

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SmofKabiven extra Nitrogen, infuusioneste, emulsio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

SmofKabiven extra Nitrogen koostuu kolmikammioipussijärjestelmästä. Kukin pussi sisältää seuraavat osatilavuudet riippuen viidestä pakkauskoosta.

	<b>506 ml</b>	<b>1012 ml</b>	<b>1518 ml</b>	<b>2025 ml</b>	<b>2531 ml</b>	<b>/1000 ml</b>
10 % aminohappoliuos ja elektrolyytit	331 ml	662 ml	993 ml	1325 ml	1656 ml	654 ml
42 % glukoosiliuos	102 ml	204 ml	306 ml	408 ml	510 ml	202 ml
20 % lipidiemulsio	73 ml	146 ml	219 ml	292 ml	365 ml	144 ml

Nämä vastaavat seuraavia kokonaiskoostumuksia:

<b>Vaikuttavat aineet</b>	<b>506 ml</b>	<b>1012 ml</b>	<b>1518 ml</b>	<b>2025 ml</b>	<b>2531 ml</b>	<b>/1000 ml</b>
Alaniini	4,6 g	9,3 g	14 g	19 g	23 g	9,2 g
Arginiini	4,0 g	7,9 g	12 g	16 g	20 g	7,9 g
Glysiini	3,6 g	7,3 g	11 g	15 g	18 g	7,2 g
Histidiini	1,0 g	2,0 g	3,0 g	4,0 g	5,0 g	2,0 g
Isoleusiini	1,7 g	3,3 g	5,0 g	6,6 g	8,3 g	3,3 g
Leusiini	2,4 g	4,9 g	7,3 g	9,8 g	12 g	4,8 g
Lysiini (asetaattina)	2,2 g	4,4 g	6,6 g	8,7 g	11 g	4,3 g
Metioniini	1,4 g	2,8 g	4,3 g	5,7 g	7,1 g	2,8 g
Fenyylialaniini	1,7 g	3,4 g	5,1 g	6,8 g	8,4 g	3,3 g
Prolini	3,7 g	7,4 g	11 g	15 g	19 g	7,3 g
Seriini	2,2 g	4,3 g	6,5 g	8,6 g	11 g	4,3 g
Tauriini	0,33 g	0,66 g	1,0 g	1,3 g	1,7 g	0,65 g
Treoniini	1,5 g	2,9 g	4,4 g	5,8 g	7,3 g	2,9 g
Tryptofaani	0,66 g	1,3 g	2,0 g	2,7 g	3,3 g	1,3 g
Tyrosiini	0,13 g	0,26 g	0,40 g	0,53 g	0,66 g	0,26 g
Valiini	2,1 g	4,1 g	6,2 g	8,2 g	10 g	4,1 g
Kalsiumkloridihydraatti <i>vastaten</i> kalsiumkloridia	0,14 g	0,29 g	0,43 g	0,58 g	0,72 g	0,28 g
Natriumglyserofosfaatti (hydraatti) <i>vastaten</i> natriumglyserofosfaattia	1,2 g	2,3 g	3,5 g	4,6 g	5,8 g	2,3 g
Magnesiumsulfaattiheptahydraatti <i>vastaten</i> magnesiumsulfaattia	0,31 g	0,62 g	0,92 g	1,2 g	1,5 g	0,61 g
Kaliumkloridi	1,2 g	2,3 g	3,5 g	4,6 g	5,8 g	2,3 g
Natriumasetaattitrihydraatti <i>vastaten</i> natriumasetaattia	0,82 g	1,6 g	2,5 g	3,3 g	4,1 g	1,6 g
Sinkkisulfaattiheptahydraatti <i>vastaten</i> sinkkisulfaattia	0,0033 g	0,0066 g	0,010 g	0,013 g	0,017 g	0,0066 g
Glukoosimonohydraatti <i>vastaten</i> glukoosia	43 g	86 g	129 g	171 g	214 g	85 g
Puhdistettu soijaöljy	4,4 g	8,8 g	13 g	18 g	22 g	8,7 g
Keskipitkäketjuiset triglyseridit	4,4 g	8,8 g	13 g	18 g	22 g	8,7 g
Puhdistettu oliiviöljy	3,7 g	7,3 g	11 g	15 g	18 g	7,2 g

Kalaöljy, runsaasti omega-3-happoja sisältävä	2,2 g	4,4 g	6,6 g	8,8 g	11 g	4,3 g
---	-------	-------	-------	-------	------	-------

Mikä vastaa:

	506 ml	1012 ml	1518 ml	2025 ml	2531 ml	/1000 ml
• Aminohappoja	33,1 g	66,3 g	99,4 g	133 g	166 g	65,5 g
• Tyypeä	5,3 g	10,6 g	15,9 g	21,2 g	26,5 g	10,5 g
• Elektrolyyttejä						
- natrium	20,6 mmol	41,3 mmol	61,9 mmol	82,6 mmol	103 mmol	40,8 mmol
- kalium	15,5 mmol	30,9 mmol	46,4 mmol	61,9 mmol	77,3 mmol	30,5 mmol
- magnesiumium	2,6 mmol	5,2 mmol	7,7 mmol	10,3 mmol	12,9 mmol	5,1 mmol
- kalsium	1,3 mmol	2,6 mmol	3,9 mmol	5,2 mmol	6,5 mmol	2,6 mmol
- fosfaatti <sup>1</sup>	6,4 mmol	12,9 mmol	19,3 mmol	25,8 mmol	32,2 mmol	12,7 mmol
- sinkki	0,02 mmol	0,04 mmol	0,06 mmol	0,08 mmol	0,10 mmol	0,04 mmol
- sulfaatti	2,6 mmol	5,2 mmol	7,8 mmol	10,4 mmol	13,0 mmol	5,1 mmol
- kloridi	18,0 mmol	36,1 mmol	54,1 mmol	72,2 mmol	90,2 mmol	35,6 mmol
- asetaatti	63,1 mmol	126 mmol	189 mmol	253 mmol	316 mmol	125 mmol
• Hiilihydraatteja						
- glukoosia (vedetön)	42,8 g	85,7 g	129 g	171 g	214 g	84,7 g
• Lipidejä	14,6 g	29,2 g	43,8 g	58,4 g	73,0 g	28,9 g
• Energiaa						
- kokonais (noin)	450 kcal 1,9 MJ	900 kcal 3,8 MJ	1350 kcal 5,6 MJ	1800 kcal 7,5 MJ	2250 kcal 9,4 MJ	889 kcal 3,7 MJ
- ei-proteiini (noin)	317 kcal 1,3 MJ	635 kcal 2,7 MJ	952 kcal 4,0 MJ	1270 kcal 5,3 MJ	1590 kcal 6,6 MJ	627 kcal 2,6 MJ

<sup>1</sup> sekä lipidiemulsion että aminohappoliuoksen sisältämä fosfaatti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infusioneste, emulsio.

Glukoosi- ja aminohappoliuokset ovat kirkkaita ja värittömiä tai kellertäviä, eivätkä sisällä partikkeleita. Lipidiemulsio on valkoista ja tasa-aineista.

Osmolaliteetti: noin 1600 mosmol/kg vettä

Osmolariteetti: noin 1300 mosmol/l

pH (sekoittamisen jälkeen): noin 5,6

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten ja vähintään 2-vuotiaiden lasten parenteraaliseen ravitsemukseen, kun ravinnon anto suun kautta tai enteraalisesti on mahdotonta, riittämätöntä tai vasta-aiheista.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

## Annostus

Kolmen kammion sekoittamisen jälkeen valmisteesta muodostuu valkoinen emulsio.

Annostuksen ja infuusionopeuden tulee perustua potilaan kykyyn eliminoida lipidejä ja metaboloita tyypeä ja glukoosia sekä ravitsemuksellisiin tarpeisiin. Katso kohta 4.4.

Annos määritellään yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan ja kehonpainon sekä ravitsemuksellisen ja energian tarpeen mukaan. Annostusta säädetään suun kautta tai enteraalisesti annetun lisäravitsemuksen mukaan.

Tarvittava typen määrä kehon proteiinimassan säilyttämiseksi riippuu potilaan kunnosta (esim. ravitsemustilasta ja katabolisen stressin tai anabolian määrästä).

### *Aikuiset*

Tarve on 0,10–0,15 g tyypeä/kg/vrk (0,6–0,9 g aminohappoja/kg/vrk) normaalissa ravitsemustilassa tai lievän katabolisen stressin yhteydessä. Potilailla, joilla on kohtalainen tai suuri metabolinen stressi ja mahdollinen aliravitsemus, tarve vaihtelee välillä 0,15–0,25 g tyypeä/kg/vrk (0,9–1,6 g aminohappoja/kg/vrk). Joissakin erityistiloissa (kuten palovammat tai selvästi havaittava anabolia) typen tarve voi olla jopa suurempi.

### Annostus:

SmofKabiven extra Nitrogen -annokset 13–31 ml/kg/vrk vastaavat 0,14–0,32 g tyypeä/kg/vrk (vastaa 0,85–2,0 g aminohappoja/kg/vrk) ja 12–28 kcal/kg/vrk (8–19 kcal/kg/vrk ei-proteiiniperäistä energiaa) kokonaisenergiasta. Tämä kattaa tarpeen suurimmalla osalla potilaista. Lihavilla potilailla annoksen tulee perustua arvioituun ihannepainoon.

### Infuusionopeus:

Enimmäisinfuusionopeudet ovat glukoosille 0,25 g/kg/h, aminohapoille 0,1 g/kg/h ja lipideille 0,15 g/kg/h.

Infuusionopeus ei saa ylittää 1,5 ml:aa/kg/h (vastaa 0,13 g glukoosia, 0,10 g aminohappoja ja 0,04 g lipidejä/kg/h). Suositeltu infuusion kesto on 14–24 tuntia.

### Enimmäispäiväannos:

Enimmäispäiväannos vaihtelee potilaan kliinisen tilan mukaan ja voi jopa vaihdella päivästä toiseen. Suositeltu enimmäispäiväannos on 31 ml/kg/vrk.

Suosittelusta enimmäispäiväannoksesta 31 ml/kg/vrk saadaan aminohappoja 2,0 g/kg/vrk (vastaa tyypeä 0,32 g/kg/vrk), glukoosia 2,6 g/kg/vrk, lipidejä 0,9 g/kg/vrk ja kokonaisenergiasisältö 28 kcal/kg/vrk (vastaa ei-proteiiniperäistä energiaa 19 kcal/kg/vrk).

### *Pediatriset potilaat*

#### *Lapset (2–11-vuotiaat)*

### Annostus:

Enimmäisannos on 31 ml/kg/vrk. Annosta pitää säätää säännöllisesti vastaamaan pediatrisen potilaan tarvetta, joka vaihtelee enemmän kuin aikuispotilailla.

### Infuusionopeus:

Suositelu enimmäisinfuusionopeus on 1,8 ml/kg/h (vastaa aminohappoja 0,12 g/kg/h, glukoosia 0,15 g/kg/h ja lipidejä 0,05 g/kg/h). Suositellulla enimmäisinfuusionopeudella infuusion enimmäiskesto on 17 tuntia lukuun ottamatta poikkeustilanteita, joissa potilaan tilaa seurataan tarkoin.

Suositelu infuusion kesto on 12–24 tuntia.

Enimmäispäiväannos:

Enimmäispäiväannos vaihtelee potilaan kliinisen tilan mukaan ja voi vaihdella jopa päivästä toiseen. Suositeltu enimmäispäiväannos on 31 ml/kg/vrk.

Suosittelusta enimmäispäiväannoksesta 31 ml/kg/vrk saadaan aminohappoja 2 g/kg/vrk (vastaa tyypeä 0,32 g/kg/vrk), glukoosia 2,6 g/kg/vrk, lipidejä 0,9 g/kg/vrk ja kokonaisenergiasisältö 28 kcal/kg/vrk (vastaa ei-proteiiniperäistä energiaa 19 kcal/kg/vrk).

*Nuoret (12–16/18-vuotiaat)*

SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta voidaan käyttää nuorille samalla tavoin kuin aikuisille.

#### Antotapa

Laskimonsisäiseen käyttöön, infuusio keskuslaskimoon.

SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta on saatavilla viisi eri pakkauskokoa, jotka on tarkoitettu potilaille, joilla on suuri, kohtalaisesti suurentunut tai normaali ravinnontarve. Täydellisessä parenteraalisessa ravitsemuksessa hivenaineet, vitamiinit ja mahdollisesti elektrolyytit (ottaen huomioon SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen sisältämät elektrolyytit) tulee lisätä SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteseen potilaan tarpeen mukaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys kala-, muna-, soja- tai maapähkinäproteiineille tai vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea hyperlipidemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikeat veren hyytymishäiriöt
- Synnynnäiset aminohappoaineenvaihdunnan häiriöt
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, kun hemofiltratio- tai dialyysihoidoa ei ole saatavilla
- Akuutti sokki
- Kontrolloimaton hyperglykemia
- Valmisteen sisältämän elektrolyytin merkittävästi kohonnut pitoisuus seerumissa
- Infuusiohoidon yleiset vasta-aiheet: akuutti keuhkopöhö, ylinesteytys, hoitamaton sydämen vajaatoiminta
- Hemofagosyyttinen oireyhtymä
- Epästabiilit tilat (esim. vaikea trauman jälkeinen tila, hoitamaton diabetes mellitus, akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus, embolia, metabolinen asidoosi, vaikea sepsis, hypotoninen dehydraatio ja hyperosmolaarinen kooma)
- Vastasyntyneet ja alle 2-vuotiaat lapset.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Lipidien eliminaatiokyky on yksilöllistä ja tämän vuoksi sitä on seurattava rutiininomaisesti, yleensä tarkistamalla seerumin triglyseriditasot. Seerumin triglyseridipitoisuus ei saa ylittää 4 mmol/l infuusion aikana. Yliannostus voi johtaa rasvan ylikuormitusoireyhtymään, ks. kohta 4.8.

SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta tulee antaa varoen tiloissa, joissa rasva-aineenvaihdunta on häiriintynyt. Tällainen tila voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, haimatulehdus, maksan vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta ja sepsis.

Tämä lääkevalmiste sisältää sojaöljyä, kalaöljyä ja munafosfolipidejä, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa allergisia reaktioita. Allergisia ristireaktioita on havaittu soijan ja maapähkinän välillä.

Jatkuvaa, hyvin kontrolloitua infuusiota ja mahdollisesti volumetrisen pumpun käyttöä suositellaan, jotta välttyttäisiin liian nopean infuusion vaaroilta.

Elektrolyytti- ja nestetasapainohäiriöt (esim. epänormaalin korkea tai matala seerumin elektrolyyttitaso) tulee korjata ennen infuusion aloitusta.

SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on taipumusta elektrolyyttien kertymiseen. Laskimoinfuusion alussa potilaan tarkka kliininen seuranta on tarpeen. Jos ilmenee epätavallisia oireita, infuusio on lopetettava.

Koska keskuslaskimon käyttöön liittyy lisääntynyt infektioriski, katetrin asennuksessa ja käsittelyssä on noudatettava tiukkoja aseptisia varotoimia kontaminaation välttämiseksi.

Seerumin glukoosi- ja elektrolyyttitasoa ja osmolariteettia sekä neste- ja happo-emästatasapainoa ja maksaentsyymitasoja on seurattava.

Verenkuvaa ja hyytymistekijöitä tulee seurata, kun lipidejä annetaan pitkäaikaisesti.

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, fosfaatin ja kaliumin saantia tulee seurata huolellisesti hyperfosfatemian ja hyperkalemian ehkäisemiseksi.

Lisättävien yksittäisten elektrolyyttien määrä riippuu potilaan kliinisestä tilasta ja elektrolyyttien määrästä seerumissa.

Parenteraalista ravitsemusta tulee käyttää varoen maitohappoasidoosin, riittämättömän solujen hapensaannin ja kohonneen seerumin osmolariteetin yhteydessä.

Jos ilmenee anafylaktisen reaktion merkkejä tai oireita (kuume, vilunväreet, ihottuma tai hengenahdistus), infuusio on keskeytettävä välittömästi.

SmofKabiveni extra Nitrogen -valmisteen sisältämät lipidit voivat häiritä tiettyjä laboratoriotuloksia (esim. bilirubiini-, laktaattidehydrogenaasi-, happisaturaatio- ja hemoglobiinimääritystä), jos verinäyte otetaan ennen kuin lipidit ovat riittävässä määrin poistuneet verenkierrosta. Lipidit ovat useimmilla potilailla poistuneet 5–6 tunnin lipidittömän ajanjakson jälkeen.

Aminohappojen laskimonsisäisen infuusion seurauksena hivenaineiden ja erityisesti kuparin ja sinkin erittyminen virtsaan kasvaa. Tämä tulee ottaa huomioon hivenaineita annettaessa, varsinkin pitkäaikaisen laskimoravitsemuksen yhteydessä. SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen kanssa annettavan sinkin määrä tulee ottaa huomioon.

Aliravituilla potilailla parenteraalisen ravitsemuksen aloittaminen voi aiheuttaa nesteen kertymistä ja johtaa keuhkopöhhöön ja sydämen vajaatoimintaan sekä kaliumin, fosforin, magnesiumin ja vesiliukoisten vitamiinien pitoisuuden laskuun seerumissa. Nämä muutokset voivat tapahtua 24–48 tunnissa ja tämän takia parenteraalisen ravinnon antaminen tulisi aloittaa tälle potilasryhmälle varoen ja hitaasti, ja nesteen, elektrolyyttien, mineraalien ja vitamiinien määriä tulisi valvoa tarkasti ja muuttaa tarvittaessa.

SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti verivalmisteiden kanssa samalla infuusiolaitteistolla pseudoagglutinaatiovaaran vuoksi.

Insuliinin anto saattaa olla tarpeen hyperglykeemisille potilaille.

SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen koostumus on monimutkainen. Siksi muita liuoksia ei saa lisätä siihen, ellei niiden yhteensopivuutta ole osoitettu (ks. kohta 6.2).

#### Pediatriset potilaat

Aminohappokoostumuksensa vuoksi SmofKabiven extra Nitrogen ei sovi vastasyntyneille eikä alle 2-vuotiaille lapsille. Kliinistä kokemusta SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen käytöstä lapsille (2–16/18-vuotiaille) ei ole.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tietyillä lääkkeillä, kuten insuliinilla, voi olla vaikutusta elimistön lipaasijärjestelmään. Tällaisilla yhteisvaikutuksilla ei kuitenkaan näytä olevan suurta kliinistä merkitystä.

Hepariinin kliiniset annokset aiheuttavat ohimenevän lipoproteiinilipaasin vapautumisen verenkiertoon. Tämä voi ensin lisätä plasman lipolyysiä ja sen jälkeen pienentää ohimenevästi triglyseridipuhdistumaa.

Soijaöljy sisältää luonnostaan K<sub>1</sub>-vitamiinia. Sen pitoisuus SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteesa on kuitenkin niin pieni, ettei sillä odoteta olevan merkittävää vaikutusta kumariinijohdannaisilla hoidettujen potilaiden veren hyytymisprosesseihin.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ei ole tietoja. Lisääntymistoksisuustutkimuksia eläimillä ei ole tehty. Parenteraalisen ravinnon anto voi joskus olla välttämätöntä raskauden tai imetyksen aikana. SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta tulee käyttää raskauden aikana tai imettävillä naisilla vasta huolellisen harkinnan jälkeen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

	<i>Yleinen</i> ≥ 1/100 – < 1/10	<i>Melko harvinainen</i> ≥ 1/1 000 – < 1/100	<i>Harvinainen</i> ≥ 1/10 000 – < 1/1 000
<i>Sydän</i>			Takykardia
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		Ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>		Kohonneet maksaentsyymiarvot plasmassa	
<i>Verisuonisto</i>			Matala verenpaine, kohonnut verenpaine
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Lievä lämmönnousu	Vilunväristykset, huimaus, päänsärky	Yliherkkyysoireet (esim. anafylaktinen tai anafylaktoidinen

			reaktio, ihottuma, nokkosihottuma, punoitus, päänsärky), lämmön tai kylmän tuntemukset, kalpeus, syanoosi, niska-, selkä-, luu-, rinta- ja lannesärky
--	--	--	---

Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee, SmofKabiven extra Nitrogen -infuusio on keskeytettävä tai tarvittaessa jatkettava pienemmällä annostuksella.

#### *Rasvan ylikuormitusoireyhtymä*

Heikentynyt kyky eliminoida triglyseridejä voi johtaa rasvan ylikuormitusoireyhtymään. Yliannostus voi johtaa tähän oireyhtymään. Mahdolliset metabolisen ylikuormituksen merkit tulee huomioida. Syy voi olla geneettinen (yksilöllisesti erilainen aineenvaihdunta) tai lipidiaineenvaihdunta voi olla heikentynyt nykyisen tai aiemman sairauden vuoksi. Rasvan ylikuormitusoireyhtymä voi myös ilmetä vaikean hypertriglyseridemian yhteydessä jo suositellulla infuusionopeudella ja potilaan kliinisen tilan muuttuessa äkillisesti, kuten munuaisten vajaatoiminnan tai infektion yhteydessä. Rasvan ylikuormitusoireyhtymälle tunnusomaisia piirteitä ovat hyperlipidemia, kuume, lipidi-infiltraatio, hepatomegalia johon liittyy tai ei liity ikterusta, splenomegalia, anemia, leukopenia, trombosytopenia, veren hyytymishäiriöt, hemolyysi ja retikulosytoosi, epänormaalit maksan toimintakokeet ja kooma. Oireet häviävät yleensä kun lipidiemulsion infuusio lopetetaan.

#### *Aminohappojen yliannostus*

Muiden aminohappoliuosten lailla SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen aminohapposisältö saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, jos suositellut infuusionopeudet ylitetään. Tällaisia haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, vilunväreet ja hikoilu. Aminohappoinfuusio voi myös nostaa ruumiinlämpöä. Munuaisten vajaatoiminnassa typpipitoisten metaboliittien (esim. kreatiniinin, urean) pitoisuus voi kasvaa.

#### *Glukoosin yliannostus*

Jos potilaan glukoosipuhdistuman kapasiteetti ylitetään, seurauksena on hyperglykemia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Katso kohta 4.8 ”Rasvan ylikuormitusoireyhtymä”, ”Aminohappojen yliannostus” ja ”Glukoosin yliannostus”.

Jos lipidien tai aminohappojen yliannostuksen oireita ilmenee, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio lopetettava. Yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Ensihoitona annetaan tavanomaista

tukihoitoa kiinnittäen huomiota varsinkin hengitykseen ja sydämen ja verisuoniston toimintaan. Huolellinen laboratorioarvojen seuranta ja häiriöiden asianmukainen korjaaminen on oleellista.

Jos hyperglykemiaa ilmenee, se tulee hoitaa kliinisen tilanteen mukaisesti, joko antamalla insuliinia ja/tai säätämällä infuusionopeutta.

Yliannostus voi myös aiheuttaa nesteylikuormitusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja hyperosmolaliteettia.

Harvinaisissa vaikeissa tapauksissa tulee harkita hemodialyysyä, hemofiltraatiota tai hemo-diafiltraatiota.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parenteraaliset ravintovalmisteet. ATC-koodi: B05BA10

#### *Lipidiemulsio*

Smoflipidissä, joka on SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen lipidiemulsio, hiukkaskoko ja biologiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin endogeenisillä kylomikroneilla. Smoflipidin aineosilla (soijaöljyllä, keskipitkaketjuisilla triglyserideillä, oliiviöljyllä ja kalaöljyllä) on niiden energiasisällön lisäksi omat farmakodynaamiset ominaisuutensa.

Soijaöljy sisältää runsaasti välttämättömiä rasvahappoja. Runsaimmin esiintyy omega-6-rasvahappoa linolihappoa (noin 55–60 %). Alfa-linoleenihappoa, joka on omega-3-rasvahappo, esiintyy noin 8 %. Tämä SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen osa tuottaa tarvittavan määrän välttämättömiä rasvahappoja.

Keskipitkaketjuiset rasvahapot hapettuvat nopeasti ja muodostavat elimistölle välittömästi käytettävissä olevan energianlähteen.

Oliiviöljyn sisältämä energia on pääasiassa yksittäistydyttymättömien rasvahappojen muodossa, jotka eivät ole yhtä alttiita peroksidaatiolle kuin vastaava määrä monitydyttymättömiä rasvahappoja.

Kalaöljy sisältää suuren määrän eikosapentaeenihappoa (EPA) ja dokosaheksaeenihappoa (DHA). DHA on tärkeä solukalvojen rakenneosana, kun taas EPA on eikosanoidien eli prostaglandiinien, tromboksaanien ja leukotrienien esiaste.

Parenteraalisen ravintovalmisteen antoa kotona potilaille, joiden ravitsemusta on tarpeen tukea pitkäkestoisesti, on selvitetty kahdessa tutkimuksessa. Kummankin tutkimuksen ensisijainen tavoite oli osoittaa hoidon turvallisuus. Toisessa tutkimuksessa, joka tehtiin pediatrialle potilaille, toissijainen tavoite oli osoittaa hoidon teho. Tämä tutkimus oli ositettu ikäryhmittäin (1 kuukautta – < 2 vuotta ja 2–11 vuotta). Kummassakin tutkimuksessa todettiin, että Smoflipid-valmisteen ja vertailuvalmisteen (Intralipid 20 %) turvallisuusprofiilit ovat samat. Tehon mittareina pediatrialle potilaille käytettiin painon nousua, pituutta, painoindeksiä sekä pre-albumiinia, retinolia sitovaa proteiinia ja rasvahappojen profiilia. Ikäryhmien välillä ei havaittu eroja minkään tutkitun parametrin osalta, lukuun ottamatta rasvahappoprofiilia 4 viikon hoidon jälkeen. Smoflipid-valmistetta saaneiden potilaiden rasvahappoprofiilissa todettiin omega-3-rasvahappojen lisääntymistä plasman lipoproteiineissa ja veren punasolujen fosfolipideissä, mikä kuvastaa infuusiona annetun lipidiemulsion koostumusta.



### *Aminohapot ja elektrolyytit*

Aminohappoja, tavanomaisen ruuan proteiinien aineosia, käytetään kudosten proteiinisynteesiin ja ylimäärä ohjautuu elimistön lukuisiin aineenvaihduntareitteihin. Tutkimuksissa aminohappoinfuusiolla on todettu olevan termogeenisiä vaikutuksia.

### *Glukoosi*

Glukoosilla ei pitäisi olla muita farmakodynaamisia vaikutuksia, kuin normaalin ravitsemustilan ylläpito ja korjaaminen.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### *Lipidiemulsio*

Eri triglyserideillä on erilaiset puhdistumat, mutta seoksena Smoflipid eliminoituu nopeammin kuin pitkäketjuiset triglyseridit (LCT). Oliiviöljyllä on valmisteen komponenteista pienin eliminaationopeus (jonkin verran hitaampi kuin LCT:llä) ja keskipitkäketjuiset triglyseridit (MCT) eliminoituvat nopeimmin. Kalaöljyllä on LCT-seoksessa sama eliminaationopeus kuin LCT:llä yksinään.

### *Aminohapot ja elektrolyytit*

Infusoitujen aminohappojen ja elektrolyyttien farmakokineettiset ominaisuudet ovat pääasiassa samat kuin tavallisen ruuan sisältämien aminohappojen ja elektrolyyttien. Ruuan proteiinien aminohapot kulkeutuvat kuitenkin ensin porttilaskimoon ja sen jälkeen systeemiseen verenkiertoon, kun taas laskimoon annetut aminohapot annetaan suoraan systeemiseen verenkiertoon.

### *Glukoosi*

Infusoidun glukoosin farmakokineettiset ominaisuudet ovat pääosin samat kuin tavallisen ruuan sisältämän glukoosin.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteella ei ole tehty prekliinisiä turvallisuustutkimuksia. Smoflipidillä ja erilaisilla aminohappo-, glukoosi- ja natriumglyserofosfaattiliuoksilla tehtyt tavanomaiset prekliiniset turvallisuus-, pitkäaikaistoksisuus- ja genotoksisuustutkimukset eivät kuitenkaan ole tuoneet esiin erityisiä vaaroja ihmiselle. Teratogeenisiä tai muita embryotoksisia vaikutuksia ei havaittu kaneilla, joille annettiin aminohappoliuoksia, eikä näitä vaikutuksia ole odotettavissa annettaessa lipidiemulsioita ja natriumglyserofosfaattiliuoksia korvaushoidossa suositelluilla annoksilla. Embryotoksisia, teratogeenisiä tai vaikutusta lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa käytettäessä ravintovalmisteita (aminohappoliuokset, lipidiemulsiot ja natriumglyserofosfaatti) korvaushoidossa fysiologisella tasolla.

Marsuilla tehdyissä tutkimuksissa (maksimisaatiotesti) kalaöljyemulsio aiheutti kohtalaista ihon herkistymistä. Systeemisessä antigeenisyytestissä kalaöljyllä ei ollut anafylaktisia vaikutuksia.

Laskimonsisäinen SmofKabiven-infuusio (tarkoitettu antoreitti) sekä valtimonsisäinen, lihaksensisäinen, laskimoviereinen tai ihonalainen anto ei aiheuttanut lääkeaineeseen liittyviä muutoksia kaneilla. SmofKabiven on valmiste, jonka laadullinen koostumus on sama kuin SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteella

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glyseroli

Puhdistetut munafosfolipidit

all-*rac*- $\alpha$ -tokoferoli  
Natriumhydroksidi (pH:n säätö)  
Natriumoleaatti  
Väkevä etikkahappo (pH:n säätö)  
Kloorivetyhappo (pH:n säätö)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen saa sekoittaa vain sellaisten valmisteiden kanssa, joiden yhteensopivuus on osoitettu, ks. kohta 6.6.

## 6.3 Kesto aika

*Kesto aika myyntipakkauksessa*  
2 vuotta.

*Kesto aika sekoittamisen jälkeen*

Sekoitetun kolmikammio pussin kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 36 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

*Kesto aika lisäysten jälkeen*

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulisi käyttää välittömästi lisäysten jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei sekoittamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Säilytä suojapussissa.

*Säilytys lisäysten jälkeen:* Ks. kohta 6.3

*Kesto aika lisäysten jälkeen:* Ks. kohta 6.3

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Infuusio pussi koostuu monikammioisesta sisäpussista ja suojapussista. Sisäpussissa on kolme avattavilla saumoilla toisistaan eristettyä kammioita. Sisä- ja suojapussin välissä on hapensitoja. Sisäpussi on valmistettu monikerroksisesta Biofine-polymeerikalvosta.

Biofine-sisäpussi koostuu poly(propyleeni-ko-etyleenistä), synteettisestä kumista poly[styreeni-blokki-(butyleeni-ko-etyleenistä)] (SEBS) ja synteettisestä kumista poly(styreeni-blokki-isopreenistä (SIS). Infuusio- ja lisäysportit on valmistettu polypropyleenistä ja synteettisestä kumista poly[styreeni-blokki-(butyleeni-ko-etyleni)] (SEBS) ja niissä on synteettinen polyisopreeni-korkki (lateksiton). ”Sokea” portti, jota käytetään vain valmistuksen aikana, on valmistettu polypropyleenistä ja siinä on synteettinen polyisopreeni-korkki (lateksiton).

*Pakkaus koot:*

1 x 506 ml, 6 x 506 ml

1 x 1012 ml, 4 x 1012 ml

1 x 1518 ml, 4 x 1518 ml

1 x 2025 ml, 4 x 2025 ml  
1 x 2531 ml, 3 x 2531 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### *Käyttöohje*

Älä käytä jos pakkaus on vahingoittunut. Käytä vain jos aminohappo- ja glukoosiliuokset ovat kirkkaita ja värittömiä tai kellertäviä ja lipidiemulsio on valkoista ja tasa-aineista. Kolmen kammion liuokset on sekoitettava keskenään ennen käyttöä sekä ennen lisäysportin kautta tehtäviä lisäyksiä.

Saumojen avaamisen jälkeen pussia on käännettävä useita kertoja, jotta saataisiin tasainen seos, jossa ei näy faasien erottumista.

### *Yhteensopivuus*

Yhteensopivuustietoja on saatavilla rajatuille tilavuuksille valmisteita, joiden kaupanimet ovat Dipeptiven, Addaven, Vitalipid Adult ja Soluvit (lyofilisoitu), ja rajatuille pitoisuuksille geneerisiä elektrolyyttiliuoksia. Elektrolyyttilisäyksiä tehtäessä pussin jo sisältämät määrät on otettava huomioon, jotta potilaan kliiniseen tarpeeseen vastataan. Saadut tiedot puoltavat lisäyksiä tekemistä aktivoituun pussiin alla olevan taulukon mukaisesti:

	<b>Enimmäiskokonais sisältö</b>	
SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen pussikoko	1012 ml, 1518 ml, 2025 ml ja 2531 ml	506 ml
<b>Lisäys</b>	<b>Tilavuus</b>	
Dipeptiven	0–300 ml	0–150 ml
Addaven	0–20 ml	0–10 ml
Soluvit (lyofilisoitu)	0–2 injektiopulloa	0–1 injektiopulloa
Vitalipid Adult	0–20 ml	0–10 ml
	<b>Pitoisuus</b>	
Natrium	0–150 mmol/l	0–150 mmol/l
Kalium	0–150 mmol/l	0–150 mmol/l
Kalsium	0–5 mmol/l	0–5 mmol/l
Magnesium	0–5 mmol/l	0–5 mmol/l
Fosfaatti (Addiphos) TAI Fosfaatti (Glycophos)	0–15 mmol/l 0–30 mmol/l	0–15 mmol/l 0–30 mmol/l
Sinkki	0–0,2 mmol/l	0–0,2 mmol/l
Seleeni	0–2 mikromol/l	0–2 mikromol/l

Huom. Tämä taulukko on tarkoitettu yhteensopivuuden osoittamiseen, eikä se ole annosteluohje.

Lisäykset on tehtävä aseptisesti.

Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt infuusioneste on hävitettävä infuusion jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB, S-751 74 Uppsala, Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34208

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.3.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

SmofKabiven extra Nitrogen infusionsvätska, emulsion

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

SmofKabiven extra Nitrogen består av en trekammarpåse. Påsens kamrar innehåller följande delvolymmer för de fem olika förpackningsstorlekarna.

	506 ml	1012 ml	1518 ml	2025 ml	2531 ml	Per 1000 ml
10 % aminosyralösning med elektrolyter	331 ml	662 ml	993 ml	1325 ml	1656 ml	654 ml
42 % glukoslösning	102 ml	204 ml	306 ml	408 ml	510 ml	202 ml
20 % lipidemulsion	73 ml	146 ml	219 ml	292 ml	365 ml	144 ml

Vilket motsvarar följande totalinnehåll:

Aktiva innehållsämnen	506 ml	1012 ml	1518 ml	2025 ml	2531 ml	Per 1000 ml
Alanin	4,6 g	9,3 g	14 g	19 g	23 g	9,2 g
Arginin	4,0 g	7,9 g	12 g	16 g	20 g	7,9 g
Glycin	3,6 g	7,3 g	11 g	15 g	18 g	7,2 g
Histidin	1,0 g	2,0 g	3,0 g	4,0 g	5,0 g	2,0 g
Isoleucin	1,7 g	3,3 g	5,0 g	6,6 g	8,3 g	3,3 g
Leucin	2,4 g	4,9 g	7,3 g	9,8 g	12 g	4,8 g
Lysin (som acetat)	2,2 g	4,4 g	6,6 g	8,7 g	11 g	4,3 g
Metionin	1,4 g	2,8 g	4,3 g	5,7 g	7,1 g	2,8 g
Fenylalanin	1,7 g	3,4 g	5,1 g	6,8 g	8,4 g	3,3 g
Prolin	3,7 g	7,4 g	11 g	15 g	19 g	7,3 g
Serin	2,2 g	4,3 g	6,5 g	8,6 g	11 g	4,3 g
Taurin	0,33 g	0,66 g	1,0 g	1,3 g	1,7 g	0,65 g
Treonin	1,5 g	2,9 g	4,4 g	5,8 g	7,3 g	2,9 g
Tryptofan	0,66 g	1,3 g	2,0 g	2,7 g	3,3 g	1,3 g
Tyrosin	0,13 g	0,26 g	0,40 g	0,53 g	0,66 g	0,26 g
Valin	2,1 g	4,1 g	6,2 g	8,2 g	10 g	4,1 g
Kalciumkloriddihydrat <i>motsvarande</i> kalciumklorid	0,14 g	0,29 g	0,43 g	0,58 g	0,72 g	0,28 g
Natriumglycerofosfat (hydrat) <i>motsvarande</i> natriumglycerofosfat	1,2 g	2,3 g	3,5 g	4,6 g	5,8 g	2,3 g
Magnesiumsulfatheptahydrat <i>motsvarande</i> magnesiumsulfat	0,31 g	0,62 g	0,92 g	1,2 g	1,5 g	0,61 g
Kaliumklorid	1,2 g	2,3 g	3,5 g	4,6 g	5,8 g	2,3 g
Natriumacetattrihydrat <i>motsvarande</i> natriumacetat	0,82 g	1,6 g	2,5 g	3,3 g	4,1 g	1,6 g
Zinksulfatheptahydrat <i>motsvarande</i> zinksulfat	0,0033 g	0,0066 g	0,010 g	0,013 g	0,017 g	0,0066 g
Glukosmonohydrat <i>motsvarande</i>	43 g	86 g	129 g	171 g	214 g	

glukos						85 g
Sojaolja, raffinerad	4,4 g	8,8 g	13 g	18 g	22 g	8,7 g
Triglycerider, medellängkedjiga	4,4 g	8,8 g	13 g	18 g	22 g	8,7 g
Olivolja, raffinerad	3,7 g	7,3 g	11 g	15 g	18 g	7,2 g
Fiskolja, rik på omega-3-syror	2,2 g	4,4 g	6,6 g	8,8 g	11 g	4,3 g

Motsvarande:

	506 ml	1012 ml	1518 ml	2025 ml	2531 ml	Per 1000 ml
• Aminosyror	33,1 g	66,3 g	99,4 g	133 g	166 g	65,5 g
• Kväve	5,3 g	10,6 g	15,9 g	21,2 g	26,5 g	10,5 g
• Elektrolyter						
- natrium	20,6 mmol	41,3 mmol	61,9 mmol	82,6 mmol	103 mmol	40,8 mmol
- kalium	15,5 mmol	30,9 mmol	46,4 mmol	61,9 mmol	77,3 mmol	30,5 mmol
- magnesium	2,6 mmol	5,2 mmol	7,7 mmol	10,3 mmol	12,9 mmol	5,1 mmol
- kalcium	1,3 mmol	2,6 mmol	3,9 mmol	5,2 mmol	6,5 mmol	2,6 mmol
- fosfat <sup>1</sup>	6,4 mmol	12,9 mmol	19,3 mmol	25,8 mmol	32,2 mmol	12,7 mmol
- zink	0,02 mmol	0,04 mmol	0,06 mmol	0,08 mmol	0,10 mmol	0,04 mmol
- sulfat	2,6 mmol	5,2 mmol	7,8 mmol	10,4 mmol	13,0 mmol	5,1 mmol
- klorid	18,0 mmol	36,1 mmol	54,1 mmol	72,2 mmol	90,2 mmol	35,6 mmol
- acetat	63,1 mmol	126 mmol	189 mmol	253 mmol	316 mmol	125 mmol
• Kolhydrater						
- glukos (vattenfri)	42,8 g	85,7 g	129 g	171 g	214 g	84,7 g
• Lipider	14,6 g	29,2 g	43,8 g	58,4 g	73,0 g	28,9 g
• Energiinnehåll						
- totalt ca	450 kcal 1,9 MJ	900 kcal 3,8 MJ	1350 kcal 5,6 MJ	1800 kcal 7,5 MJ	2250 kcal 9,4 MJ	889 kcal 3,7 MJ
- icke-protein ca	317 kcal 1,3 MJ	635 kcal 2,7 MJ	952 kcal 4,0 MJ	1270 kcal 5,3 MJ	1590 kcal 6,6 MJ	627 kcal 2,6 MJ

<sup>1</sup> Bidraget är från både lipidemulsionen och aminosyralösningen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, emulsion.

Glukos- och aminosyralösningarna är klara, färglösa eller svagt gula och partikelfria. Lipidemulsionen är vit och homogen.

Osmolalitet: ca 1600 mosmol/kg vatten

Osmolaritet: ca 1300 mosmol/l

pH (efter blandning): ca 5,6

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Parenteral nutrition till vuxna och barn som är 2 år eller äldre när oral eller enteral nutrition är omöjlig, otillräcklig eller kontraindicerad.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Efter blandning av de tre kamrarna framträder produkten som en vit emulsion.

Dosering och infusionshastighet bör styras av patientens förmåga att eliminera lipider och metabolisera kväve och glukos samt patientens näringsbehov, se avsnitt 4.4.

Doseringen bör anpassas till patientens kliniska tillstånd, kroppsvikt, närings- och energibehov, och justeras vid oralt/enteralt näringsintag.

Den mängd kväve som krävs för att bibehålla kroppens proteinmassa beror på patientens tillstånd (t.ex. nutritionsstatus och grad av katabolisk stress eller anabolism).

### *Vuxna*

Vid normal nutritionsstatus eller vid tillstånd med mild katabolisk stress är behovet 0,10–0,15 g kväve/kg/dygn (0,6–0,9 g aminosyror/kg/dygn). Hos patienter med måttlig till hög metabolisk stress, med eller utan malnutrition är behovet 0,15–0,25 g kväve/kg/dygn (0,9–1,6 g aminosyror/kg/dygn). Vid vissa tillstånd (t.ex. brännskada eller uttalad anabolism) kan kvävebehovet vara ännu större.

### Dosering:

Dosintervallet 13–31 ml SmofKabiven extra Nitrogen/kg/dygn ger 0,14–0,32 g kväve/kg/dygn (motsvarande 0,85–2,0 g aminosyror/kg/dygn) samt 12–28 kcal/kg/dygn av total energi (8–19 kcal/kg/dygn av icke-proteinhaltig energi). Detta täcker behovet för flertalet patienter. Till överviktiga patienter ska dosen beräknas från den uppskattade idealvikten.

### Infusionshastighet:

Maximal infusionshastighet för glukos är 0,25 g/kg/timme, för aminosyror 0,1 g/kg/timme och för lipider 0,15 g/kg/timme.

Infusionshastigheten ska inte överstiga 1,5 ml/kg/timme (motsvarande 0,13 g glukos, 0,10 g aminosyror och 0,04 g lipider/kg/timme). Rekommenderad infusionstid är 14–24 timmar.

### Maximal dygnsdos:

Den maximala dygnsdosen varierar med patientens kliniska tillstånd och kan också ändras från dag till dag. Den rekommenderade maximala dygnsdosen är 31 ml/kg/dygn.

Den maximala dygnsdosen på 31 ml/kg/dygn ger 2,0 g aminosyror/kg/dygn (0,32 g kväve/kg/dygn), 2,6 g glukos/kg/dygn, 0,9 g lipider/kg/dygn och ett totalt energiinnehåll på 28 kcal/kg/dygn (motsvarande 19 kcal/kg/dygn av icke-proteinhaltig energi).

### *Pediatrik population*

#### *Barn (2–11 år)*

### Dosering:

Dosen på upp till 31 ml/kg/dygn bör regelbundet anpassas till kraven hos den pediatrika patienten, som varierar mer än hos vuxna patienter.

### Infusionshastighet:

Den rekommenderade maximala infusionshastigheten är 1,8 ml/kg/timme (motsvarande 0,12 g aminosyror/kg/timme, 0,15 g glukos/kg/timme och 0,05 g lipider/kg/timme). Vid den rekommenderade maximala infusionshastigheten, infundera inte under längre tid än 17 timmar, utom i undantagsfall och då med noggrann övervakning.

Rekommenderad infusionstid är 12–24 timmar.

Maximal dygnsdos:

Den maximala dygnsdosen varierar med patientens kliniska tillstånd och kan också ändras från dag till dag. Den rekommenderade maximala dygnsdosen är 31 ml/kg/dygn.

Den rekommenderade maximala dygnsdosen på 31 ml/kg/dygn ger 2 g aminosyror/kg/dygn (motsvarande 0,32 g kväve/kg/dygn), 2,6 g glukos/kg/dygn, 0,9 g lipider/kg/dygn och ett totalt energiinnehåll på 28 kcal/kg/dygn (motsvarande 19 kcal/kg/dygn av icke-proteinhaltig energi).

*Ungdomar (12–16/18 år)*

Till ungdomar kan SmofKabiven extra Nitrogen användas som till vuxna.

#### Administreringssätt

Intravenös användning, infusion i central ven.

SmofKabiven extra Nitrogen tillhandahålls i fem förpackningsstorlekar avsedda för patienter med högt, måttligt förhöjt eller basalt behov av näring. För att ge en total parenteral nutrition ska spårelement, vitaminer och eventuella ytterligare elektrolyter (med hänsyn till elektrolytinnehåll i SmofKabiven extra Nitrogen) tillsättas till SmofKabiven extra Nitrogen enligt patientens behov.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot fisk-, ägg, soja- eller jordnötsprotein eller mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår hyperlipidemi
- Svår leversvikt
- Svåra koagulationsrubbingar
- Medfödd rubbning av aminosyrametabolismen
- Svår njursvikt utan tillgång till hemofiltration eller dialys
- Akut chock
- Okontrollerad hyperglykemi
- Patologiskt förhöjda serumnivåer av någon av de ingående elektrolyterna
- Allmänna kontraindikationer mot infusionsterapi: akut lungödem, övervätskning och okompenserad hjärtinsufficiens
- Hemofagocyterande syndrom
- Instabila tillstånd (t.ex. svåra posttraumatiska tillstånd, okompenserad diabetes mellitus, akut hjärtinfarkt, stroke, embolism, metabolisk acidosis, allvarlig sepsis, hypoton dehydrering och hyperosmolär koma)
- Nyfödda och barn under 2 år.

### **4.4 Varningar och försiktighet**



Förmågan att eliminera lipider är individuell och bör därför övervakas enligt läkares rutiner. Detta görs i allmänhet genom att kontrollera triglyceridnivåerna. Serumkoncentrationen av triglycerider ska inte överstiga 4 mmol/l under infusionen. Överdoserings kan leda till "Fat overload syndrome", se avsnitt 4.8.

SmofKabiven extra Nitrogen ska ges med försiktighet vid tillstånd med störd lipidmetabolism, vilket kan inträffa hos patienter med njurinsufficiens, diabetes mellitus, pankreatit, leverinsufficiens, hypotyroidism eller sepsis.

SmofKabiven extra Nitrogen innehåller sojaolja, fiskolja och äggfosfolipider, vilka i sällsynta fall kan orsaka allergiska reaktioner. Det har även förekommit korsallergireaktioner mellan soja och jordnötter.

För att undvika risker förenade med för höga infusionshastigheter rekommenderas en kontinuerlig och välkontrollerad infusion, om möjligt administrerad med hjälp av en volumetrisk pump.

Störningar i elektrolyt- och vätskebalansen (t.ex. onormalt höga eller låga elektrolytnivåer i serum) ska korrigeras innan infusionen påbörjas.

SmofKabiven extra Nitrogen ska ges med försiktighet till patienter som har tendens till elektrolytretention. Vid start av intravenös infusion krävs noggrann klinisk övervakning. Om några onormala symtom inträffar måste infusionen avbrytas.

På grund av ökad risk för infektioner vid infusion i central ven ska strikt aseptisk teknik tillämpas vid kateterinläggning och hantering, för att undvika kontaminering.

Serumglukos, -elektrolyter och -osmolaritet såväl som vätskebalans, syra-basbalans och leverenzymerna ska övervakas.

Blodstatus och koagulationsfaktorer ska följas om lipider ges under en längre tidsperiod.

För patienter med njurinsufficiens bör tillförseln av fosfat och kalium kontrolleras noggrant för att undvika hyperfosfatemi och hyperkalemi.

Den mängd elektrolyter som ska tillsättas styrs av patientens tillstånd samt av elektrolytnivåerna i serum.

Parenteral nutrition ska ges med försiktighet vid laktacidosis, vävnadshypoxi och ökad serumosmolaritet.

Vid varje tecken på anafylaktisk reaktion (feber, frossa, utslag eller andnöd) ska infusionen omedelbart avbrytas.

Lipidinnehållet i SmofKabiven extra Nitrogen kan störa vissa laboratorieanalyser (t.ex. bilirubin, laktatdehydrogenas, syremättnad, hemoglobin) om blodprov tas innan de tillförda lipiderna eliminerats från blodet i tillräcklig utsträckning. Hos de flesta patienter elimineras lipider från blodet inom 5–6 timmar efter avslutad infusion.

Intravenös infusion av aminosyror är förenad med ökad urinutsöndring av spårelement, i synnerhet koppar och zink. Detta ska beaktas vid dosering av spårelement, speciellt vid långvarig intravenös nutrition. Mängden zink som administreras med SmofKabiven extra Nitrogen bör tas med i beräkningen.

Hos undernärda patienter kan insättande av parenteral nutrition, och därmed en snabb ändring av vätskebalansen, orsaka lungödem och hjärtinsufficiens så väl som minskad serumkoncentration av kalium, fosfor, magnesium och vattenlösliga vitaminer. Förändringarna uppträder inom 24–48 timmar

och därför rekommenderas en försiktig och långsam insättning av behandlingen för dessa patienter tillsammans med en noggrann övervakning och behövliga justeringar i tillförseln av vätska, elektrolyter, mineraler och vitaminer.

SmofKabiven extra Nitrogen ska inte ges parallellt med blodprodukter via samma infusionsset på grund av risken för pseudoagglutinerings.

Hos patienter med hyperglykemi kan det vara nödvändigt att tillföra insulin.

SmofKabiven extra Nitrogen har en komplex komposition. Andra lösningar får därför inte tillsättas om kompatibilitet inte är visad (se avsnitt 6.2).

#### Pediatrisk population

På grund av sammansättningen av aminosyralösningen i SmofKabiven extra Nitrogen är produkten inte lämplig att använda till nyfödda eller barn under 2 år. Det finns ingen klinisk erfarenhet av att ge SmofKabiven extra Nitrogen till barn och ungdomar (2–16/18 år).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Vissa läkemedel, som insulin, kan påverka kroppens lipassystem. Denna typ av interaktion förefaller emellertid ha begränsad klinisk betydelse.

Heparin i kliniska doser ger övergående en frisläppning av lipoproteinlipas. Detta kan initialt ge en ökning av lipolysen i plasma, följt av en tillfälligt minskad clearance av triglycerider.

Sojaolja har ett naturligt innehåll av vitamin K<sub>1</sub>. Halten i SmofKabiven extra Nitrogen är emellertid så låg att den inte förväntas påverka koagulationen hos patienter som behandlas med kumarinderivat.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Det finns inga data från användning av SmofKabiven extra Nitrogen till gravida eller ammande kvinnor. Det finns inga djurstudier tillgängliga med avseende på reproduktionstoxikologi. Parenteral nutrition kan ibland vara nödvändigt vid graviditet eller amning. SmofKabiven extra Nitrogen bör ges till gravida och ammande kvinnor först efter noggrant övervägande.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

#### **4.8 Biverkningar**

	<i>Vanliga</i> ≥1/100 till <1/10	<i>Mindre vanliga</i> ≥1/1000 till <1/100	<i>Sällsynta</i> ≥1/10 000 till <1/1000
<i>Hjärtat</i>			Takykardi
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>			Andnöd
<i>Magtarmkanalen</i>		Aptitlöshet, illamående, kräkningar	
<i>Metabolism och nutrition</i>		Förhöjda plasmanivåer av leverenzym	
<i>Blodkärl</i>			Hypotension, hypertension

<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Liten ökning av kroppstemperaturen	Frossa, yrsel, huvudvärk	Överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, hudutslag, urtikaria, rodnad, huvudvärk), upplevelse av värme eller kyla, blekhet, cyanos, smärtor i nacke, rygg, skelett, bröst och länder
--	------------------------------------	--------------------------	--

Om dessa biverkningar inträffar bör infusionen av SmofKabiven extra Nitrogen stoppas eller, om nödvändigt, fortsätta med reducerad dos.

#### *”Fat overload syndrome”*

Försämrad förmåga hos patienten att eliminera triglycerider kan leda till ”Fat overload syndrome”. Syndromet kan bero på överdosering. Möjliga tecken på metabolisk ”overload” måste observeras. Anledningen kan vara genetisk (individuellt varierande metabolism). Lipidmetabolismen kan också vara påverkad av pågående eller tidigare sjukdom. Detta syndrom kan också uppträda vid uttalad hypertriglyceridemi och kan uppstå även vid rekommenderad infusionshastighet i samband med plötslig förändring av patientens kliniska tillstånd, såsom försämring av njurfunktionen eller infektion. ”Fat overload syndrome” karakteriseras av hyperlipemi, feber, lipidinfiltration, hepatomegali med eller utan ikterus, splenomegali, anemi, leukopeni, trombocytopeni, koagulationsrubbningar, hemolys och retikulocytos, abnorma leverfunktionstest samt koma. Symptomen försvinner oftast om behandlingen avbryts.

#### *Överdoserering av aminosyralösning*

Som för andra aminosyralösningar kan aminosyrainnehållet i SmofKabiven extra Nitrogen orsaka oönskade effekter om den rekommenderade infusionshastigheten överskrids. Symptomen är illamående, kräkningar, frossa och svettning. Aminosyrainfusionen kan också orsaka en förhöjd kroppstemperatur. Vid nedsatt njurfunktion kan ökade nivåer av kväveinnehållande metaboliter (t.ex. kreatinin, urea) förekomma.

#### *Överdoserering av glukoslösning*

Om patientens förmåga till glukosc Clearance överskrids kommer hyperglykemi uppstå.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoserering**

Se avsnitt 4.8 ”Fat overload syndrome”, ”Överdoserering av aminosyralösning” och ”Överdoserering av glukoslösning”.

Om symptom på överdosering av lipider eller aminosyror uppträder ska infusionshastigheten minskas eller infusionen avbrytas. Specifik antidot för överdos saknas. I akuta situationer bör allmänt stödjande

åtgärder vidtas med särskild hänsyn till respiratorisk och kardiovaskulär funktion. Noggrann övervakning av biokemiska parametrar är nödvändigt med adekvat behandling av specifika abnormaliteter.

Om hyperglykemi uppstår ska den behandlas i enlighet med den kliniska situationen, antingen med administrering av insulin och/eller med justering av infusionshastigheten.

Överdoserings kan leda till övervätskning, elektrolytobalans och hyperosmolalitet.

I sällsynta allvarliga fall kan hemodialys, hemofiltration eller hemodiafiltration övervägas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lösningar för parenteral nutrition. ATC-kod: B05BA10

#### *Lipidemulsion*

Smoflipid är den lipidemulsion som ingår SmofKabiven extra Nitrogen och den har en partikelstorlek och biologiska egenskaper som liknar dem hos endogena kylomikroner. Ingredienserna i Smoflipid (sojaolja, medellångkedjiga triglycerider (MCT), olivolja och fiskolja) har förutom sitt energiinnehåll olika farmakodynamiska egenskaper.

Sojaolja har ett högt innehåll av essentiella fettsyror. Omega-6-fettsyran linolsyra är den mest förekommande (ca 55–60 %). Alfa-linolensyra, som är en omega-3-fettsyra, ingår till ca 8 %. Denna del av SmofKabiven extra Nitrogen tillgodoser det nödvändiga behovet av essentiella fettsyror.

Medellångkedjiga triglycerider (MCT) oxideras snabbt och förser kroppen med en form av omedelbart tillgänglig energi.

Olivolja ger huvudsakligen energi i form av enkelomättade fettsyror, som är mycket mindre känsliga för peroxidering än motsvarande mängd fleromättade fettsyror.

Fiskolja karakteriseras av ett högt innehåll av eikosapentaensyra (EPA) och dokosahexaensyra (DHA). DHA är en viktig strukturell komponent i cellmembranen, medan EPA är en prekursor till eikosanoider, som prostaglandiner, tromboxaner och leukotriener.

Två studier på parenteral nutrition i hemmet till patienter i behov av långsiktigt nutritionsupplement har utförts. Det primära målet med båda studierna var att visa säkerhet. I en av studierna, som gjordes på barn, var effekt det sekundära målet. Denna studie var stratifierad efter åldersgrupp (1 månad - <2 år respektive 2–11 år). Båda studierna visade att Smoflipid har samma säkerhetsprofil som jämförelseprodukten (Intralipid 20 %). I den pediatrika studien mättes effekt genom viktökning, längd, BMI, pre-albumin, retinolbindande protein och fettsyraprofil. Det fanns ingen skillnad mellan grupperna i någon av parametrarna utom fettsyraprofilen efter 4 veckor behandling. Fettsyraprofilen för de patienter som fått Smoflipid visade en ökning i omega-3 fettsyror i plasmalipoproteiner och fosfolipider från röda blodkroppar, vilket återspeglar sammansättningen av den infunderade lipidemulsionen.

#### *Aminosyror och elektrolyter*

Aminosyror ingår i proteiner i vanlig föda. De används vid syntes av proteiner i kroppens vävnader och eventuellt överskott metaboliseras. Studier har visat att aminosyrainfusion har en temperaturhöjande effekt.

### *Glukos*

Glukos har inga farmakodynamiska effekter förutom dess bidrag till att underhålla eller bygga upp en normal näringsstatus.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Lipidemulsion*

De olika triglyceriderna i lipidemulsionen Smoflipid har olika clearance, men Smoflipid som blandning elimineras snabbare än långkedjiga triglycerider (LCT). Olivolja har långsammast eliminationshastighet av komponenterna (något långsammare än LCT) och medellångkedjiga triglycerider (MCT) har snabbast. Fiskolja i blandning med LCT har samma eliminationshastighet som LCT ensamt.

### *Aminosyror och elektrolyter*

De farmakokinetiska egenskaperna hos de infunderade aminosyrorna och elektrolyterna är i huvudsak de samma som för aminosyror och elektrolyter som tillförs via vanlig föda. Aminosyror som tillförs via födan når dock den systemiska cirkulationen via portalvenen medan intravenöst infunderade aminosyror når den systemiska cirkulationen direkt.

### *Glukos*

De farmakokinetiska egenskaperna för infunderad glukos är i huvudsak de samma som för glukos tillfört via födan.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska säkerhetsstudier har ej utförts med SmofKabiven extra Nitrogen. Emellertid har prekliniska studier med Smoflipid såväl som med aminosyralösningar och glukoslösningar med olika koncentrationer och natriumglycerofosfat inte visat på någon speciell risk för människor grundat på konventionella, farmakologiska säkerhetsstudier, toxicitet vid upprepad dos och gentoxikologiska studier. Inga teratogena effekter eller andra embryotoxiska effekter av aminosyralösningar har observerats hos kanin och förväntas inte av lipidemulsioner och natriumglycerofosfatlösningar som ges i rekommenderade doser som substitutionsterapi. Nutritionsprodukter (aminosyralösningar, lipidemulsioner och natriumglycerofosfat) som används vid substitutionsterapi i fysiologiska nivåer förväntas inte vara embryotoxiska, teratogena eller påverka reproduktionsförmåga eller fertilitet.

I ett test på marsvin (maximeringstest) gav fiskolja lindrig hudsensibilisering. Ett test för systemisk antigenicitet tydde inte på någon anafylaktisk potential av fiskolja.

SmofKabiven givet som intravenös infusion (den avsedda administrationsvägen) samt intraarteriella, intramuskulära, paravenösa och subkutana injektioner gav inga substansrelaterade förändringar hos kaniner. SmofKabiven är en produkt med samma kvalitativa komposition som SmofKabiven extra Nitrogen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Glycerol

Renade äggfosfolipider

all-*rac*- $\alpha$ -Tokoferol

Natriumhydroxid (pH-justering)

Natriumoleat

Ättiksyra, koncentrerad (pH-justering)

Saltsyra (pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

SmofKabiven extra Nitrogen får endast blandas med produkter för vilka blandbarheten har dokumenterats, se avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

*Hållbarhet i originalförpackningen*  
2 år.

*Hållbarhet efter blandning*

Vid användning av den blandade trekammarpåsen har kemisk och fysikalisk stabilitet visats i 36 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionsvätskan användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är användaren ansvarig för lagringstid och lagringsförhållanden och dessa ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8 °C.

*Hållbarhet efter tillsatser*

Om tillsatser görs ska blandningarna av mikrobiologiska skäl användas direkt. Om blandningarna inte används omedelbart efter beredning är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2–8 °C såvida inte blandning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas. Förvaras i ytterpåsen.

*Förvaring av läkemedlet efter tillsatser:* Se avsnitt 6.3.

*Hållbarhet efter tillsatser:* Se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen består av en innerpåse med flera kamrar samt en ytterpåse. Innerpåsen är indelad med öppningsbara svetsar i tre kamrar. En syreabsorberare är placerad mellan ytter- och innerpåse. Innerpåsen är tillverkad av en polymerfilm i flera lager, Biofine.

Biofinefilmen består av poly(propylen-co-etylen), syntetisk gummi poly[styren-block-(butylen-co-etylen)] (SEBS) och syntetisk gummi poly(styren-block-isopren) (SIS). Infusions- och tillsatsportarna är tillverkade av polypropylen och syntetiskt gummi poly[styren-block-(butylen-co-etylen)] (SEBS) och har proppar av syntetisk polyisopren (latexfri). Den blinda porten som bara används under tillverkningen är tillverkad av polypropylen och har en propp av syntetisk polyisopren (latexfri).

*Förpackningsstorlekar:*

1 x 506 ml, 6 x 506 ml  
1 x 1012 ml, 4 x 1012 ml  
1 x 1518 ml, 4 x 1518 ml  
1 x 2025 ml, 4 x 2025 ml  
1 x 2531 ml, 3 x 2531 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Användarinstruktioner

Produkten ska inte användas om förpackningen är skadad. Använd innehållet endast om aminosyra- och glukoslösningarna är klara och färglösa eller svagt gula och om lipidemulsionen är vit och homogen. Innehållet i de tre separata kamrarna måste blandas före användning samt före tillsatser via tillsatsporten.

Efter svetsarnas öppnande ska innerpåsen vändas ett antal gånger för att säkerställa en homogen blandning som inte uppvisar något som helst tecken på fassetparation.

### Blandbarhet

Kompatibilitetsdata är tillgängliga för de namngivna produkterna Dipeptiven, Addaven, Vitalipid Adult och Soluvit (lyofiliserad) i begränsade volymer och generiska elektrolyter i begränsade koncentrationer. Vid tillförsel av elektrolyter bör hänsyn tas till de mängder som redan finns i påsen för att tillgodose patientens kliniska behov. Genererade data stödjer tillägg till den aktiverade påsen enligt sammanfattande tabell nedan:

	<b>Maximalt totalinnehåll</b>	
SmofKabiven extra Nitrogen påstorlek	1012 ml, 1518 ml, 2025 ml och 2531 ml	506 ml
<b>Tillsats</b>	<b>Volym</b>	
Dipeptiven	0–300 ml	0–150 ml
Addaven	0–20 ml	0–10 ml
Soluvit (lyofiliserad)	0–2 flaskor	0–1 flaska
Vitalipid Adult	0–20 ml	0–10 ml
	<b>Koncentration</b>	
Natrium	0–150 mmol/l	0–150 mmol/l
Kalium	0–150 mmol/l	0–150 mmol/l
Kalcium	0–5 mmol/l	0–5 mmol/l
Magnesium	0–5 mmol/l	0–5 mmol/l
Fosfat (Addiphos) ELLER Fosfat (Glycophos)	0–15 mmol/l 0–30 mmol/l	0–15 mmol/l 0–30 mmol/l
Zink	0–0,2 mmol/l	0–0,2 mmol/l
Selen	0–2 mikromol/l	0–2 mikromol/l

Obs! Denna tabell är avsedd att indikera kompatibilitet. Det är inte en doseringsriktlinje.

Tillsatser ska utföras aseptiskt.

Enbart för engångsbruk. All lösning som återstår efter infusionen måste kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB, S-751 74 Uppsala, Sverige

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34208

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15 september 2017

Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.3.2022