

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ  
НА ЛЕКОТ**

**KABIVEN**

емулзија за инфузија

**1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД**

KABIVEN емулзија за инфузија

**2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

**KABIVEN®** емулзија за инфузија, се состои од 3 коморен систем на кеси со посебни раствори.

|                                               |                |
|-----------------------------------------------|----------------|
|                                               | <b>1026 ml</b> |
| Глукоза (Глукоза 19%)                         | 526 ml         |
| Амино киселини и електролити (Vamin 18 Novum) | 300 ml         |
| Масна емулзија (Intralipid 20%)               | 200 ml         |

Горенаведеното одговара на следниот вкупен состав:

**Активни супстанции:**

|                                     |               |
|-------------------------------------|---------------|
|                                     | <b>1026ml</b> |
| Прочистено масло од соја            | 40 g          |
| Глукоза монохидрат која одговара на | 110 g         |
| Глукоза (анхидридрирана)            | 100 g         |
| Аланин                              | 4.8 g         |
| Аргинин                             | 3.4 g         |
| Аспартанска киселина                | 1.0 g         |
| Глутаминска киселина                | 1.7 g         |
| Глицин                              | 2.4 g         |
| Хистидин                            | 2.0 g         |
| Изолеуцин                           | 1.7 g         |
| Леуцин                              | 2.4 g         |
| Лизин хидрохлорид                   | 3.4 g         |
| одговара на Лизин                   | 2.7 g         |
| Метионин                            | 1.7 g         |
| Фенилаланин                         | 2.4 g         |
| Пролин                              | 2.0 g         |
| Серин                               | 1.4 g         |
| Треонин                             | 1.7 g         |
| Триптофан                           | 0.57 g        |
| Тирозин                             | 0.07g         |
| Валин                               | 2.2g          |

**Активни компоненти**

|                                    |                |
|------------------------------------|----------------|
|                                    | <b>1026 ml</b> |
| Калциум хлорид 2H <sub>2</sub> O   | 0.29 g         |
| одговара на калциум хлорид         | 0.22 g         |
| Натриум глицерофосфат (анхидриран) | 1.5 g          |



*[Handwritten signature]*

|                                                |        |
|------------------------------------------------|--------|
| Магнезиум сулфат 7H <sub>2</sub> O одговара на | 0.99 g |
| Магнезиум сулфат                               | 0.48 g |
| Калиум хлорид                                  | 1.8 g  |
| Натриум ацетат 3H <sub>2</sub> O одговара на   | 2.5 g  |
| Натриум ацетат                                 | 1.5 g  |

Одговара на: **1026ml**

|                       |                        |
|-----------------------|------------------------|
| • Амино киселини      | 34g                    |
| • Азот                | 5.4g                   |
| • Масти               | 40 g                   |
| • Јаглехидрати        |                        |
| - Глукоза (декстроза) | 100 g                  |
| • Енергетска вредност |                        |
| - Вкупна              | 900 kcal               |
| - Без протеини        | 800 kcal               |
| • Електролити         |                        |
| - Натриум             | 32 mmol                |
| - Калиум              | 24 mmol                |
| - Магнезиум           | 4 mmol                 |
| - Калциум             | 2 mmol                 |
| - Фосфати             | 10 mmol                |
| - Сулфати             | 4 mmol                 |
| - Хлориди             | 46 mmol                |
| - Ацетат              | 39 mmol                |
| • Осмолалност         | приближно 1230 mosm/kg |
|                       | вода                   |
| • Осмоларност         | приближно 1060 mosm/l  |
| • pH                  | приближно 5.6          |

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Емулзија за инфузија.

KABIVEN® е достапен во единствен трикоморен систем со адсорбер на кислород помеѓу внатрешната ќеса и прекривката. Внатрешната ќеса е одвоена во три комори (ќеси) кои содржат раствори на глукоза, аминокиселини и масна емулзија, соодветно. Глукозата и аминокиселините се бистри раствори, додека масната емулзија е бела.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

KABIVEN® се употребува кај возрасни пациенти и деца постари од 2 години на кои им е потребна парентерална исхрана во состојби кога оралната или ентралната исхрана не е возможна, не е доволна или е контраиндицирана.



## 4.2 Дозирање и начин на употреба

Способноста за елиминација на мастите и метаболизирање на глукозата треба да бидат водич во дозирањето и брзината на инфузијата. Видете дел 4.4 "Посебни предупредувања и мерки за претпазливост".

### Дозирање

Дозирањето е индивидуално и изборот на големината на кесата се прави во согласност со состојбата на пациентот, неговата телесна тежина и нутритивните потреби.

### Возрасни

Потребите за азот за одржување на телесната протеинска маса зависат од состојбата на пациентот (нутритивниот статус и степенот на катаболниот стрес). Потребите се движат од 0.10 - 0.15 g азот на килограм телесна тежина на ден кај нормален нутритивен статус или кај состојби со благ метаболен стрес. Кај пациенти со умерен до силен метаболен стрес со или без малнутриција, потребите се движат во ранг од 0.15 - 0.30 g азот на килограм телесна тежина на ден (1.0-2.0 g аминокиселини/kg/t.t./ден). Општо прифатените потреби се 2.0-6.0 g глукоза и 1.0-2.0 g масти.

Дозажниот ранг од 0.10-0.20 g азот/kg/t.t./ден (0.7-1.3 g аминокиселини/kg/t.t./ден) ги покрива потребите кај најголем број на пациенти. Ова одговара на 19 ml - 38 ml KABIVEN® /kg/t.t./ден. За пациент тежок 70 kg ова е еквивалентно на 1330 ml - 2660 ml KABIVEN® / ден.

Вкупните енергетски потреби зависат од клиничката состојба на пациентот и најчесто се во ранг од 25 - 35 kcal/kg/t.t./ ден. Кај гојазни пациенти оваа доза треба да се базира врз предвидената идеална тежина.

KABIVEN® се произведува во четири големини наменети за пациенти со високи, средно покачени базални или ниски нутритивни потреби. За да се обезбеди тотална парентерална нутриција дополнително е потребно да се даваат и витамини и олигоелементи.

### Деца

Дозата се одредува врз база на способноста да се метаболизираат индивидуалните нутриенси.

Вообичаено, инфузијата кај мали деца (2-10 години) треба да почне со ниски дози 12.5-25 ml/kg/t.t./ден (одговара на 0.49-0.98 g маст/kg/t.t./ден, 0.41-0.83 g аминокиселини/kg/ t.t./ден и 1.2 - 2.4 g глукоза/kg/ден) и се покачува за 10-15 ml/kg/ден до максимум 40 ml/kg/ден.

Кај деца над 10 годишна возраст се применуваат дози како за возрасни.

Употребата на KABIVEN® не се препорачува кај деца под 2 години кај кои аминокиселината цистеин се смета дека е неопходна.

### Брзина на инфузија

Максимална брзина на инфузија за глукоза изнесува 0.25 g/kg/h.

Дозата на аминокиселини не треба да премине 0.1 g/kg/h.

Дозата на масти не треба да биде повеќе од 0.15 g/kg/h.



Брзината на инфузија не треба да е поголема од 2.6 ml/kg/h (одговара на 0.25 g глюкоза, 0.09 g аминокиселини и 0.1 g масти/kg/t.t./ден). Препорачаното времетраење на инфузијата е 12-24 часа.

#### *Максимална дневна доза*

40 ml/kg/t.t./ден. Оваа дневна доза за пациент од 64 kg обезбедува 1.3 g аминокиселини/kg/ден (0.21 g N/kg/ден), 31 kcal/kg/ден непротеинска енергија (3.9 g глюкоза/kg/ден и 1.6 g масти/kg/ден).

Максималната дневна доза варира во зависност од клиничката слика на пациентот и може да се менува од ден на ден.

#### *Начин и времетраење на администрацијата*

Се применува преку интравенска инфузија во централна вена. Инфузијата може да продолжи онолку колку е потребно за пациентот.

### **4.3 Контраиндикации**

- Позната пречувствителност на јајца или протеини од соја или кикиритки или на било која активна или помошна супстанција.
- Тешка хиперлипидемија
- Тешка црнодробна инсуфициенција
- Тешки нарушувања во коагулацијата
- Вродени грешки во метаболизмот на аминокиселини
- Тешка бубрежна инсуфициенција без хемофилтрација или дијализа
- Акутен шок
- Хипергликемија која налага примена на повеќе од 6 единици инсулин на час
- Патолошки покачени серумски нивоа на било кој од вклучените електролити.
- Општите контраиндикации за инфузиона терапија: акутен белодробен едем, хиперхидрација, декомпензирана срцева инсуфициенција и хипотонична дехидрација
- Хемофагоцитотичен синдром
- Нестабилна состојба (пр. тешка пост-трауматска состојба, некомпензиран дијабетес, акутен инфаркт на миокард, метаболна ацидоза, тешка сепса и хиперосмоларен едем).
- Доенчиња и деца под 2 годишна возраст

### **4.3 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања**

Способноста за елиминација на масти треба да се мониторира. Препорачливо е тоа да се прави со одредување на серумските триглицериди по период без масти од 5-6 часа.

Серумските концентрации на триглицеридите не треба да се поголеми од 3 mmol/l додека трае инфузијата.

Големината на кесата особено волуменот и квантитативниот состав треба внимателно да се избере. Овие волумени треба да се подесат според степенот на хидратацијата и нутритивниот статус на детето. Една реконституирана кеса е за една употреба.

Нарушувањата на електролитниот баланс и балансот на течностите (пр. премногу покачени или ниски серумски нивоа на електролитите) треба да се поправат пред почетокот на инфузијата.

Посебна претпазливост е потребна при почнувањето на секоја интравенска инфузија. При појава на невообичаени знаци, инфузијата се прекинува. Со оглед на зголемениот ризик од



инфекција при примена на централен венски катетер потребно е почитување на принципите на асепса за да се избегне контаминација за време на инсерцијата на катетерот.

KABIVEN® се дава со претпазливост при нарушен метаболизам на масти: бубрежна инсуфициенција, декомпензиран дијабет, панкреатитис, нарушена црнодробна функција, хипотиреоидизам (со хипертриглицеридемија) и сепса. Доколку сепак се даде при овие состојби, задолжително е мониторирање на серумските триглицериди.

Серумската глукоза, електролитите и балансот на течности, ацидо-базниот статус и хепаталните ензимски тестови (алк. фосфатаза, AST, ALT) е потребно да се мониторираат.

При долготрајно давање на масти потребно е мониторирање на крвната слика и коагулацијата.

Доколку пациентот има бубрежна инсуфициенција, нивото на фосфати и калиум треба внимателно да се контролираат за да се превенира хиперфосфатемија и хиперкалемија.

Количеството на индивидуалните електролити кои се додаваат, зависи од општата состојба на пациентот и од честото мониторирање на нивните серумски вредности.

Емулзијата не содржи витамини и елементи во траги. Додавањето на витамини и олигоелементи е секогаш потребно.

Парентералната нутриција се изведува со претпазливост при метаболна ацидоза, лактатна ацидоза, недоволна клеточна оксигенација и покачена серумска осмоларност.

KABIVEN® се дава со претпазливост кај пациенти со тенденција за ретенција на електролити.

При појава на било каков знак или симптом на анафилактична реакција (треска, осип или диспнеа) инфузијата веднаш се прекинува.

Содржината на масти во KABIVEN® може да интерферира со некои лабораториски мерења (билирубин, лактатна дехидрогеназа, сатурација со кислород, хемоглобин) доколку се зема примерок на крв пред маста да е исчистена од крвотокот што се случува во интервал без масти од 5-6 часа кај повеќето пациенти.

Овој медицински производ содржи масло од соја и фосфолипиди од јајце кои ретко може да предизвикаат алергиски реакции. Регистрирана е вкрстена алергиска реакција помеѓу соја и кикирики.

Интравенската инфузија на аминокиселини е придружена со покачена уринарна екскреција на елементи во траги како што се бакар, и особено цинк. Ова треба да се има во предвид при дозирањето на овие елементи, особено при долготрајна инфузија.

Кај пациенти со малнутриција, почнувањето со парентерална нутриција може да преципитира појава на белодробен едем и конгестивна срцева слабост како и намалување на серумските концентрации на калиум, фосфор, магнезиум и хидросолубилните витамини. Овие промени може да се јават во тек на 24 до 48 часа поради што е потребно внимателно иницирање на нутрицијата и мониторирање на течноста, електролитите, минералите и витамините.



KABIVEN® не треба да се дава истовремено со крв во иста инфузија поради ризик од псеудоаглутинација.

Кај пациенти со хипергликемија, можна е потреба од администрацијата на егзоген инсулин.

#### 4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Некои лекови (пр. инсулин) можат да интерферираат со липазниот систем во организмот. Овој тип на интеракција има само ограничена клиничка значење.

Хепаринот даден во клинички дози предизвикува минливо ослободување на липопротеинската липаза во циркулацијата, резултирајќи со намалување на клиренсот на триглицеридите.

Маслото од соја содржи витамин K<sub>1</sub>. Ова да интерферира со терапевтскиот ефект на кумаринските деривати кои треба внимателно да се мониторираат кај пациенти кои се третираат со овие лекови.

Нема клинички податоци кои би сугерирале на дефинитивна клиничка релевантност на горе наведените интеракции.

#### 4.6. Бременост и доење

Не се спроведени специфични студии за оценка на безбедноста од употребата на KABIVEN® во тек на бременоста и периодот на доење. Пред почетокот со парентералната нутриција кај бремени жени и жени кои дојат, потребно е да се процени односот ризик/корист од употребата на лекот.

#### 4.7. Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не е применливо.

#### 4.8. Несакани дејства

|                                                     | Чести<br>>1/100, <1/10 | Помалку чести<br>>1/1000, <1/100 | Многу ретки<br><1/10000                                                    |
|-----------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Нарушувања на крета и лимфот систем                 |                        |                                  | Хемолиза, ретикулоцитоза                                                   |
| Нарушувања на имунолошкиот систем                   |                        |                                  | Хиперсензитивни реакции (пр. анафилактички реакции, кожен раш, уртикарија) |
| Нарушувања на нервниот систем                       |                        | Главоболка                       |                                                                            |
| Васкуларни нарушувања                               |                        |                                  | Хипотензија, хипертензија                                                  |
| Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања |                        |                                  | Тахипнеја                                                                  |



|                                                          |                               |                                               |           |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|-----------|
| Гастроинтестинални нарушувања                            |                               | Стомачна болка, мачнина, повраќање            |           |
| Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката           |                               |                                               | Приапизам |
| Општи нарушувања и состојби на местото на администрација | Зголемена телесна температура | Треска, замор                                 |           |
| Испитувања                                               |                               | Зголемено плазматско ниво на хепатални ензими |           |

Како и со другите хипертони раствори за инфузија, може да се јави тромбофлебитис во периферните вени кои се користат.

*Синдром на преоптоварување со масти.*

Овој синдром е последица на нарушениот капацитет за елиминација на Intralipid (масната составна компонента на Kabiven) најчесто при предозирање, но и при препорачани брзини на инфузија доколку е променета состојбата на пациентот, како што е при бубрежна инсуфициенција или при инфекција.

Синдромот на преоптоварување со масти се карактеризира со хиперлипемија, треска, инфилтрација на масти, хепатомегалија, спленомегалија, анемија, леукопенија, тромбоцитопенија, нарушување во крвната циркулација и кома. Сите симптоми обично се реверзибилни во колку се прекине со инфузијата.

#### **Пријавување на суспектните несакани дејства**

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9. Предозирање**

*Видете дел 4.8 : синдром на преоптоварување со масти.*

Мачнина, повраќање и потење се регистрирани при инфузии на аминокиселини кои ги преминуваат препорачаните максимални количини.

При појава на симптоми на предозирање, инфузијата треба да се успори или да се прекине.

Дополнително, предозирањето може да предизвика преоптоварување со течности, дисбаланс на електролити, хипергликемија и хиперосмоларност.

Во исклучително ретки тешки случаи е потребна примена на хемодијализа, хемофилтрација или хемодијафилтрација.

#### **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**



## 5.1. Фармакодинамија

### Фармакотерапевтска група:

Раствор за парентерална нутриција

АТС Код: B05BA10

### МАСНА ЕМУЛЗИЈА

Intralipid претставува масна емулзија, составен дел на KABIVEN®, која обезбедува есенцијални и неесенцијални масни киселини со долг ланец, потребни за енергетскиот метаболизам и одржување на структурниот интегритет на клеточните мембрани.

Intralipid во препорачани дози не предизвикува хемодинамски промени. Не се забележани значајни промени во белодробните функции при правилно администрирање на емулзијата. Забележани се само преодни покачувања на хепаталните ензими кои исчезнуваат по прекинот на инфузијата. Слични промени се забележани при парентерална исхрана без масни емулзии.

### АМИНОКИСЕЛИНИ И ЕЛЕКТРОЛИТИ

Аминокиселините, конституенти на протеините во храната, се употребуваат за ткивна протеинска синтеза и секој вишок се канализира преку бројни метаболни патишта.

Во студии е забележан термоген ефект на инфузиите со аминокиселини.

### ГЛУКОЗА

Глукозата нема фармакодинамски ефекти освен во придонесувањето за одржување или подобрување на нутритивниот статус.

## 5.2 Фармакокинетски карактеристики

### МАСНА ЕМУЛЗИЈА

Intralipid ги има истите биолошки карактеристики кои се припишуваат на ендогените хиломикрони. За разлика од хиломикроните, Intralipid не содржи естри од холестерол или аполипопротеини додека фосфолипидната компонента е значајно повисока.

Intralipid се елиминира од циркулацијата на начин сличен на ендогените хиломикрони. Егзогените масни честички примарно се хидролизираат во циркулацијата и се превземаат од LDL рецепторите периферно и во хепарот. Брзината на елиминација зависи од составот на масните честички, нутритивниот статус, болеста и брзината на инфузија. Кај здрави доброволци, максималниот клиренс на Intralipid изнесува  $3.8 \pm 1.5$  g триглицериди на kg телесна тежина за 24 часа.

Елиминацијата и брзината на оксидација зависат од клиничката состојба на пациентот, елиминацијата е побрза и искористувањето е зголемено кај постоперативни пациенти и траума, додека кај пациенти со бубрежно заболување и хипертриглицеридемија помалку се искористуваат егзогените масни емулзии.

### АМИНОКИСЕЛИНИ И ЕЛЕКТРОЛИТИ

Главните фармакокинетски карактеристики на инфундираните аминокиселини и електролити битно не се разликуваат од оние во храната. Меѓутоа, аминокиселините од



протеините од храната прво влегуваат во порталната циркулација па во системската, додека кај инфузиите директно навлегуваат во системската циркулација.

#### ГЛУКОЗА

Фармакокинетските особини на инфундираната глюкоза се есенцијално исти како оние од гликозата добиена во организмот преку храна.

#### 5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Токсиколошки студии со KABIVEN® не се изведени. Меѓутоа, претклиничките студии со Intralipid како и со аминокиселински и глюкозни инфузии раствори со различен состав укажуваат на добра подносливост.

### 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

#### 6.1 Листа на ескципиенси

Пречистени фосфолипиди од јајце,  
Глицерол,  
Натриум хидроксид,  
Глацијална оцетна киселина,  
Вода за инјекции.

#### 6.2. Инкомпатибилности

Емулзијата може да се меша само со оние медицински продукти кои имаат документирана компатибилност со неа. Видете дел 6.6 - Инструкции за употреба / ракување.

#### 6.3 Рок на употреба

Две (2) години од датумот на производство.

##### *Рок на употреба после мешање*

По првото отворање на контејнерот и мешањето на трите комори на емулзијата, хемиската и физичката стабилност се докажани до 24 часа на температура од 25°C.

#### 6.4. Начин на чување

Да не се чува над 25°C. Да се чува во оригиналното пакување. Да не се замрзнува.  
**ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА ПОДАЛЕКУ ОД ДОФАТ НА ДЕЦА!**

#### ПО МЕШАЊЕ СО ДРУГИ СУПСТАНЦИИ

По првото отворање на контејнерот и мешањето на трите раствори може да се додаваат лекови преку влезната цевка.

Од микробиолошка гледна точка, производот треба веднаш да се употреби по додавањето. Ако не се употреби веднаш, условите и времето на чување пред употребата се одговорност на корисникот и не треба да бидат подолги од 24 часа, на температура од 2-8°C. Во случај да неможе да се избегне чувањето на производот по мешањето, доколку истото е направено во строго асептични услови, емулзијата може да се чува до 6 дена на 2-8°C пред употребата. По вадењето од фрижидер, емулзијата со други супстанции треба да се инфундира во тек на 24 часа.

#### 6.5. Пакување (природа и содржина на пакувањето)

Пакувањето се состои од повеќе-коморна внатрешна кеса и обвивка



Внатрешната ќеса е одвоена во три комори (ќеси) со одлепувачки затварачи. Адсорбер на кислород е вметнат помеѓу внатрешната ќеса и прекривката.

Внатрешната ќеса е направена од повеќеслоен полимерен филм, Biofine.

Biofine филмот на внатрешноста од ќесата се состои од poly (propylene-co-ethylene), синтетска гума poly[styrene-block-(butylene-co-ethylene)] (SEBS) и синтетска гума poly(styrene-block-isoprene) (SIS). Инфузиониот и адитивниот порт се направени од полипропилен и синтетска гума poly[styrene-block-(butylene-co-ethylene)] (SEBS) опремени со синтетски полисопрен (без-латекс) стопер. Слепиот порт, кој се користи само во текот на производството е направен од полипропилен опремен со синтетски polyisoprene (без латекс) стопер.

#### **Пакување:**

PE ќесе x 1026ml (разделена на 3 поединечни ќеси)

### **6.6 Инструкции за употреба, ракување и диспозиција**

Да не се употребува при оштетувања на пакувањето. Содржината на трите одвоени комори да се промеша пред употреба, а пред инфузијата ќесата неколку пати да се протресе.

Препаратот може да се употребува само доколку растворите на глукоза и аминокиселини се бистри и безбојни или бледо жолтеникави, а масната емулзија е бела и хомогена.

#### **КОМПАТИБИЛНОСТ**

##### Адитиви

Емулзијата може да се меша само со оние медицински продукти кои имаат документирана компатибилност со неа.

Додавање на адитиви се врши само во асептични услови.

По употребата, остатокот од инфузијата треба да се фрли.

### **7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

РИФАМ доо, ул. „Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар, Р. Македонија

### **8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

15-547/14 од 15.07.2014

### **9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО**

15-4053/08 од 31.03.2009

### **10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Септември 2020

