

1. TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜNÜN ADI

OLICLINOMEL N4-550 E, I.V. elektrolitli amino asit, kalsiyumlu glukoz solüsyonu ve lipid emülsiyondan oluşan üç bölümlü çok katlı plastik torba.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF TERKİBİ

OLICLINOMEL N4-550 E, üç bölümlü plastik torbalarda ambalajlanmıştır. Bir bölüm lipid emülsiyon, bir bölüm elektrolitli aminoasit ve diğer bir bölüm kalsiyumlu glukoz solüsyonu içerir. Her bölüm bir bölme ile ayrılmıştır. Uygulama öncesi torbalar sıkıştırılarak veya yuvarlanarak bölümler arasındaki bölme parçalanmalıdır.

Enjektabl aminoasit solüsyonu protein sentezi için gerekli olan 15 aminoasit (8 esansiyel aminoasit) içerir. Aminoasit profili aşağıdaki gibidir:

1000, 1500, 2000 ve 2500 ml' lik formatları bulunmaktadır:

1000 ml (200 ml lipid emülsiyon / 400 ml amino asit solüsyonu / 400 ml glukoz solüsyonu)

1500 ml (300 ml lipid emülsiyon / 600 ml amino asit solüsyonu / 600 ml glukoz solüsyonu)

2000 ml (400 ml lipid emülsiyon / 800 ml amino asit solüsyonu / 800 ml glukoz solüsyonu)

2500 ml (500 ml lipid emülsiyon /1000 ml amino asit solüsyonu /1000 ml glukoz solüsyonu)

Her üç bölümün karıştırılmasından sonra elde edilen karışımın terkihi aşağıdaki gibidir:

MADDELER	1000 ml	1500 ml	2000 ml	2500 ml
Aktif Maddeler				
Rafine zeytin yağı (%80) +				
Rafine soya yağı (%20)	20.00 g	30.00 g	40.00 g	50.00 g
L-alanin	4.56 g	6.83 g	9.11 g	11.39 g
L-arjinin	2.53 g	3.80 g	5.06 g	6.33 g
Glisin	2.27 g	3.40 g	4.54 g	5.67 g
L-histidin	1.06 g	1.58 g	2.11 g	2.64 g
L-izolösin	1.32 g	1.98 g	2.64 g	3.30 g
L-lösin	1.61 g	2.41 g	3.22 g	4.02 g
L-lizin	1.28 g	1.91 g	2.55 g	3.19g
(HCl olarak)	(1,60 g)	(2,39 g)	(3,19 g)	(3,99 g)
L-methiyonin	0.88'g	132 g	1.76 g	2.20 g
L-fenilalanin	1.23 g	1.85 g	2.46 g	3.08 g
L-prolin	1.50 g	2.24 g	2.99 g	3.74 g
L-serin	1.10 g	1.65 g	2.20 g	2.75 g
L-threonin	0.92 g	1.39 g	1.85 g	2.31 g
L-triptofan	0.40 g	0.59 g	0.79 g	0.99 g
L-tyrosin	0.09 g	0.13 g	0.18g	0.22 g
L-valin	1.28 g	1.91 g	2.55 g	3.19 g
Sodyum asetat 3H ₂ O	0.98 g	1.47 g	1.96 g	2.45 g
Sodyum gliserofosfat 5 H ₂ O	2.14 g	3.22 g	4.29 g	5.36 g
Potasyum klorür	1.19 g	1.79 g	2.38 g	2.98 g
Magnesium klorür 6H ₂ O	0.45 g	0.67 g	0.90 g	1.12 g
Anhidrus klorür	80.00 g	120.00 g	160.00 g	200.00 g
(Glukoz monohidrat olarak)	(88.00 g)	(132.00 g)	(176.00 g)	(220.00 g)
Kalsiyum klorür, 2H ₂ O	0.30 g	0.44 g	0.59 g	0.74 g

Diğer Maddeler				
Saf yumurta fosfatidleri	1.20 g	1.80 g	2.40 g	3.00 g
Gliserol	2.25 g	3.38 g	4.50 g	5.63 g
Sodyum oleat	0.03 g	0.05 g	0.06 g	0.08 g
Sodyum hidroksit, qs	PH	pH	PH	PH
Asetik asit, qs	pH	pH	PH	PH
Hidroklorik asit, qs	PH	PH	PH	PH
Enjeksiyonluk su, qs	1000 ml	1500 ml	2000 ml	2500 ml

Karışımın beslenme özelliklerini içeren formatları aşağıdaki gibidir:

	1000 ml	1500 ml	2000 ml	2500 ml
Nitrojen	3.6 g	5.4 g	7.3 g	9.1 g
Aminoasitler	22 g	33 g	44 g	55 g
Toplam Kalori	610kcal	910 kcal	1215 kcal	1520 kcal
Protein olmayan kalori	520 kcal	780 kcal	1040 kcal	1300 kcal
Glukoz kalorisi	320 kcal	480 kcal	640 kcal	800 kcal
Lipid kalorisi	200 kcal	300 kcal	400 kcal	500 kcal
Non-protein kalori/azot oranı (kcal/g N)	144	144	144	144
Sodyum	21 mmol	32 mmol	42 mmol	53 mmol
Potasyum	16 mmol	24 mmol	32 mmol	40 mmol
Magnezyum	2.2 mmol	3.3 mmol	4.4 mmol	5.5 mmol
Kalsiyum	2 mmol	3 mmol	4 mmol	5 mmol
Fosfat*	8.5 mmol	13 mmol	17 mmol	21 mmol
Asetat	30 mmol	46 mmol	61 mmol	76 mmol
Klorür	33 mmol	50 mmol	66 mmol	83 mmol
PH	6	6	6	6
Ozmolarite	750 mOsm/l	750 mOml/l	750 mOsm/l	750 mOsm/l

* Lipid emülsiyon fosfat miktarı içerir.

3. FARMASÖTİK FORMU

Karışım gerçekleştirildikten sonra:
İntravenöz infüzyon için emülsiyon

Karışım gerçekleştirilmeden önceki görünümü:

- Lipid emülsiyonu: süt görünümlü, homojen sıvı şeklinde.
- Amino asit ve glukoz solüsyonları: Berrak ve renksiz ya da hafifçe sarı görünümlü.

Karışım gerçekleştirildikten sonraki görünümü:

- Süt görünümlü, homojen sıvı şeklinde.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1 Terapötik Endikasyonu

Yetişkinler ve 2 yaşın üstündeki çocuklar için, oral ya da enteral beslenmenin olanaksız, yetersiz ya da kontrendike olduğu durumlarda, parenteral nutrisyon amacıyla kullanılır.

4.2 Pozoloji ve Kullanım Şekli

Pozoloji

Doz, metabolik ihtiyaçlara, enerji açığına ve hastanın klinik koşullarına göre belirlenir. Hastanın klinik koşulları gerektirdiği sürece uygulamaya devam edilebilir.

Yetişkinlerde

İhtiyaç

Ortalama azot ihtiyacı 0.16 - 0.35 g/Kg/gün'dür (yaklaşık 1 - 2 g amino asit/Kg/gün).

Enerji ihtiyacı, hastanın nütrisyonel durumu ve katabolizma düzeyine bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Ortalama 25 - 40 kcal/Kg/gün'dür.

Maksimum günlük doz

Maksimum günlük doz, 40 ml/Kg'dır (kilogram başına 0.88 g amino aside, 3.2 g glukoz, 0.8 g lipide eşittir). Örneğin, 70 kg'lık bir hasta için, 2800 ml emülsiyon.

2 yaşın üstündeki çocuklarda

İhtiyaç

Ortalama azot ihtiyacı 0.35 - 0.45 g/Kg/gün'dür (yaklaşık 2 - 3 g amino asit/Kg/gün).

Enerji ihtiyacı, hastanın nütrisyonel durumu ve katabolizma düzeyine bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Ortalama 60 -110 kcal/Kg/gün'dür.

Pozoloji

Doz, sıvı alımına ve günlük azot ihtiyacına göre belirlenir. Çocuğun hidrasyon durumu göz önüne alınarak ayarlanmalıdır.

Maksimum günlük doz

Maksimum günlük doz, 100 ml/Kg'dır (kilogram başına 2.2 g amino aside, 8 g glukoz, 2 g lipide eşittir).

Genel bir kural olarak, 3 g/Kg/gün amino asit ve/veya 17 g/Kg/gün glukoz ve/veya 3g/kg/gün lipid dozları, özel vakalar dışında, aşılmalıdır.

Uygulama şekli

Emülsiyonun, uygulama için hazırlanmasıyla ilgili açıklayıcı bilgiler için, bkz. 6.6

SANTRAL YA DA PERİFERİK BİR VENDEN, İNTRAVENÖZ OLARAK UYGULANIR.

Parenteral infüzyon süresi, 12-24 saat olarak önerilmektedir.

Uygulama hızı, doza, uygulanacak karışımın özelliklerine, hastanın günlük sıvı alımına ve infüzyonun süresine göre ayarlanmalıdır.

Normal koşullarda, uygulama hızı ilk 1 saat içinde kademeli olarak artırılmalıdır.

Maksimum infüzyon hızı

Genel bir kural olarak, saatte 3 ml/Kg'lık infüzyon hızı aşılmamalıdır. Örneğin, saatte kilogram başına 0.06 g amino asit, 0.24 g glukoz ve 0.06 g lipid.

Ek ilaç uygulamaları

OLICLINOMEL N4-550 E, elektrolit içerir ancak eser element ya da vitamin içermez. Gerekğinde içeriğine elektrolit, eser element ya da vitamin eklenerek kullanılabilir, (bkz. 4.4 ve 6.6)

Elektrolitler

OLICLINOMEL N4-550 E karışımının her 1 litresinde, aşağıdaki elektrolit konsantrasyonlarının belirtilen miktarları geçilmemelidir (aynı zamanda bkz. 4.4).

- Sodyum: 150mmol/l
- Potasyum: 150mmol/l
- Magnezyum: 5.60 mmol/l
- Kalsiyum: 5 mmol/l

Eser elementler ve vitaminler

Yetişkinler için izin verilmiş özel formüller vardır.
Çocuklar için, pediatrik formüllere ihtiyaç vardır.

4.3 Kontrendikasyonlar

OLICLINOMEL N4-550 E'nin kullanımı aşağıda belirtilen koşullarda kontrendikedir:

- Kalori - azot oranı ve enerji kaynağı uygun olmadığı için, 2 yaşın altındaki çocuklarda, süt çocuklarında ve prematür yeni doğanlarda.
- Yumurta ya da soya proteinlerine ya da içindeki maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda.
- Hemofiltrasyon ya da diyaliz imkânı bulunmayan ciddi böbrek yetmezliğinde.
- İleri derecede karaciğer yetmezliğinde.
- Amino asit metabolizmasında doğumsal anomali olması durumunda.
- Ciddi pıhtılaşma bozukluklarında.
- Ciddi hiperlipidemide.
- 6 ünite/saat'ten daha fazla insülin kullanılmasını gerektiren hiperglisemide.
- OLICLINOMEL N4-550 E'nin içeriğinde bulunan elektrolitlerden herhangi birinin plazma düzeylerinin yüksek olması durumunda.

Aşağıda belirtilen durumlarda, intravenöz infüzyon uygulaması genel olarak kontrendikedir:

- Akut pulmoner ödem, hiperhidrasyon, dekompanse kalp yetmezliği ve hipotonik dehidrasyon.
- Stabil olmayan koşullar (örneğin, ciddi travma sonrası durumlar, kontrol altında olmayan diabetes mellitus, dolaşım şokunun akut dönemleri, akut miyokard enfarktüsü, ciddi metabolik asidoz, ciddi sepsis ve hiperosmolar koma)

4.4 Özel Uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri

İnfüzyona başlamadan önce, metabolik bozukluklar ve sıvı elektrolit dengesi bozuklukları düzeltilmelidir.

OLICLINOMEL N4-550 E, vitamin veya eser element içermediğinden, ihtiyaçlara yönelik eklemeler yapılmalıdır.

Serum osmolaritesi yüksek, adrenal yetmezliği, kalp yetmezliği ya da pulmoner disfonksiyonu olan hastalara OLICLINOMEL N4-550 E uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Kateter takılması ve infüzyon süresi boyunca, asepsi koşullarına çok dikkat edilmesi gereklidir.

Bir intravenöz infüzyona başlanıldığında, özel klinik izlem gerekmektedir.

Normal koşullarda, infüzyon hızı ilk 1 saat içerisinde kademeli olarak artırılmalıdır.

OLICLINOMEL N4-550 E, nadiren ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonuna yol açabilecek olan, soya yağı içermektedir.

Eğer herhangi bir alerjik belirti ya da alerjik reaksiyona bağlı olan semptom gelişirse (ateş, titreme, deride döküntü ya da solunum güçlüğü), infüzyon kesilmelidir.

Ek ilaç verilirken, son karışımın osmolaritesi uygulamadan önce ölçülmelidir. Elde edilen karışım, son osmolaritesine bağlı olarak, santral ya da periferik bir venden uygulanmalıdır. Uygulanan son karışım hipertonic ise ve eğer periferik bir venden uygulanırsa, venöz iritasyona neden olabilir.

Sadece, torba zarar görmediyse, bölmeler arasındaki separatörler sağlamısa (bölmelerdeki solüsyonlar birbirine karışmadıysa), amino asit ve glukoz solüsyonları berraksa ve emülsiyon homojense kullanılmalıdır.

Torba açıldıktan sonra, solüsyonlar hemen kullanılmalıdır; kesinlikle başka bir infüzyonda kullanmak için saklanmamalıdır.

Su ve elektrolit dengesi, serum osmolaritesi, asit - baz dengesi, kan glukozu ve karaciğer fonksiyon testleri, tedavi boyunca izlenmelidir.

Serum trigliserid konsantrasyonu ve vücuttan lipid atılımının yeterliliği, düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Serum trigliserit konsantrasyonu, infüzyon süresince 3 mmol/l'yi geçmemelidir. Serum trigliserit konsantrasyonu ölçülmeden önce, en az 3 saatlik bir sürekli infüzyon verilmelidir.

Eğer lipid metabolizmasında bir anormallik olduğu düşünülüyorsa, 5-6 saat süreyle hastaya lipid verilmeden, serum trigliserid düzeylerini ölçen testlerin, günlük olarak yapılması önerilmektedir. Yetişkinlerde, lipid emülsiyonu içeren infüzyon kesildikten sonra 6 saat içinde serum berrak hale

gelmelidir. Bir sonraki infüzyon, serum trigliserit konsantrasyonu normal değerlerine döndüğü zaman uygulanmalıdır.

Ek olarak, aşağıda belirtilmiş olan durumlarda, düzenli klinik ve laboratuvar testleri uygulanmalıdır:

- Amino asit metabolizması bozuklukları
- Nörolojik bozukluklara neden olabileceğinden, karaciğer yetmezliğine bağlı amonyak düzeylerinin yüksekliği
- Böbrek yetmezliğinde, özellikle hiperkalemi varsa. Hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon uygulanmıyorsa, metabolik asidoz ya da hiperazotemi gelişme ya da kötüleşme riski vardır (bkz. Bölüm 4.3).
- Metabolik asidoz (laktik asidoz varlığında, karbonhidrat uygulaması önerilmemektedir).
- Diabetes Mellitus: kan glukoz düzeyi, glukozüri, ketonüri takip edilmelidir ve gereken durumlarda, insülin dozunun ayarlanması gereklidir.
- Pıhtılaşma bozuklukları
- Anemi
- Hiperlipidemi (emülsiyonun içinde lipid olmasından dolayı)

Uzun süreli uygulamada (birkaç hafta), kan sayımı ve pıhtılaşma faktörleri daha dikkatli izlenmelidir.

Pediyatrik hastalarda alınacak özel önlemler

Doz, yaşa, beslenme durumuna ve hastalığa göre ayarlanmalıdır. Gerektiğinde, oral ya da enteral olarak ek enerji ya da protein verilmelidir.

2 yaşın üstündeki çocuklara uygulandığında, günlük toplam doza denk düşen hacimde bir torba kullanmak gereklidir.

Vitamin ve eser elementlerin verilmesi her zaman gerekmektedir; pediyatrik formüller kullanılmalıdır.

4.5 Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri

Emülsiyon, psödoaglutinasyon olasılığı nedeniyle, aynı infüzyon hattından aynı anda kanla birlikte verilmemelidir.

Eğer lipidlerin vücuttan atılım süresinden önce kan örneği alınmışsa (lipid emülsiyonu verildikten sonraki 5-6 saat içinde), emülsiyonun içeriğindeki lipid, bazı laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir (örneğin, bilirubin, laktat dehidrogenaz, oksijen satürasyonu, hemoglobin).

4.6 Gebelik ve Laktasyonda Kullanım

Gebe ve emziren kadınlarda OLICLINOMEL N4-550 E'nin içeriğindeki maddelerin tolere edilebilirliğine dair yeterli klinik veri bulunmamaktadır.

Klinik verilerin yokluğunda, emülsiyonun gebe ve emziren kadınlarda kullanılması gereken durumlarda, risk/yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

4.7 Araç ve Makine Kullanmaya Etkisi

OLICLINOMEL N4-550 E, parenteral uygulamaya yönelik bir preparat olduğundan, kullanımı sırasında araç ve makina kullanımı mümkün değildir.

4.8 İstenmeyen Etkiler

Uygun olmayan bir şekilde kullanılması durumunda, istenmeyen etkiler meydana gelebilir. Örneğin, doz aşımı, yüksek infüzyon hızı (bkz. 4.4 ve 4.9).

Oluşabilecek ve tedavinin kesilmesini gerektirebilecek etkiler şunlardır: Hipertermi, aşırı terleme, titreme, mide bulantısı, baş ağrısı ve nefes darlığı.

Özellikle birkaç hafta süren uzun süreli parenteral uygulamalarda, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmeler bildirilmiştir (alkalen fosfataz, transaminazlar, bilirubin).

Nadir vakalarda, hepatomegali ve sarılık geliştiği bildirilmiştir.

Hipertonik bir solüsyonun verilmesinde periferik venler kullanılırsa, tromboflebit gelişebilir.

OLICLINOMEL N4-550 E'nin lipid içeriğinin vücuttan atılmasıyla ilgili bir yetersizlik varsa, 'yağ yüklenmesi sendromu' meydana gelebilir. Bu durum, yüksek dozlarda kullanımın ardından ortaya çıkabileceği gibi, hemen infüzyonun başlangıcında da görülebilir ve hastanın klinik durumu ani bir şekilde bozulur.

Yağ yüklenmesi sendromunun tipik belirtileri, hiperlipidemi, ateş, yağlı infiltrasyon, hepatomegali, anemi, lökopeni, trombositopeni, pıhtılaşma bozuklukları ve komadır. Lipid emülsiyonunun infüzyonu kesildiğinde, bu bulguların hepsi geriler.

Nadir vakalarda, lipid infüzyonu alan çocuklarda trombositopeni görüldüğü bildirilmiştir.

4.9 Doz Aşımı

Yanlış uygulamalarda (doz aşımı ve/veya önerilenden daha yüksek infüzyon hızı), hipervolemi ve asidoz meydana gelebilir.

Gereğinden fazla glukoz uygulanırsa, hiperglisemi, glukozüri ve hiperosmolar sendrom gelişebilir.

Hızlı infüzyon ya da fazla miktarda uygulama sonucunda mide bulantısı, kusma, titreme ve elektrolit bozuklukları görülebilir. Bu gibi durumlarda, infüzyon hemen kesilmelidir.

Lipidlerin vücuttan atılımının azaldığı durumlarda, "yağ yüklenmesi sendromu" meydana gelebilir. Lipid infüzyonunun kesilmesi durumunda, belirtileri geriler (aynı zamanda bkz bölüm 4.8).

Bazı ciddi vakalarda, hemodiyaliz, hemofiltrasyon ya da her ikisi birden gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

OLICLINOMEL N4-550 E, azot/enerji dengesini azot kaynağından (L serisi amino asitler) ve enerjiyi de glukoz ve esansiyel yağ asitlerinden sağlayan üç bölümlü bir karışımdır. Ek olarak elektrolit de içermektedir.

Amino asit solüsyonu, protein sentezi açısından vazgeçilmez olan 15 adet L serisi amino asit (8'i esansiyel amino asit) içerir.

Amino asitler aynı zamanda enerji kaynağıdır, oksidasyonları sonucunda azotun üre formunda atılımı sağlar.

Preparatın amino asit profili aşağıdaki gibidir:

- Esansiyel amino asit miktarının, toplam amino asit miktarına oranı: %40.5
- Esansiyel amino asit (g) miktarının, toplam azot (g) miktarına oranı: 2.5
- Dallanmış zincirli amino asit miktarının, toplam amino asit miktarına oranı:%19

Preparatta karbonhidrat kaynağı olarak glukoz (80g/l) bulunmaktadır.

Lipid emülsiyonu, rafine zeytin yağı ile rafine soya yağının birleşiminden oluşur (oran 80/20'dir).

Yağ asitlerinin yaklaşık dağılımı aşağıdaki gibidir:

- %15 doymuş yağ asitleri
- %65 tekli doymamış yağ asitleri
- %20 çoklu doymamış yağ asitleri

Fosfolipidlerin, trigliseritlere oranı 0.06'dır.

Orta düzeydeki esansiyel yağ asidi içeriği olan OLICLINOMEL N4-550 E, esansiyel yağ asidi eksikliklerini gidermek yanında, diğer yağ asidi türevlerinin durumunu da normalleştirir.

Zeytinyağı, dikkate değer miktarlarda alfa tokoferol içermektedir. Alfa tokoferol, orta düzeyde alınan çoklu doymamış yağ asitleriyle birlikte, E vitamini düzeylerini normalleştirerek lipid peroksidasyonunu azaltır.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Emülsiyonun içeriğinde bulunan maddelerin her biri (amino asitler, elektrolitler, glukoz, lipidler), ayrı ayrı uygulandıkları koşullardakiyle aynı şekilde dağılır, metabolize olur ve atılırlar.

İntravenöz olarak verilen amino asitlerin farmakokinetiği, ağız yoluyla alınan amino asitlerinkiyle temel olarak aynıdır. Ancak gıdalardaki proteinlerden gelen amino asitler, sistemik dolaşıma ulaşmadan önce portal venden geçerler.

Lipid emülsiyonunun atılım hızı, partikül büyüklüğüne bağlıdır. Küçük lipid partikülleri klirensi geciktirmekte; bunun yanısıra lipoprotein lipaz aracılığıyla lipolizi artırmaktadır.

OLICLINOMEL N4-550 E'nin bileşimindeki lipid emülsiyonunun içindeki lipid partikülleri, şilomikronların büyüklüğüne yakındır; dolayısıyla emülsiyonun atılım hızı da benzerdir.

5.3 Preklinik Emniyet Verileri

OLICLINOMEL N4-550 E preparatı ile preklinik çalışma yapılmamıştır. Ancak, OLICLINOMEL N4-550 E'nin bileşimindeki amino asit ve glukoz solüsyonlarının değişik bileşim ve konsantrasyonlarda çalışmalar yapılmış ve herhangi bir toksisite saptanmamıştır. OLICLINOMEL N4-550 E'nin bileşimindeki lipid emülsiyonu kullanılarak yapılan preklinik çalışmalarda ise, yüksek miktarlarda lipid emülsiyonu alımına bağlı klasik değişiklikler gözlenmiştir. Bunlar, karaciğerde yağlanma, trombositopeni ve kolesterol yükselmesidir.

6.FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Kalitatif ve Kantitatif Miktarı

Diğer Maddeler	%10 Lipid Emülsiyon Bölümü (g/l)	Elektrolitli %5.5 Aminoasit Solüsyon Bölümü (g/l)	Kalsiyumlu %20 Glukoz Solüsyon Bölümü (g/l)
Saf yumurta fosfatidleri	6.00		
Gliserol	11.25		
Sodyum oleat	0.15		
Sodyum hidroksit, qs	PH		
Asetik asit, qs		PH	
Hidroklorik asit, qs			PH
Enjeksiyonluk su, qs	1000 ml	1000 ml	1000 ml

6.2 Üretimdeki Temel Proseslerin Tanımları

OLICLINOMEL üretimi aşağıdaki steplerde gerçekleştirilir:

1. Aminoasit solüsyonunun hazırlanması
2. Glukoz solüsyonunun hazırlanması
3. Lipid emülsiyonunun hazırlanması
4. İç torbaların dolumu, dış torbalama, sterilizasyon, ambalajlama

→ STEP 0 Ön hazırlık

Üretimin başlaması için;

- ◆ Hammaddeler üzerindeki etiketlerin ve gerekli tanınma testlerinin uygunluğunun kontrolü
- ◆ Tartılan hammaddelerin üretim formülü ile uygunluğunun kontrolü
- ◆ Enjeksiyonluk suyun hazırlanması (Avrupa Farmakopesi)
- ◆ Azot (0.22)nm HEPA filtreden geçirilmek üzere) gazının hazırlanması
- ◆ Alanın temizlenmesi
- ◆ Sahada üretim ve ambalaj malzemelerinden başka malzeme bulunmadığının kontrolü
- ◆ Üretim ve ambalaj malzemelerinin temizliğinin kontrolü gerekir.

Enjeksiyonluk suyun hazırlanması

Üretilen distile su minimum 80° C'de saklanır. Su sistemi paslanmaz çelikten yapılmıştır, ölü nokta ihtiva etmez ve buharla sterilize edilebilir. Tanklardaki suyun sıcaklığı ölçülüp kaydedilir. Suyun direnci veya iletkenliği düzenli olarak ölçülüp kaydedilmelidir.

Norm: iletkenlik < 1.1 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (20° C'de)

Lipid Emülsiyonun Hazırlanması

→ **STEP I.A1 - Sulu Fazın Hazırlanması ve Filtrasyonu**

Sulu Fazın Hazırlanması

Azot akımı altında distile su tanka alınır ve uygun sıcaklığa getirilir. Su azot akımı altında oksijen içeriği 1 mg oksijen / lt su (1 ppm)'den daha az olması sağlanır ve karıştırılarak gliserol ve sodyum oleat ilavesi yapılır. Tamamen çözününceye kadar karıştırılır. Sulu faz için gereken hacme distile suyla tamamlanır. Bu işlemler sırasında sıcaklık ve sulu fazın hacmi kontrol edilir, çözünmenin olup olmadığı kontrol edilir.

Sulu Fazın Filtrasyonu

Sulu faz 0.45 µm veya daha az gözenek büyüklüğüne sahip bir filtreden süzülür. Filtre, filtrasyon işleminden önce test edilir.

→ **STEP I.A2- Yağlı Fazın Hazırlanması ve Filtrasyonu**

Yağlı Fazın Hazırlanması

Azot akımı altında Soya yağı ilavesi yapılır ve uygun sıcaklığa getirilir. Yumurta fosfatitleri eklenir ve karıştırılır. Yapılan işlemler sırasında sıcaklık kontrolü yapılır, solüsyon gözle kontrol edilir.

Yağlı Fazın Filtrasyonu

Yağlı faz 0.45 µm veya daha az gözenek büyüklüğüne sahip bir filtreden süzülür. Filtre, filtrasyon işleminden önce test edilir.

Yağlı Fazın Depolanması

Yağlı faz filtre edildikten sonra azot gazı akımında ve karıştırılarak depolama tankında muhafaza edilir.

→ **STEP IIA - Dispersiyon ve Homojenizasyon**

Dispersiyon ve Homojenizasyon

Yağlı faz ve sulu faz azar azar eklenip sürekli olarak karıştırılmak suretiyle homojen hale getirilir. Bu sırada sıcaklık kontrolü yapılır.

→ **STEP IIIA - Son Hacme Tamamlama ve pH Ayarı**

Konsantre emülsiyon azot gazı akımı altında hacim kontrollü bir tanka alınır. Distile su ilave edilerek son hacme tamamlanır. Yeterli homojenite elde edebilmek için solüsyon karıştırma işlemine tabi tutulmalıdır. Emülsiyondan pH kontrolü için numune alınır. Gerekirse pH, Sodyum Hidroksit kullanılarak, ≈ 8.5'e ayarlanır. Bu işlemler sırasında son hacim ve pH kontrolleri yapılır.

→ **STEP IV.A - Son Filtrasyon**

Solüsyon, dolumdan önce gözenek büyüklüğü 5 µm olan filtreden filtre edilir.

Amino Asit Solüsyonunun Hazırlanması

→ **STEP I.B - Amino asitlerin ve Elektrolitlerin çözünmesi**

Çözünme tankı ve borular nitrojenle inert edilir.

Bunun için gerekli enjeksiyonluk su tanka alınır ve 80°C'ye kadar ısıtılır.

Amino asit karışımı D veya alternatif olarak amino asitler ayrı ayrı ilave edilir ve amino asitler tamamen çözünene kadar karıştırılır. Elektrolitler (Kalsiyum klorür hariç) ve asetik asit ilave edilir.

Solüsyon tam bir çözünme oluncaya kadar karıştırılır. Bu sırada solüsyon gözle kontrol edilir.

→ **STEP II.B - Son Hacme Tamamlama**

Son hacme tamamlama 65 °C'nin altındaki enjeksiyonluk su ile yapılır.

5 dakika karıştırıldıktan sonra numune alınarak pH ölçülür. pH 5.8 ve 6.2 arası olmalıdır.

Görünüş berrak ve renksiz olmalıdır. Yoğunluk 1.018 – 1.028 olarak belirlenir.

→ **STEP III.B - Son Filtrasyon**

Solüsyon dolumdan önce 0.45 µm filtreden süzülür. Filtre test edilir.

Glukoz Solüsyonunun Hazırlanması

→ **STEP I.C- Kalsiyumlu Glukozun Çözünmesi**

Çözünme tankı ve borular nitrojenle inert edilir.

Bunun için gerekli enjeksiyonluk su tanka alınır.

Karıştırılarak glukoz monohidrat, hidroklorik asit (gerektiğinde kalsiyum klorür) ilavesi yapılır.

65°C altında tam bir çözünme için karıştırılır. Solüsyon homojen oluncaya kadar karıştırılır.

Solüsyon azotla inert edilir. Bu aşamalarda solüsyon gözle kontrol edilir.

→ **STEP II.C- Son Hacme Tamamlama**

65°C 'nin altındaki enjeksiyonluk suyla son hacme tamamlanır ve karıştırılır. Numune alınarak pH, görünüş ve yoğunluk analizi yapılır. pH 3.9 ve 4.3 arası olmalıdır. Görünüş berrak ve renksiz olmalıdır. Yoğunluk 1.070 – 1.080 olarak belirlenir.

→ **STEP III. C-Son Filtrasyon**

Solüsyon, dolumdan önce 0.45µm'lik filtreden süzülür. Filtrenin testi de yapılmış olmalıdır.

Baskı/Dolum, Sterilizasyon ve Ambalajlama

→ **STEP V. - Torbaların Basılması ve Doldurulması**

Dolumdan önce torbalara etiketleme amacıyla sıcak baskı yapılır.

Üç bölmeli torbalar glukoz solüsyonu, amino asit solüsyonu ve lipid emülsiyonu doldurulur.

Dolumdan sonra, glukoz, amino asit ve lipid bölüm çıkış tüpleri uygun kapatma sistemi ile kapatılır.

Dolum miktarları torbaların her kısmı için düzenli aralıklarla tartılarak kontrol edilir.

İlk mikrobiyolojik ve endotoksin kirlenmeleri test edilir. Baskılı torbalar kontrol edilir.

→ **STEP VI. - Dış Torbalama**

Dolumdan sonra torbalar çalkalanır, kurutulur ve azaltılmış oksijen altında dış torbalanır. Azotlamaya ilave olarak dış torbaya oksijen absorpsiyonu eklenir.

→ **STEP VII. - Sterilizasyon**

Dış torbalanan ürünler belirlenen yükleme şemasına uygun şekilde otoklava yüklenir ve valide edilmiş minimum Fo 12'i sağlayan programda buhar sterilizasyonuna tabi tutulur. Sterilizasyon sıcaklığı 121°C'dir. Sterilizasyon zamanı Fo minimum 12 olacak şekilde torba tipine göre belirlenir.

Fazla basıncı engellemek için otoklava hava verilir.

Otoklavdaki sıcaklıklar sürekli kontrol edilir ve her otoklav periyodik olarak valide edilir.

Sterilizasyon süresince sterilizasyon parametreleri kaydedilir ve sterilizasyon siklusu kontrol edilir.

→ **STEP VIII. - Ambalajlama**

Dış torbalanmış ürünler etiketlenmiş transfer kartonlarına paketlenir. Serbest bırakma analitik sonuçlar ve şarj dosyaları kabul edildiğinde gerçekleşir.

Etiketlerin doğruluğu ve ambalajın genel görünüşü kontrol edilmelidir.

6.3. Bitmiş Ürün Spesifikasyonları

Amino Asit Elektroliti Solüsyonu

GÖRÜNÜŞ	Berrak, renksiz veya hafif sarı renkli solüsyon, partikülsüz
RENKLENDİRME (420 nm)	< 0.100
pH	5.5-6.5
TANIMA	
• Amino asitler	Pozitif
• Sodyum	Pozitif
• Potasyum	Pozitif
• Magnezyum	Pozitif
• Asetat	Pozitif

MİKTAR TAYİNLERİ (g/l)

Amino Asit Karışımı D

• L-alanin	10.3-12.5
• L-arjinin	5.7 - 7.0
• Glisin	5.1-6.2
• L-hisidin	2.4 - 2.9
• L-izolösin	3.0 - 3.6
• L-lösin	3.6-4.4
• L-lizinHCl	3.6-4.4
• L-metiyonin	2.0 - 2.4

• L-fenilalanin	2.8 - 3.4
• L-prolin	3.4-4.1
• L-serin	2.5 - 3.0
• L-treonin	2.1-2.5
• L-triptofan	0.9-1.1
• L-tyrosin	0.20 - 0.24
• L-valin	2.9-3.5
• Sodyum (mEq/l)	50 - 56
• Potasyum (mEq/l)	38 - 42
• Magnezyum (mEq/l)	10.5-11.6
• Asetat (mEq/l)	68 - 91
• Gliserofosfat (mEq/l)	33 - 37

PARTİKÜLLER (partikül/ml)

• >10)nm	<25
• > 25 µm	< 3

Kalsiyumlu Glukoz Solüsyonu

GÖRÜNÜŞ

Renksiz veya açık sarı renkli,
Kokusuz, partikülsüz.

RENKLENDİRME (420 nm 'da)

< 0.100

pH (% 5 Glukoz solüsyonu)

3.5 - 5.5

TANIMA

• Glukoz	Pozitif
----------	---------

MİKTAR TAYİNLERİ

• Glukoz anhidrus (g/l)	190 - 210
• 5-HMF ve ilgili ürünler absorbans (284 nm) (%0.4 glukoz solüsyonu)	<0.25

KALSİYUM (mEq/l)

9.5 - 10.5

PARTİKÜLLER (partikül/ml).

• > 10 fim	<25
• > 25 fim	< 3

Lipid Emülsiyon

GÖRÜNÜŞ

süt benzeri homojen sıvı

pH

6.0-8.0

GALENİK DEĞERLENDİRME

■ Globüllerin yüzdesi > 1 µm (%)	< 2.5
■ Ortalama çap (nm)	< 450 veya < 350
■ Yüzey incelemesi (pts)	>10
■ Mikroskopik inceleme(pts)	> 4
■ Farmasötik inceleme (pts)	>10

MİKTAR TAYİNİ

■ Yağlar (g/l)	98-114
■ Yağ Asitleri (%!)*	18.5-21.5
■ Serbest Yağ Asitleri (mEq/l)	< 3
	<7

PARTİKÜLLER (partikül/ml)

• >10 µm	<12
• > 25 µm	< 2

* Linoleik asit ve α-linoleik asit toplamı.

Üçlü karışım (bölmeler kaldırıldıktan sonraki aktivasyon)

TESTLER	LİMİTLER
Ekstre edilebilir hacim	> nominal hacim
Bakteriyel endotoksin (EU/ml)	
• Kromojenik kinetik metod	<1.6
• End point kromojenik metod	<0.5
Sterilite	steril

6.4 Geçimsizlik

Öncelikle uyumluluğu ve ortaya çıkan solüsyonun stabilitesi (özellikle lipid emülsiyonunun stabilitesi) değerlendirilmeden, OLICLINOMEL N4-550 E'yi oluşturan bölmelerin üçüne de herhangi bir ilaç eklenmemelidir.

Lipid emülsiyonunu destabilize edebilecek olan divalent katyon içeriğine (Ca^{+2} ve Mg^{+2}) ya da düşük pH'a bağlı uyumsuzluklar ortaya çıkabilir.

Aynı set, kateter ya da kanül aracılığıyla verilen solüsyonların uyumluluğu kontrol edilmelidir.

Psödoaglutinasyon riski nedeniyle, uygulamadan önce, uygulama sırasında ya da uygulamadan sonra, aynı setten kan verilmemelidir.

6.5 Raf Ömrü, rekonstitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi

Ambalaj zarar görmemişse, raf ömrü 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 2 yıldır.

Bölmelerin arasındaki separatörler açılarak karışım gerçekleştirildikten sonra, hemen kullanılması önerilmektedir.

Bölmeler arası separatörler açılarak karıştırıldıktan sonra, 2-8°C arasında 7 gün ve ardından 25°C'nin altında en fazla 2 gün boyunca saklanabilir.

İlaç eklemeleri yapıldıktan sonra (elektrolitler, organik fosfat, eser elementler, vitaminler. Bkz 6.6): Özel karışımlar için, kimyasal ve fiziksel stabilitenin, 2 - 8°C arasında 7 gün ve ardından 25°C'nin altında en fazla 48 saat olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, her karışımın hemen kullanılması önerilir. Hemen kullanılmadığı durumda, kullanım öncesi saklama süresi ve koşulların kullanıcının sorumluluğundadır ve ilaç eklemeleri yapılmamışsa, 2 - 8°C'de 24 saatten fazla bekletilmemelidir.

6.6 Özel Muhafaza Şartları

Preparat dondurulmamalıdır.

6.7 Ambalajın Türü ve Yapısı

Oksijen geçirgen olmayan dış ambalaj içindeki üç bölmeli torba, çok katlı plastikten üretilmiştir. Çok katlı iç torbanın büyük bölümü EVA'dan (polietilen-vinil asetat) oluşmuştur ve lipidlerle uyumludur.

Glukoz bölümünde, ilaç eklemelerinde kullanılmak üzere bir enjeksiyon portu vardır.

Amino asit bölümünde, infüzyon setinin spaykının uygulanabileceği bir uygulama portu vardır.

Separatörler ayrıldıktan sonra torbanın kapasitesi, vitamin, elektrolit ve eser element eklemeleri yapmaya yeterlidir.

Ambalaj İçeriği:

3 bölmeli torba içerisinde 1000 ml (400 ml %5.5 amino asit solüsyonu, 400 ml %20 glukoz solüsyonu, 200 ml %10 lipid emülsiyonu)

3 bölmeli torba içerisinde 1500 ml (600 ml %5.5 amino asit solüsyonu, 600 ml %20 glukoz solüsyonu, 300 ml %10 lipid emülsiyonu)

3 bölmeli torba içerisinde 2000 ml (800 ml %5.5 amino asit solüsyonu, 800 ml %20 glukoz solüsyonu, 400 ml %10 lipid emülsiyonu)

3 bölmeli torba içerisinde 2500 ml (1000 ml %5.5 amino asit solüsyonu, 1000 ml %20 glukoz solüsyonu, 500 ml %10 lipid emülsiyonu)

6.8 Kullanma Talimatı

a- Açmak için:

Koruyucu ambalaj yırtılarak çıkarılır.

Ambalaj çıkarıldıktan sonra, eğer varsa oksijen absorbanı da çıkarılır.

Torbanın ve separatörlerin sağlamlığı kontrol edilir.

Sadece, torba zarar görmediyse, bölmeler arasındaki separatörler sağlamısa (bölmelerdeki solüsyonlar birbirine karışmadıysa), amino asit ve glukoz solüsyonları berraksa ve emülsiyon homojense kullanılmalıdır.

b- Solüsyonların ve emülsiyonun karıştırılması

Separatörleri ayırırken ortamın uygun ısıda olmasına dikkat edilmelidir.

Torba, üst kısmından (askının bulunduğu kenar) başlayarak katlanır.

Separatörler, torbanın yarısına kadar açılacak şekilde, torba katlanmaya devam edilmelidir. Torba en az 3 defa alt-üst edilerek solüsyonların karışması sağlanmalıdır.

c- İnfüzyonun hazırlanması

Aseptik koşullarda hazırlanmalıdır.

Torba asılır.

Uygulama portundaki plastik koruyucu çıkarılır.

İnfüzyon setinin spaykı, uygulama portuna sıkıca yerleştirilir.

d- İlaç eklemeleri

Vitaminler de dâhil herhangi bir ekleme, separatörler ayrılarak karışım gerçekleştirildikten sonra yapılabilir. Vitamin eklemeleri, karışım gerçekleştirilmeden önce, glukoz bölmesinin içine de yapılabilir.

OLICLINOMEL N4-550 E'nin içine aşağıdaki eklemeler yapılabilir:

- Elektrolitler: Son karışımın, her 1 litresinin içinde 150 mmol sodyum, 150 mmol potasyum, 5.6 mmol magnezyum ve 5 mmol kalsiyum üst değerlerine kadar stabil kaldığı gösterilmiştir.
- Organik fosfat: Torbada toplam 15 mmol düzeyine kadar, karışımın stabil kaldığı gösterilmiştir.
- Eser elementler ve vitamin: Önerilen günlük dozları düzeyine kadar karışımın stabil kaldığı gösterilmiştir.

Mikro besleyici eklemeleri aseptik koşullarda yapılmalıdır. Bu eklemeler enjeksiyon bölgesinden iğne ile yapılmalıdır: Enjeksiyon bölgesi hazırlanır.

İğneyle enjeksiyon bölgesine girilerek uygulama gerçekleştirilir. Torbanın içeriği eklenmiş olan ilaçla karıştırılır.

e- Uygulama

Eğer OLICLINOMEL N4-550 E soğukta saklanmışsa, kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir.

Sadece, bölmeler arasındaki separatörler açılıp karışım gerçekleştirildikten sonra uygulanmalıdır. Torba açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Başka bir infüzyonda kullanmak üzere saklanmamalıdır.

Tek kullanımlıktır.

Ürünün kullanılmayan kısmı ve diğer maddeler atılmalıdır.

İlk torbanın içinde bulunan hava nedeniyle oluşabilecek hava embolisinden sakınmak amacıyla, seri bağlantıyla kullanılmamalıdır.

7. REÇETELİ - REÇETESİZ SATIŞ ŞEKLİ

Reçete ile satılır.

8. RUHSAT SAHİBİNİN

Adı : Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Adresi : Cendere Yolu, Pırnal Keçeli Mevkii 80670 Ayazağa-İSTANBUL
Tel : (0212)329 62 00/pbx
Fax : (0212)289 02 61

9. RUHSAT TARİH-NO

Yeni ruhsat başvurusu.

10. ÜRETİCİNİN

Adı : Clintec Parenteral
Adresi : Zone Industrielle d' Amilly-Montargis Cedex, Fransa
Tel : 01 34 61 50 50
Fax : 01 34 61 50 25

Adı : Baxter S.A.
Adresi : Branquart 80, Lessines, Belçika
Tel : 32 68 27 22 11
Fax : 32 68 27 23 57

