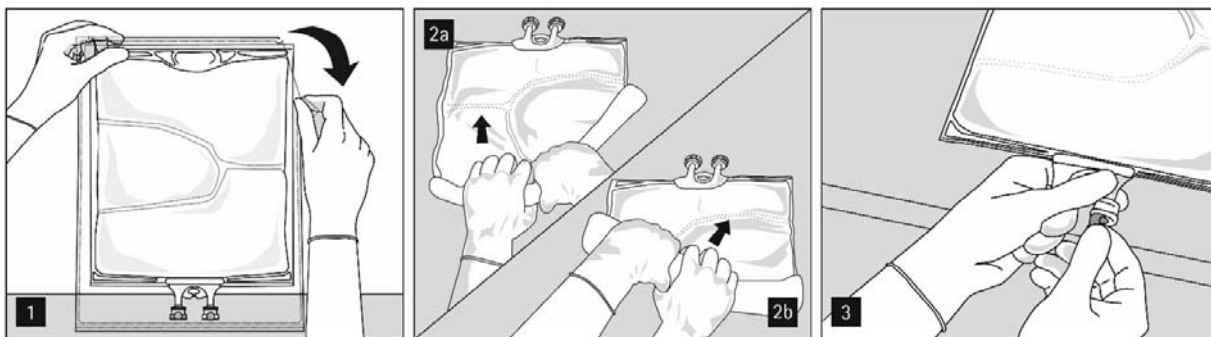
Înainte de deschiderea foliei de protecție, verificați culoarea indicatorului de oxigen (vezi Figura A). A nu se utiliza dacă indicatorul de oxigen devine roz. A se utiliza numai dacă indicatorul de oxigen este galben.

#### Pregătirea emulsiei amestec

Trebuie respectate cu strictețe principiile de manipulare în condiții aseptice.

Pentru a deschide: rupeți folia de protecție pornind de la tăietura ajutătoare (Fig. 1). Scoateți punga din folia de protecție. Aruncați folia de protecție, indicatorul de oxigen și absorbantul de oxigen.

Inspectați vizual punga primară pentru depistarea eventualelor scurgeri. Pungile care prezintă scurgeri trebuie aruncate, deoarece nu poate fi garantată sterilitatea.

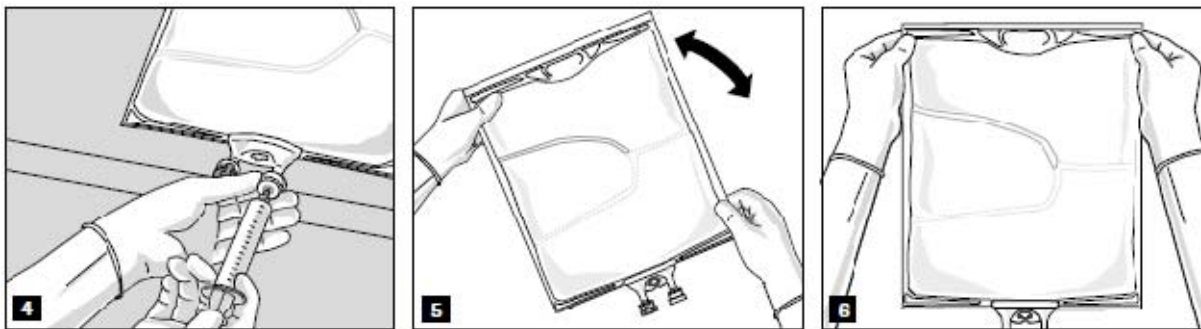


Pentru a deschide și amesteca compartimentele secvențial, rulați punga cu ambele mâini, începând prin a deschide sigiliul de tip bandă care separă compartimentul superior (glucoză) și compartimentul inferior (aminoacizi) (Fig. 2a). Apoi continuați să aplicați presiune, astfel încât sigiliul de tip bandă care separă compartimentul din mijloc (lipide) și compartimentul inferior să se desfacă (Fig. 2b).

#### Adăugarea de aditivi

După îndepărtarea sigiliului de aluminiu (Fig. 3) se pot adăuga aditivi compatibili prin portul pentru medicamente (Fig. 4).

Datele privind compatibilitatea pentru diferiți aditivi (de exemplu electroliți, oligoelemente, vitamine) și perioada de valabilitate aferentă acestor aditivi pot fi furnizate de fabricant la cerere.



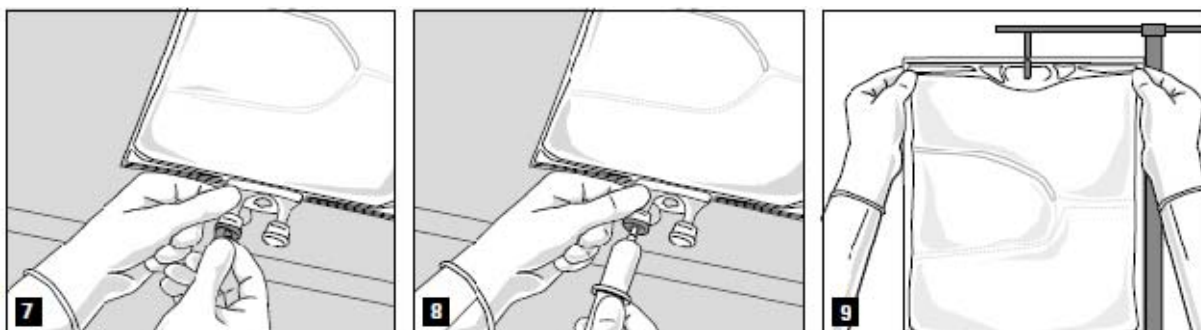
Amestecați bine conținutul pungii (Fig. 5) și inspectați vizual amestecul (Fig. 6). Nu trebuie să existe semne ale fazei de separare a emulsiei.

Amestecul este o emulsie omogenă de tip ulei în apă, de culoare alb lăptos.

#### Pregătirea pentru perfuzare

Înainte de perfuzare, emulsia trebuie adusă întotdeauna la temperatura camerei.

Îndepărtați folia de aluminiu (Fig. 7) de pe portul de perfuzare și atașați trusa de perfuzare (Fig. 8). Utilizați o trusă de perfuzare fără aerisire sau închideți supapa de aerisire dacă utilizați o trusă cu aerisire. Agățați punga de stativul pentru perfuzie (Fig. 9) și administrați perfuzia utilizând tehnica standard.



Pentru o singură utilizare. Recipientul și resturile neutilizate trebuie aruncate după utilizare.

A nu se reconecta recipiente utilizate parțial.

Dacă se utilizează filtre, acestea trebuie să fie permeabile la lipide (dimensiune pori  $\geq 1,2 \mu\text{m}$ ).

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14086/2021/01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: August 2016  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2021