

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

Aloitussuositus 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.

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 dialyysihoitoa ei ole saatavilla
- Akuutti sokki
- Infuusion hoidon yleiset vasta-aiheet: äkillinen keuhkopöhö, nesteen pidättyminen 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. Eriyistä 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 on 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 sojaöljyä, 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.

Keskikipäketjuisten 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-emästasapaino, nestetasapaino 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.

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 lipolyyysiä 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tietoa SMOFlipid-altistuksesta raskauden tai imetyksen aikana ei ole saatavilla. Lisäantamistoksisuustutkimuksia eläimillä ei ole tehty. Laskimoravitsemus 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> (≥ 1/100, < 1/10)	<i>Melko harvinaiset</i> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<i>Harvinaiset</i> (≥ 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	yliherkkyysoireet (esim. anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, ihottuma, nokkosihottuma, punoitus, päänsärky), lämmön tai kylmän tuntemukset, kalpeus, syanoosi, niska-, selkä-, luu-, rinta- ja kylkikivut	

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 suosittelulla infuusionopeudella ja potilaan kliinisen 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, trombosytopenia, hyytymishäiriöt, hemolyysi ja retikuloosyyttien lisääntyminen, 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 rakenneosana, kun taas EPA on eikosanoidien eli prostaglandiinien, tromboksaanien ja leukotrieenien 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 fosfolipideissä, mikä kuvastaa infuusiona annetun lipidiemulsion koostumusta.

5.2 Farmakokinetiikka

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

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 pullon 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.

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 suoja-pussista. Sisä- ja suoja-pussin välissä on

hapensitoja ja eheysindikaattori (Oxalert™).

- Sisäpussi on valmistettu monikerroksisesta Biofine-polymeerikalvosta.
- Biofine-sisäpussin kalvo koostuu poly(propyleeni/etylenei)kopolymeeristä 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 väriltään 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 pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käyttöohjeet

Käytä vain tasakoosteista emulsiota. Infuusio- ja suojapussi: 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

10.10.2018