

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SMOFlipid 200 mg/ml infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 000 ml infuusionestettä sisältää:

Soijaöljy, puhdistettu	60,0 g
Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit	60,0 g
Oliiviöljy, puhdistettu	50,0 g
Kalaöljy, runsaasti omega-3-happoja sisältävä	30,0 g
Kokonaisenergia:	8,4 MJ/l (= 2000 kcal/l)
pH:	noin 8
Osmolaliteetti	noin 380 mOsm/kg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 000 ml emulsiota sisältää enintään 5 mmol natriumia (natriumhydroksidina ja natriumoleaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, emulsio

Valkoinen, tasa-aineinen emulsio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Energian ja välttämättömien rasvahappojen ja omega-3-rasvahappojen saannin varmistamiseen osana potilaille annettavaa laskimoravitsemusta, kun ravinnon anto suun kautta tai enteraalisesti on mahdotonta, riittämätöntä tai vasta-aiheista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus ja infuusionopeus riippuvat potilaan kyvystä eliminoida infusoitua rasvaa, katso kohta 4.4.

Aikuiset

Tavallinen annos on 1,0–2,0 g rasvaa/kg/vrk, mikä vastaa 5–10 ml/kg/vrk.

Suosittelunopeus on 0,125 g rasvaa/kg/h, mikä vastaa 0,63 ml SMOFlipidiä/kg/h.

Enimmäisinfuusionopeus on 0,15 g rasvaa/kg/h, vastaten 0,75 ml SMOFlipidiä/kg/h.

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneet ja pienet lapset

Aloitusannos on 0,5–1,0 g rasvaa/kg/vrk, jonka jälkeen annosta lisätään peräkkäin 0,5–1,0 g rasvaa/kg/vrk enimmäisannokseen 3,0 g rasvaa/kg/vrk.

Vuorokausiannosta 3 g rasvaa/kg/vrk, joka vastaa 15 ml SMOFlipidiä/kg/vrk, ei ole suositeltavaa ylittää.

Infuusionopeus ei saa ylittää 0,125 g rasvaa/kg/h.

Ennenaikaisesti syntyneille ja vastasyntyneille, joilla on alhainen syntymäpaino, SMOFlipid tulee antaa noin 24 tuntia kestäväenä jatkuvana infuusiona.

Lapset

Vuorokausiannosta 3 g rasvaa/kg/vrk, joka vastaa 15 ml SMOFlipidiä/kg/vrk, ei ole suositeltavaa ylittää.

Vuorokausiannos tulee nostaa asteittain ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Infuusionopeus ei saa ylittää 0,15 g rasvaa/kg/h.

Antotapa

Infuusio annetaan ääreis- tai keskuslaskimoon.

Kun lääkettä käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, liuos (pusseissa ja antovälineistössä) on suojattava valolta, kunnes liuksen antaminen on saatettu loppuun (ks. kohdat 4.4, 6.3 ja 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys kala-, muna-, soija- tai maapähkinäproteiinille tai valmisteeseen jollekin vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea hyperlipidemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikeat verenhiutelmahäiriöt
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, kun hemofiltratio- tai dialyysihoidoa ei ole saatavilla
- Akuutti sokki
- Infuusiohoidon yleiset vasta-aiheet: äkillinen keuhkopöhö, nesteen pidäytyminen kehoon ja epätasapainossa oleva sydämen vajaatoiminta
- Epästabiilit tilat (esim. vaikea trauman jälkeinen tila, hoitamaton diabetes mellitus, akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus, embolia, metabolinen asidoosi ja vaikea sepsis sekä hypotoninen dehydraatio).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rasvan eliminaatiokyky on yksilöllistä ja siksi sitä on seurattava rutiininomaisesti, yleensä tarkistamalla triglyseriditasot. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on huomattava hyperlipidemian riski (esim. potilaat, jotka saavat suuria rasva-annoksia, joilla on vaikea sepsis, sekä vastasyntyneet, joilla on erittäin alhainen syntymäpaino). Seerumin triglyseridipitoisuus saa yleisesti olla infuusion aikana enintään 3 mmol/l. Jos seerumin tai plasman triglyseridipitoisuus ylittää arvon 3 mmol/l infuusion aikana tai sen jälkeen, annoksen pienentämistä tai rasvaemulsion lopettamista harkittava. Yliannostus voi johtaa rasvan ylikuormitusoireyhtymään, ks. kohta 4.8.

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

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa SMOFlipidiä potilaille, joiden rasva-aineenvaihdunta on heikentynyt, esimerkiksi seuraavien tilojen vuoksi: munuaisten vajaatoiminta, sokeritauti, haimatulehdus, heikentynyt maksan toiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta ja sepsis.

Kliinistä kokemusta sokeritautia tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on

rajoitetusti.

Keskipitkaketjuisten rasvahappojen anto yksinään voi johtaa metaboliseen asidoosiin. Tämä vaara voidaan suurelta osin poistaa antamalla samanaikaisesti SMOFlipidin sisältämiä pitkäketjuisia rasvahappoja. Hiilihydraattien samanaikainen anto vähentää edelleen metabolisen asidoosin riskiä. Näin ollen suositellaan hiilihydraattien tai hiilihydraatteja sisältävien aminohappoliuosten samanaikaista infuusiota. Laskimoravitsemuksen seurantaan yleensä kuuluvat laboratoriokokeet tulee tehdä säännöllisesti. Tällaisia ovat veren glukoositaso, happo-emästasapainon, nestetasapainon ja elektrolyyttien määritykset, maksan toimintakokeet ja täydellinen verenkuva.

Jos ilmenee anafylaktisen reaktion merkkejä tai oireita (kuten kuumetta, vilunväristyksiä, ihottumaa tai hengenahdistusta), infuusio on välittömästi keskeytettävä.

SMOFlipidiä tulee antaa varoen vastasyntyneille ja keskosille, joilla on hyperbilirubinemia tai keuhkoverenpainetauti. Verihiutaleiden määrää, maksan toimintaa ja seerumin triglyseridipitoisuutta tulee seurata vastasyntyneillä, erityisesti ennenaikaisesti syntyneillä, jotka saavat pitkäaikaista laskimoravitsemusta.

Laskimonsisäisen parenteraalisen ravinneliuoksen altistaminen valolle voi, erityisesti hivenaineiden ja/tai vitamiinien mukaan sekoittamisen jälkeen, vaikuttaa haitallisesti vastasyntyneiden hoitotulokseen peroksidien ja muiden hajoamistuotteiden muodostumisen takia. Kun SMOFlipidiä käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, sitä on suojattava ympäristön valolta, kunnes valmisteen antaminen on saatettu loppuun (ks. kohdat 4.2, 6.3 ja 6.6).

Plasman suuret lipidipitoisuudet voivat häiritä joitakin veren laboratoriokokeita, esim. hemoglobiinimääritystä.

1 000 millilitraa SMOFlipidiä sisältää enimmillään 5 mmol natriumia. Tämä on otettava huomioon, jos potilaan on noudatettava vähäsuolaista ruokavaliota.

Muiden lääkkeiden tai aineiden lisäämistä SMOFlipidiin tulee välttää, ellei yhteensopivuutta tunneta (ks. kohdat 6.2 ja 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliiniset hepariiniannokset vapauttavat lipoproteiinilipaasia verenkiertoon ohimenevästi. Tämä saattaa lisätä aluksi lipolyysiiä plasmassa, minkä jälkeen triglyseridipuhdistuma pienenee hetkellisesti.

Soijaöljy sisältää luonnostaan K₁-vitamiinia. SMOFlipidin K₁-vitamiinipitoisuus on kuitenkin niin pieni, ettei se odotettavasti vaikuta merkittävästi verenhiyytymisjärjestelmään potilailla, joita hoidetaan kumariinijohdoksilla.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Tietoa SMOFlipid-altistuksesta raskauden tai imetyksen aikana ei ole saatavilla. Lisääntymistoksisuustutkimuksia eläimillä ei ole tehty. Laskimoravitseminen voi joskus olla välttämätöntä raskauden ja imetyksen aikana. SMOFlipidiä tulisi käyttää raskaana oleville tai imettäville naisille vasta perusteellisen harkinnan jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Rasvaemulsioiden annon aikana havaitut haittavaikutukset:

	<i>Yleiset</i> ($\geq 1/100$, < 1/10)	<i>Melko harvinaiset</i> ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	<i>Harvinaiset</i> ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	<i>Hyvin harvinaiset</i> (< 1/10\ 000)
<i>Verisuonisto</i>			hypotensio, hypertensio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			hengenahdistus	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				priapismi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	vähäinen kehon lämmön nousu	vilunväreet	yliherkkyysreaktiot (esim. anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, ihottuma, nokkosihottuma, punoitus, päänsärky), lämmön tai kylmän tuntemukset, kalpeus, syanoosi, niska-, selkä-, luu-, rinta- ja lannekivut	

Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee tai jos triglyseriditaso infuusion aikana ylittää arvon 3 mmol/l, SMOFlipid-infuusio on keskeytettävä tai tarvittaessa jatkettava pienemmällä annostuksella.

SMOFlipid tulee aina antaa osana täydellistä parenteraalista ravitsemusta, johon sisältyvät aminohapot ja glukoosi. Pahoinvointia, oksentelua ja hyperglykemiaa esiintyy oireina tiloissa, joissa käytetään parenteraalista ravitsemusta, ja ne voivat joskus olla yhteydessä parenteraaliseen ravitsemukseen.

Veren triglyseridi- ja glukoositasojen seuranta suositellaan, jotta vältettäisiin näiden pitoisuuksien mahdollisesti haitallinen nousu.

Rasvarasitusoireyhtymä

Potilailla, joiden kyky eliminoida triglyseridejä on heikentynyt, yliannostus voi aiheuttaa rasvarasitusoireyhtymän. Mahdollisen metabolisen rasituksen merkit tulee huomioida. Syy voi olla geneettinen (yksilöllisesti erilainen aineenvaihdunta) tai rasva-aineenvaihdunta voi olla heikentynyt nykyisen tai aiemman sairauden takia. Rasvarasitusoireyhtymä voi myös kehittyä vaikean hypertriglyseridemian yhteydessä jo suositellulla infuusionopeudella ja potilaan klinisen tilan muuttuessa äkillisesti esimerkiksi munuaistoiminnan heikentyessä tai tulehduksen yhteydessä. Oireyhtymälle tunnusomaisia piirteitä ovat hyperlipidemia, kuume, eri elinten rasvakertymät, maksan suurentuminen ja mahdollisesti keltaisuus, pernan suurentuminen, anemia, leukopenia, trombositopenia, hyytymishäiriöt, hemolyyysi ja retikulosytoosi, epänormaalit maksan toimintakokeet ja tajuttomuus. Oireet häviävät yleensä, kun rasvaemulsion infuusio lopetetaan. Jos ilmenee rasvarasitusoireyhtymän merkkejä, SMOFlipid-infuusio on keskeytettävä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Rasvarasitusoireyhtymään johtava yliannostus voi johtua liian nopeasta infuusiosta tai potilaan kliinisen tilan muutoksesta, esim. munuaisten vajaatoiminnan tai infektion takia, suositellulla nopeudella annetun pitkäkestoisen infuusion aikana.

Yliannostus voi aiheuttaa haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Näissä tapauksissa rasvainfuusio on lopetettava tai sitä on tarvittaessa jatkettava pienemmällä annoksella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parenteraaliset ravintovalmisteet, rasvaemulsiot. ATC-koodi: B05BA02

Rasvaemulsion hiukkaskoko ja biologiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin endogeenisillä kylomikroneilla. SMOFlipidin aineosilla (soijaöljyllä, keskipitkäketjuisilla triglyserideillä, oliiviöljyllä ja kalaöljyllä) on niiden energiasisällön lisäksi myös 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 SMOFlipidin osa tuottaa tarvittavan määrän välttämättömiä rasvahappoja.

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

Oliiviöljyn sisältämä energia on pääasiassa yksittäistyydyttymättömien 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 rakenneosia, kun taas EPA on eikosanoidien eli prostaglandiinien, tromboksaanien ja leukotrienien esiaste.

E-vitamiini suojaa tyydyttymättömiä rasvahappoja lipidiperoksidaatiolta.

Pitkäkestoista ravitsemushoitoa tarvitsevilla potilailla on tehty kaksi tutkimusta kotona annettavalla parenteraalisella ravitsemushoidolla. Molempien tutkimusten ensisijaisena tavoitteena oli turvallisuuden osoittaminen. Tehon osoittaminen oli toissijaisena tavoitteena toisessa tutkimuksessa, joka tehtiin lapsipotilailla. Tämä tutkimus jaoteltiin ikäryhmittäin (1 kk – < 2-vuotiaat ja 2–11-vuotiaat). Molemmat tutkimukset osoittivat, että SMOFlipidillä on samanlainen turvallisuusprofiili kuin vertailuvalmisteella (Intralipid 200 mg/ml). Tehon mittareina lapsitutkimuksessa olivat painonnousu, pituus, painoindeksi, prealbumiini, retinolia sitova proteiini ja rasvahappoprofiili. Ryhmien välillä ei ollut eroa näiden parametrien suhteen paitsi rasvahappoprofiilissa neljän viikon hoidon jälkeen. SMOFlipidiä saaneiden potilaiden rasvahappoprofiilissa todettiin omega-3-rasvahappojen nousu plasman lipoproteiineissa ja punasolujen fosfolipideissa, mikä kuvastaa

infuusiona annetun lipidiemulsion koostumusta.

5.2 Farmakokineetiikka

Eri triglyserideillä on erilaiset puhdistumat, mutta seoksena SMOFlipid eliminoituu nopeammin kuin pitkäketjuiset triglyseridit (LCT), jolloin triglyseriditasot infuusion aikana ovat alhaisemmat. 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa prekliinisissä kerta-annos- ja pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa sekä genotoksisuustutkimuksissa SMOFlipidillä ei ole havaittu muita vaikutuksia kuin mitä on odotettavissa suurten lipidiannosten jälkeen. Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin pieni ohimenevä tulehdusreaktio valtimoon, laskimon viereen tai ihon alle annetun injektion jälkeen. Joillakin eläimillä havaittiin lihakseen annetun injektion jälkeen kohtalaisia ohimeneviä tulehdusreaktioita ja kudosnekroosia.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli
Munalesitiini
all-*rac*- α -Tokoferoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi pH:n säätöön
Natriumoleaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Kestoaika pakkauksen avaamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen emulsio 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.

Kun valmistetta käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, liuos (pusseissa ja antovälineistössä) on suojattava valolta, kunnes liuoksen antaminen on saatettu loppuun (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 6.6).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

Säilyvyys sekoittamisen jälkeen

Jos SMOFlipidiin tehdään lisäyksiä, seokset on käytettävä välittömästi mikrobiologiselta kannalta katsoen. Jos seoksia ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, mutta normaalisti infuusiopussia ei saisi säilyttää kauemmin kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei lisäyksiä ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasipullo

Väritöntä tyyppin II lasia, butyylikumitulppa.

Infuusio-pussi

Pakkaus koostuu sisäpussista (primaaripakkaus) ja suojapussista. Sisä- ja suojapussin välissä on hapensitoja ja eheysindikaattori (Oxalert™).

- Sisäpussi on valmistettu monikerroksisesta Biofine-polymeerikalvosta.
- Biofine-sisäpussin kalvo koostuu poly(propyleeni/etyleen)ikopolymeeristä ja termoplastisesta elastomeeristä (SEBS ja SIS). Infuusio- ja lisäysportti on valmistettu polypropyleenistä ja termoplastisesta elastomeerista (SEBS) ja niissä on synteettinen polyisopreenikorkki.
- Hapelta suojaava suojapussi koostuu polyetyleenitereftalaatista ja polyolefiinista tai polyetyleenitereftalaatista, polyolefiinista ja etyleeni-vinyylialkoholikopolymeeristä (EVOH).
- Hapensitoja koostuu polymeeripussissa olevasta rautajauheesta.
- Eheysindikaattori koostuu happiherkstä luoksesta polymeeripussissa.

Suojapussi, hapensitoja ja eheysindikaattori on hävitettävä suojapussin avaamisen jälkeen. Eheysindikaattori (Oxalert™) reagoi vapaan hapen kanssa ja muuttuu väritään kirkkaasta mustaksi, jos suojapussi on vahingoittunut.

Pakkauskoot:

Lasipullot

100 ml, 10 x 100 ml, 250 ml, 10 x 250 ml, 500 ml, 10 x 500 ml

Muovipussit

100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml, 250 ml, 10 x 250 ml, 500 ml, 12 x 500 ml, 1000 ml, 6 x 1000 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käyttöohjeet

Käytä vain tasakoosteista emulsiota.

Kun valmistetta käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, se on suojattava valolta, kunnes sen antaminen on saatettu loppuun. SMOFlipid-valmisteen altistaminen ympäristön valolle, erityisesti hivenaineiden ja/tai vitamiinien mukaan sekoittamisen jälkeen, tuottaa peroksiedeja ja muita hajoamistuotteita, joiden määrää voidaan vähentää suojaamalla valmiste valolta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 6.3).

Infuusio-pussi: Eheysindikaattori (Oxalert™) tulee tarkistaa ennen suojapussin poistamista. Jos indikaattori on musta, happea on päässyt suojapussiin ja valmiste on hävitettävä.

Tarkista emulsio ennen käyttöä silmämääräisesti faasien erottumisen varalta. Varmista, että lopullisessa infuusionesteessä ei näy merkkejä faasien erottumisesta.

Tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä.

Lisäykset

SMOFlipid voidaan aseptisesti sekoittaa aminohappo-, glukoosi- ja elektrolyyttiliuosten kanssa valmistettaessa ravintoliuoksia täydellistä laskimoravitsemusta varten.

Tietoja lisättävien aineiden yhteensopivuudesta ja seosten säilytysajoista on saatavilla tarvittaessa myyntiluvan haltijalta.

Lisäykset on tehtävä aseptisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19351

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.2.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SMOFlipid 200 mg/ml infusionsvätska, emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1000 ml infusionsvätska innehåller:

Sojaolja, raffinerad	60,0 g
Triglycerider, medellångkedjiga	60,0 g
Olivolja, raffinerad	50,0 g
Fiskolja, rik på omega-3 fettsyror	30,0 g
Totalt energiinnehåll	8,4 MJ/l (=2000 kcal/l)
pH	ca 8
Osmolalitet	ca 380 mOsm/kg

Hjälpämne med känd effekt:

1000 ml emulsion innehåller upp till 5 mmol natrium (som natriumhydroxid och natriumoleat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, emulsion

Vit homogen emulsion

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För tillförsel av energi, essentiella fettsyror och omega-3-fettsyror till patienter, som del av en parenteral nutritionsregim, när peroral eller enteral nutrition är omöjlig, otillräcklig eller kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patientens förmåga att eliminera tillfört fett ska styra dosering och infusionshastighet, se avsnitt 4.4.

Vuxna

Normaldosen är 1,0–2,0 g fett/kg kroppsvikt/dygn, motsvarande 5–10 ml/kg kroppsvikt/dygn.

Den rekommenderade infusionshastigheten är 0,125 g fett/kg kroppsvikt/timme, motsvarande 0,63 ml SMOFlipid/kg kroppsvikt/timme. Den maximala infusionshastigheten är 0,15 g fett/kg kroppsvikt/timme, motsvarande 0,75 ml SMOFlipid/kg kroppsvikt/timme.

Pediatrisk population

Nyfödda och småbarn

Den initiala dosen ska vara 0,5–1,0 g fett/kg kroppsvikt/dygn och successivt ökas med 0,5-1,0 g fett/kg kroppsvikt/dygn upp till 3,0 g fett/kg kroppsvikt/dygn.

Det rekommenderas att inte överstiga en daglig dos på 3 g fett/kg kroppsvikt/dygn, motsvarande 15 ml SMOFlipid/kg kroppsvikt/dygn.

Infusionshastigheten får inte överstiga 0,125 g fett/kg kroppsvikt/timme.

Hos prematurer och nyfödda med låg födelsevikt ska infusionen av SMOFlipid ske kontinuerligt under 24 timmar.

Barn

Det rekommenderas att inte överstiga en daglig dos på 3 g fett/kg kroppsvikt/dygn, motsvarande 15 ml SMOFlipid/kg kroppsvikt/dygn.

Den dagliga dosen ska successivt ökas under första administreringsveckan.

Infusionshastigheten får inte överstiga 0,15 g fett/kg kroppsvikt/timme.

Administreringssätt

Intravenös infusion via perifer eller central ven.

Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska lösningen (i påsar och administreringsset) skyddas från ljusexponering fram till dess att administreringen är avslutad (se avsnitten 4.4, 6.3 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot fisk-, ägg-, soja- eller jordnötsprotein, mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår hyperlipidemi
- Svår leversvikt
- Svåra koagulationsrubbningar
- Svår njurinsufficiens utan tillgång till hemofiltration eller dialys
- Akut chock
- Allmänna kontraindikationer mot infusionsterapi: akut lungödem, övervätskning, okompenserad hjärtinsufficiens
- Instabila tillstånd (t.ex. svåra posttraumatiska tillstånd, obehandlad diabetes mellitus, akut hjärtinfarkt, stroke, embolism, metabolisk acidosis, svår sepsis och hypoton dehydrering).

4.4 Varningar och försiktighet

Förmågan att eliminera fett är individuell och ska därför följas enligt läkares rutiner. Detta görs i allmänhet genom att kontrollera triglyceridnivåerna. Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med en ökad risk för hyperlipidemi (t.ex. patienter med hög lipiddosering, svår sepsis och nyfödda med extremt låg födelsevikt). Serumkoncentrationen av triglycerider ska generellt inte överstiga 3 mmol/l under infusionen. Minskning av dosen eller avbrott av infusionen ska övervägas om triglyceridnivåerna i serum eller plasma under eller efter infusionen överstiger 3 mmol/l. Överdoser kan leda till "Fat overload syndrome", se avsnitt 4.8.

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

Försiktighet ska iaktas vid tillstånd med störd fettmetabolism, vilket kan inträffa t.ex. hos patienter

med njurinsufficiens, diabetes mellitus, pankreatit, leverinsufficiens, hypotyroidism eller sepsis.

Kliniska data från patienter med diabetes mellitus eller njursvikt är begränsade.

Tillförsel av enbart medellängkedjiga fettsyror kan leda till metabolisk acidosis. Denna risk elimineras till största delen genom samtidig tillförsel av de långkedjiga fettsyror som ingår i SMOFlipid. Samtidig administrering av kolhydrater bidrar ytterligare till riskreduktionen. Därför rekommenderas att kolhydrater eller kolhydrathaltiga aminosyralösningar infunderas samtidigt med lipidemulsionen. Laboratorietest som generellt används vid övervakning av intravenös nutrition ska utföras regelbundet. Dessa test inkluderar blodglukosnivåer, syra-basbalans, vätskebalans, elektrolyter, leverfunktionstest och fullständig blodstatus.

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

SMOFlipid ska ges med försiktighet till nyfödda och prematurer med hyperbilirubinemi eller lunghypertension. Hos nyfödda, särskilt hos prematurer med långvarig parenteral nutrition, ska halten trombocyter, leverfunktion och halten triglycerider i serum monitoreras.

Ljusexponering av lösningar för intravenös parenteral nutrition, särskilt efter tillsats av spårelement och/eller vitaminer, kan ha negativa effekter på det kliniska resultatet hos nyfödda på grund av bildningen av peroxider och andra nedbrytningsprodukter. Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska SMOFlipid skyddas från omgivande ljus fram till dess att administreringen är avslutad (se avsnitten 4.2, 6.3 och 6.6).

Höga nivåer av lipider i plasma kan störa vissa laboratorieresultat, t.ex. hemoglobin.

SMOFlipid innehåller upp till 5 mmol natrium per 1000 ml. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Tillsats av andra läkemedel eller substanser till SMOFlipid ska generellt undvikas, om inte kompatibilitet är visad (se avsnitt 6.2 och 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Sojaolja har ett naturligt innehåll av vitamin K₁. Halten i SMOFlipid 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 SMOFlipid till gravida eller ammande kvinnor. Gängse djurstudier avseende reproduktionstoxikologi saknas. Parenteral nutrition kan ibland vara nödvändigt vid graviditet eller amning. SMOFlipid ska 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

Biverkningar som observerats vid tillförsel av fettemulsioner:

	<i>Vanliga</i> ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<i>Mindre vanliga</i> ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	<i>Sällsynta</i> ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	<i>Mycket sällsynta</i> ($< 1/10\ 000$)
<i>Blodkärl</i>			Hypotoni, hypertoni	
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>			Andnöd	
<i>Magtarmkanalen</i>		Aptitlöshet, illamående, kräkningar		
<i>Reproduktions- organ och bröstkörtel</i>				Priapism
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället</i>	Liten ökning av kroppstemperatur	Frysningar	Överkänslighetsrea- ktioner (t.ex. anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, hudutslag, urtikaria, rodnad, huvudvärk), upplevelse av värme eller kyla, blekhet, cyanos, smärtor i nacke, rygg, skelett, bröst och ländrygg	

Om dessa biverkningar inträffar eller om triglyceridnivån stiger över 3 mmol/l, ska infusionen av SMOFlipid stoppas eller, om nödvändigt, fortsätta med reducerad dos.

SMOFlipid ska alltid vara en del av total parenteral nutrition, inkluderande aminosyror och glukos. Illamående, kräkningar och hyperglykemi är symtom relaterade till tillstånd där parenteral nutrition är indicerat, och ibland kan symtomen förknippas med parenteral nutrition.

Övervakning av triglyceridnivåer och blodglukos rekommenderas, för att undvika förhöjda nivåer, vilket kan vara skadligt.

”Fat overload syndrome”

Försämrad förmåga hos patienten att eliminera triglycerider kan leda till ”Fat overload syndrome” beroende på överdos. Möjliga tecken på metabolisk ”overload” måste observeras. Anledningen kan vara genetisk (metabolismen varierar individuellt). Fettmetabolismen 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 hyperlipidemi, feber, fettinfiltration i organ, hepatomegali med eller utan ikterus, splenomegali, anemi, leukopeni, trombocytopeni, koagulationsrubbningar, hemolys och retikulocytos, abnorma leverfunktionstest samt koma. Symptomen försvinner oftast om behandlingen avbryts. Om symtom på ”fat overload syndrome” uppstår ska infusionen av SMOFlipid avbrytas.

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
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdosis som leder till "fat overload syndrome" kan inträffa som ett resultat av en alltför snabb infusionshastighet eller vid rekommenderad infusionshastighet i samband med en förändring i patientens kliniska tillstånd, t.ex. försämring av njurfunktionen eller infektion.

Överdosis kan leda till biverkningar (se avsnitt 4.8). I sådana fall ska fettinfusionen stoppas eller, om nödvändigt, fortsätta med reducerad dos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lösningar för parenteral nutrition, fettemulsioner, ATC-kod: B05BA02

Fettemulsionen har en partikelstorlek och biologiska egenskaper som liknar dem hos naturliga kylomikroner. Ingredienserna i SMOFlipid; sojaolja, medellångkedjiga triglycerider, olivolja och fiskolja har förutom sitt energinnehåll olika farmakodynamiska egenskaper.

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

Medellångkedjiga fettsyror oxideras snabbt och förser kroppen med en form av omedelbart tillgänglig energi.

Olivolja ger huvudsakligen energi i form av enkelomättade fettsyror, som är 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.

Vitamin E skyddar omättade fettsyror mot lipidperoxidering.

Två studier med parenteral nutrition i hemmet har utförts på patienter som behöver långtidsbehandling med nutritionsstöd. Det främsta målet med båda studierna var att visa säkerhet. Det sekundära målet i en av studierna var att visa effekt. Denna studie gjordes på pediatrika patienter och var uppdelad i åldersgrupper (1 månad–<2 år respektive 2–11 år). Båda studierna visade att SMOFlipid har likvärdig säkerhetsprofil som jämförelseprodukten (Intralipid 200 mg/ml). I den pediatrika studien utvärderades effekten i viktökning, längd, kroppsmasseindex, pre-albumin, retinolbindande protein och fettsyraprofil. Det var ingen skillnad mellan grupperna för någon av parametrarna förutom fettsyraprofilen efter 4 veckors behandling. Fettsyraprofilen hos SMOFlipid-patienterna visade en ökning av omega-3 fettsyror i plasmalipoproteiner och i fosfolipider från erythrocyter, vilket återspeglar sammansättningen av den administrerade fettemulsionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De olika triglyceriderna har olika clearance, men SMOFlipid som blandning elimineras snabbare än långkedjiga triglycerider (LCT) med lägre triglyceridnivåer under infusion. 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I gängse prekliniska studier avseende singeldos- och flerdostoxicitet samt genotoxicitet, sågs inga andra effekter med SMOFlipid än de som förväntas efter administrering av höga doser lipider. I en studie i kanin observerades en lindrig, övergående inflammation vid intraarteriell, paravenös eller subkutan administrering. Vid intramuskulär administrering sågs en övergående moderat inflammation och vävnadsnekros hos vissa djur.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol
Ägglecitin
all-*rac*- α -Tokoferol
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid för pH-justering
Natriumoleat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter brytandet av förpackningen

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 25 °C. Från mikrobiologisk synvinkel ska emulsionen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2–8 °C.

Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska lösningen (i påsar och administreringsset) skyddas från ljusexponering fram till dess att administreringen är avslutad (se avsnitten 4.2, 4.4 och 6.6).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Hållbarhet efter blandning

Om tillsatser görs till SMOFlipid, ska blandningarna av mikrobiologiska skäl användas direkt. Om

blandningarna inte används omedelbart efter beredning är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar. Förvaringstiden för infusionspåsen ska normalt ej överskrida 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte tillsatserna har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska

Typ II glas, färglös, med butylgummipropp

Infusionspåse

Påsen består av en innerpåse (primärförpackning) med en yterpåse. En syreabsorberare och en integritetsindikator (Oxalert™) är placerad mellan inner- och yterpåsen.

- Innerpåsen består av en polymerfilm i flera lager, Biofine.
- Biofinepåsen består av en poly(propylen/etylen) co-polymer och termoplastiska elastomerer (SEBS och SIS). Infusions- och tillsatsportarna är tillverkade av polypropylen och termoplastisk elastomer (SEBS) och försedda med en propp av syntetiskt polyisopren.
- Den syretäta yterpåsen består av polyetylentereftalat och polyolefin eller polyetylentereftalat, polyolefin och etylen-vinylalkohol co-polymer (EVOH).
- Syreabsorberaren består av järnpulver inneslutet i en påse av polymermaterial.
- Integritetsindikatorn består av en syrekänslig lösning i en påse av polymermaterial.

Yterpåsen, syreabsorberaren och integritetsindikatorn skall kasseras efter brytandet av yterpåsen. Integritetsindikatorn (Oxalert™) reagerar med fritt syre och ändras från klar till svart i händelse av skada på yterpåsen.

Förpackningsstorlekar:

Glasflaskor

100 ml, 10 x 100 ml, 250 ml, 10 x 250 ml, 500 ml, 10 x 500 ml

Plastpåsar

100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml, 250 ml, 10 x 250 ml, 500 ml, 12 x 500 ml, 1000 ml, 6 x 1000 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Användes endast om emulsionen är homogen.

Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska produkten skyddas från ljusexponering fram till dess att administreringen är avslutad. Om SMOFlipid exponeras för omgivande ljus, särskilt efter tillsats av spårelement och/eller vitaminer, bildas det peroxider och andra nedbrytningsprodukter, som kan minskas om produkten skyddas mot ljusexponering (se avsnitten 4.2, 4.4 och 6.3).

Infusionspåse: Integritetsindikatorn (Oxalert™) skall inspekteras innan yterpåsen avlägsnas. Om indikatorn är svart har syre trängt igenom yterpåsen och produkten skall kasseras. Inspektera emulsionen visuellt med avseende på fassetparation före administrering. Säkerställ att den slutgiltiga emulsionen inte visar något tecken på fassetparation.

Endast för engångsbruk. Eventuell överbliven emulsion ska kasseras.

Tillsatser

SMOFlipid kan blandas aseptiskt med aminosyra-, glukos- och elektrolytlösningar för att producera

lösningar för total parenteral nutrition.

Blandbarhetsdata för ett antal tillsatser och förvaringstider för olika blandningar tillhandahålles på förfrågan från innehavaren av försäljningstillståndet.

Tillsatser ska utföras aseptiskt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19351

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.2.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 1.10.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.10.2021