

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nutriflex Lipid 56/144/40 infuusioneste, emulsio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Käyttövalmiin infuusionesteen sisältö kammioiden sekoittamisen jälkeen:

<i>yläkammiosta (glukoosiliuos)</i>	1000 ml:ssa	625 ml:ssa	1250 ml:ssa	1875 ml:ssa
Glukoosimonohydraatti	158,4 g	99,00 g	198,0 g	297,0 g
vastaa glukoosia	144,0 g	90,00 g	180,0 g	270,0 g
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti	2,496 g	1,560 g	3,120 g	4,680 g
Sinkkiasetaattidihydraatti	7,024 mg	4,390 mg	8,780 mg	13,17 mg

<i>keskikammiosta (rasvaemulsio)</i>	1000 ml:ssa	625 ml:ssa	1250 ml:ssa	1875 ml:ssa
Soijaöljy, puhdistettu	20,00 g	12,50 g	25,00 g	37,50 g
Keskipitkäketjuiset triglyseridit	20,00 g	12,50 g	25,00 g	37,50 g

<i>alakammiosta (aminohappoliuos)</i>	1000 ml:ssa	625 ml:ssa	1250 ml:ssa	1875 ml:ssa
Isoleusiini	3,284 g	2,053 g	4,105 g	6,158 g
Leusiini	4,384 g	2,740 g	5,480 g	8,220 g
Lysiinihydrokloridi	3,980 g	2,488 g	4,975 g	7,463 g
vastaa lysiniä	3,186 g	1,991 g	3,982 g	5,973 g
Metioniini	2,736 g	1,710 g	3,420 g	5,130 g
Fenyylialaniini	4,916 g	3,073 g	6,145 g	9,218 g
Treoniini	2,540 g	1,588 g	3,175 g	4,763 g
Tryptofaani	0,800 g	0,500 g	1,000 g	1,500 g
Valiini	3,604 g	2,253 g	4,505 g	6,758 g
Arginiini	3,780 g	2,363 g	4,725 g	7,088 g
Histidiinihydrokloridimonohydraatti	2,368 g	1,480 g	2,960 g	4,440 g
vastaa histidiiniä	1,753 g	1,095 g	2,191 g	3,286 g
Alaniini	6,792 g	4,245 g	8,490 g	12,73 g
Asparagiinihappo	2,100 g	1,313 g	2,625 g	3,938 g
Glutamiinihappo	4,908 g	3,068 g	6,135 g	9,203 g
Glysiini	2,312 g	1,445 g	2,890 g	4,335 g
Prolini	4,760 g	2,975 g	5,950 g	8,925 g
Seriini	4,200 g	2,625 g	5,250 g	7,875 g
Natriumhydroksidi	1,171 g	0,732 g	1,464 g	2,196 g
Natriumkloridi	0,378 g	0,237 g	0,473 g	0,710 g
Natriumasetaattitrihydraatti	0,250 g	0,157 g	0,313 g	0,470 g
Kaliumasetaatti	3,689 g	2,306 g	4,611 g	6,917 g
Magnesiumasetaattitetrahydraatti	0,910 g	0,569 g	1,137 g	1,706 g
Kalsiumklorididihydraatti	0,623 g	0,390 g	0,779 g	1,169 g

<b>Elektrolyytit [mmol]</b>	1000 ml:ssa	625 ml:ssa	1250 ml:ssa	1875 ml:ssa
Natrium	53,6	33,5	67	100,5
Kalium	37,6	23,5	47	70,5
Magnesium	4,2	2,65	5,3	7,95
Kalsium	4,2	2,65	5,3	7,95
Sinkki	0,03	0,02	0,04	0,06
Kloridi	48	30	60	90
Asetaatti	48	30	60	90
Fosfaatti	16	10	20	30

	1000 ml:ssa	625 ml:ssa	1250 ml:ssa	1875 ml:ssa
Aminohapot [g]	56,0	35,0	70,1	105,1
Typpi [g]	8	5	10	15
Hiihihydraatit [g]	144	90	180	270
Lipidit [g]	40	25	50	75

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, emulsio

Aminohappo- ja glukoosiliuokset: kirkkaita, värittömiä tai oljenkeltaisia liuoksia

Rasvaemulsio: öljy-vesiemulsio, maidonvalkoinen

	1000 ml:ssa	625 ml:ssa	1250 ml:ssa	1875 ml:ssa
Lipidienergia [kJ (kcal)]	1590 (380)	995 (240)	1990 (475)	2985 (715)
Hiihihydraattien energia [kJ (kcal)]	2415 (575)	1510 (360)	3015 (720)	4520 (1080)
Aminohappoenergia [kJ (kcal)]	940 (225)	585 (140)	1170 (280)	1755 (420)
Ei-proteiinienergia [kJ (kcal)]	4005 (955)	2505 (600)	5005 (1195)	7505 (1795)
Kokonaisenergia [kJ (kcal)]	4945 (1180)	3090 (740)	6175 (1475)	9260 (2215)

Osmolaliteetti [mOsm/kg]	2115	2115	2115	2115
Teoreettinen osmolariteetti [mOsm/l]	1545	1545	1545	1545
pH	5,0–6,0	5,0–6,0	5,0–6,0	5,0–6,0

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Energian, välttämättömien rasvahappojen, aminohappojen, elektrolyyttien ja nesteiden antaminen parenteraalisessa ravitsemuksessa potilaille, joilla on kohtalaisen vaikea tai vaikea katabolia ja joilla suun kautta annettavan tai enteraalisen ravitsemuksen käyttö on mahdotonta, riittämätöntä tai vasta-aiheista.

Nutriflex Lipid 56/144/40 on tarkoitettu aikuisille, nuorille ja yli 2-vuotiaille lapsille.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Annostus sovitetaan potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan.

Nutriflex Lipid 56/144/40 suositellaan annettavaksi jatkuvana infuusiona. Mahdollisten komplikaatioiden välttämiseksi infuusionopeutta lisätään asteittain ensimmäisten 30 minuutin ajan, kunnes haluttu nopeus saavutetaan.

*14 vuotta täyttäneet nuoret sekä aikuiset:*

Enimmäisvuorokausiannos on 35 ml/kg, mikä vastaa

2,0 g:aa aminohappoja/kg/vrk

5,04 g:aa glukoosia/kg/vrk

1,4 g:aa lipidejä/kg/vrk

Suurin sallittu infuusionopeus on 1,7 ml/kg/tunti, mikä vastaa:

0,1 g:aa aminohappoja/kg/tunti

0,24 g:aa glukoosia/kg/tunti

0,07 g:aa lipidejä/kg/tunti

70 kg painavalle potilaalle enimmäisinfuusionopeus on siten 119 ml/tunti. Annettu substraattimäärä on silloin 6,8 g aminohappoja/tunti, 17,1 g glukoosia/tunti ja 4,8 g lipidejä/tunti.

### *Pediatriset potilaat*

#### Vastasyntyneet, imeväiset ja alle 2-vuotiaat pikkulapset

Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmisteen käyttö on vasta-aiheista vastasyntyneiden, imeväisten ja alle 2 vuoden ikäisten pikkulasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

#### 2–13-vuotiaat lapset

Annostussuosituksukset ovat suuntaa-antavia ja perustuvat keskimääräiseen tarpeeseen. Annos on määritettävä yksilöllisesti potilaan iän, kehitysasteen ja sairauden perusteella. Annosta laskettaessa on kiinnitettävä huomiota lapsipotilaan nesteytystilaan.

Lapsille voi olla tarpeellista aloittaa ravitsemushoito annoksella, joka on puolet tavoiteannoksesta.

Annosta suurennetaan asteittain yksilöllisen metabolisen kapasiteetin mukaan suurimpaan sallittuun annokseen.

Vuorokausiannos 2–4-vuotiaille:

25 ml/kg, mikä vastaa:

1,43 g:aa aminohappoja/kg/vrk

3,60 g:aa glukoosia/kg/vrk

1,0 g:aa lipidejä/kg/vrk

Vuorokausiannos 5–13-vuotiaille:

17,5 ml/kg, mikä vastaa:

1,0 g:aa aminohappoja/kg/vrk

2,52 g:aa glukoosia/kg/vrk

0,7 g:aa lipidejä/kg/vrk

Suurin sallittu infuusionopeus on 1,7 ml/kg/tunti, mikä vastaa:

0,1 g aminohappoja/kg/tunti

0,24 g glukoosia/kg/tunti

0,07 g lipidejä/kg/tunti

Nutriflex Lipid 56/144/40 ei välttämättä kata kokonaan lapsipotilaan yksilöllistä kokonaisenergian ja nesteen saantitarvetta. Tällöin potilaalle on annettava lisäksi hiilihydraatteja ja/tai lipidejä ja/tai nesteitä tarpeen mukaan.

*Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Annokset pitää sovittaa yksilöllisesti potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.4.)

*Hoidon kesto*

Hoidon kestoa mainittuihin käyttöaiheisiin ei ole rajoitettu. Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmisteen annon aikana potilaalle on annettava tarvittava määrä hivenaineita ja vitamiineja.

*Yhden pussin infuusion kesto*

Yhden parenteraaliseen ravitsemukseen käytettävän pussin suositeltava infuusioaika on enintään 24 h.

Antotapa

Laskimoon. Infuusiona vain keskuslaskimoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, kananmunalle, maapähkinälle tai soijaproteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Synnynnäiset aminohappojen aineenvaihdunnan häiriöt.
- Vaikea hypertriglyseridemia ( $\geq 1000$  mg/dl tai 11,4 mmol/l).
- Vaikea koagulopatia.
- Hyperglykemia, joka ei reagoi insuliiniin annoksella korkeintaan 6 yksikköä /tunti.
- Asidoosi.
- Maksansisäinen kolestaasi.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, jos potilas ei saa munuaiskorvaushoitoa.
- Paheneva verenvuototaipumus.
- Akuutit tromboemboliset tapahtumat, rasvaembolia.

Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmistetta ei saa sen koostumuksen vuoksi antaa vastasyntyneille, imeväisille eikä alle 2-vuotiaille pikkulapsille.

Yleisiä vasta-aiheita parenteraaliselle ravitsemukselle ovat:

- epävakaa, hengenvaarallinen verenkierron tila (tajunnanmenetyks, sokki)
- akuutti sydäninfarkti ja aivohalvaus
- epävakaa metabolinen tila (esim. vaikea aggression jälkeinen oireyhtymä; tuntemattomasta syystä aiheutunut kooma)
- solujen riittämätön hapensaanti
- elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt
- akuutti keuhkoedeema
- epätasapainossa oleva sydämen vajaatoiminta.

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

Varovaisuutta on noudatettava seerumin osmolariteetin suuretessa.

Neste-, elektrolyytti- ja happo-emästatapainon häiriöt on korjattava ennen infuusion aloittamista.

Liian nopea infuusio saattaa johtaa liialliseen nesteen määrään, patologiseen seerumin elektrolyyttipitoisuuteen, hyperhydraatioon ja keuhkoedeemaan.

Infuusio on keskeytettävä välittömästi, jos ilmenee mitä tahansa anafylaktisen reaktion merkkejä (kuten kuumetta, vilunväristyksiä, ihottumaa tai hengenahdistusta).

Seerumin triglyseridipitoisuutta on seurattava Nutriflex Lipid 56/144/40 -infuusion aikana.

Tilapäistä hypertriglyseridemiaa voi esiintyä riippuen potilaan metabolisesta tilasta. Jos plasman triglyseridipitoisuus ylittää 4,6 mmol/l (400 mg/dl) lipidien annon aikana, on suositeltavaa laskea infuusionopeutta. Infuusio on lopetettava, jos plasman triglyseridipitoisuus ylittää 11,4 mmol/l (1000 mg/dl), sillä sitä korkeammat pitoisuudet on liitetty akuuttiin haimatulehdukseen.

*Potilaat, joiden rasva-aineenvaihdunta on heikentynyt*

Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä ja joiden seerumin triglyseridipitoisuus on kohonnut, esim. potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, diabetes, haimatulehdus, maksan vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta (johon liittyy hypertriglyseridemia), sepsis tai metabolinen oireyhtymä. Jos Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmistetta annetaan edellä mainituille potilaille, seerumin triglyseridipitoisuutta on seurattava useammin ja varmistettava triglyseridien eliminaatio ja triglyseridipitoisuuden pysyminen arvon 11,4 mmol/l (1000 mg/dl) alapuolella.

Kombinoituneessa hyperlipidemiassa ja metabolisessa oireyhtymässä glukoosi, lipidit ja liikaravitsemus vaikuttavat triglyseridipitoisuuteen. Muuta annosta sen mukaisesti. Arvioi ja seuraa muita lipidien ja glukoosin lähteitä sekä niiden metaboliaan vaikuttavia lääkkeitä.

Myös hypertriglyseridemian esiintyminen 12 tuntia lipidien annon jälkeen on merkki rasva-aineenvaihdunnan häiriintymisestä.

Kuten muidenkin hiilihydraatteja sisältävien liuosten antaminen, myös Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmisteen antaminen voi johtaa hyperglykemiaan. Veren glukoosipitoisuutta on seurattava. Jos hyperglykemia ilmenee, infuusionopeutta on laskettava tai potilaalle on annettava insuliinia. Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti muita glukoosiliuoksia laskimoon, lisäglukoosin määrä on otettava huomioon.

Emulsion annon lopettaminen voi olla aiheellista, jos veren glukoosipitoisuus suurenee infuusion aikana yli 14 mmol:iin/l (250 mg:aan/dl).

Jos potilaalla on vajaaravitsemustila tai hänen elimistönsä ravintoainevarastot ovat tyhjentyneet, ravitsemushoidon aloittaminen tai ravintoainevarastojen täyttäminen uudelleen voi aiheuttaa hypokalemiaa, hypofosfatemiaa ja hypomagnesemiaa. Elektrolyyttilisää pitää antaa sen mukaan, miten arvot poikkeavat normaaliarvoista.

Seerumin elektrolyyttejä, nestetasapainoa, happo-emästatapainoa, verisolunmääriä, veren hyytymistä sekä maksan ja munuaisten toimintaa on seurattava.

Elektrolyyttien, vitamiinien ja hivenaineiden anto saattaa olla tarpeen. Koska Nutriflex Lipid 56/144/40 sisältää sinkkiä, magnesiumia, kalsiumia ja fosfaattia, varovaisuutta on noudatettava, kun sitä annetaan näitä aineita sisältävien liuosten kanssa.

Nutriflex Lipid 56/144/40 on moniaineksinen yhdistelmävalmiste. Siihen ei ole sen takia suositeltavaa lisätä muita liuoksia (ellei yhteensopivuutta ole varmistettu – ks. kohta 6.2).

Pseudoagglutinaation riskin vuoksi Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti veren kanssa saman infuusiolaitteiston kautta.

Kuten aina annettaessa liuoksia laskimoon, erityisesti parenteraalisessa ravitsemuksessa, on Nutriflex Lipid 56/144/40 -infuusion yhteydessä ehdottomasti noudatettava aseptisia menetelmiä.

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäille potilaille voidaan periaatteessa käyttää samaa annostusta kuin muillekin aikuisille.

Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, jos potilaalla on muita, iäkkäillä yleisesti esiintyviä sairauksia, kuten sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa.

#### *Potilaat, joilla on diabetes tai sydämen tai munuaisten vajaatoiminta*

Kuten kaikkia suurivolyymisia infuusioliuoksia, Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta.

Käyttökokemus valmisteesta diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa on vähäinen.

#### **Vaikutus laboratoriotuloksiin**

Rasvasisältö voi vaikuttaa joidenkin laboratoriotulosten tuloksiin (esim. bilirubiini, laktaattidehydrogenaasi, happisaturaatio), jos verinäyte otetaan ennen kuin rasva on poistunut verenkierrosta riittävästi.

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

Jotkin lääkkeet, kuten insuliini, saattavat vaikuttaa elimistön lipaasijärjestelmään. Tällaisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys vaikuttaa kuitenkin olevan vähäinen.

Kliinisinä annoksina annettu hepariini aiheuttaa lipoproteiinilipaasin ohimenevän vapautumisen verenkiertoon. Tämä saattaa aluksi johtaa lisääntyneeseen lipolyysiin plasmassa, mitä seuraa triglyseridin puhdistuman tilapäinen pieneneminen.

Soijaöljy sisältää luontaisesti K<sub>1</sub>-vitamiinia. Se saattaa vaikuttaa kumariinijohdannaisien hoitovaikutukseen. Jos potilasta hoidetaan kumariinijohdannaisilla, niiden vaikutusta on seurattava tarkoin.

Kaliumia sisältäviä liuoksia, kuten Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmistetta, on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat seerumin kaliumin pitoisuutta lisäävää lääkettä. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. kaliumia säästävät diureetit (triamtereeni, amiloridi, spironolaktoni), ACE:n estäjät (esim. kaptopriili, enalapriili), angiotensiini II -reseptorin salpaajat (esim. losartaani, valsartaani), siklosporiini ja takrolimuusi.

Kortikosteroidi- ja ACTH (kortikotropiini) -hoitoon voi liittyä natrium- ja nesteretentiota.

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

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Parenteraalinen ravitsemus voi olla tarpeen raskauden aikana. Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmistetta saa antaa raskaana oleville naisille vain huolellisen harkinnan pohjalta.

### Imetys

Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmisteen ainesosat/metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon, mutta hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin. Imetys ei kuitenkaan ole suositeltavaa parenteraalisen ravitsemuksen aikana.

### Hedelmällisyys

Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmisteen käytöstä ei ole tietoja.

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

Nutriflex Lipid 56/144/40 -liuksella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutuksia voi ilmetä myös käytettäessä valmistetta annostusta ja seuranta sekä turvallisuutta koskevien rajoitusten ja ohjeiden mukaisesti. Seuraavassa on lueteltu systeemisiä reaktioita, joita Nutriflex Lipid 56/144/40 -liuksen käyttöön voi liittyä.

Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyksien mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen	( $\geq 1/10$ )
Yleinen	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Melko harvinainen	( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )
Harvinainen	( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )
Hyvin harvinainen	( $< 1/10\ 000$ )
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

### ***Veri ja imukudos***

<u>Harvinainen:</u>	Hyperkoagulaatio
<u>Tuntematon:</u>	Leukopenia, trombosytopenia

### ***Immuunijärjestelmä***

<u>Harvinainen:</u>	Allergiset reaktiot (esim. anafylaktiset reaktiot, iho-oireet, nielun, suun ja kasvojen edeema)
---------------------	---

### ***Aineenvaihdunta ja ravitsemus***

<u>Hyvin harvinainen:</u>	Hyperlipidemia, hyperglykemia, metabolinen asidoosi Kyseisten haittavaikutusten esiintymistiheys on suhteessa annokseen, ja se voi olla suurempi absoluuttisen tai suhteellisen lipidiyliannostuksen yhteydessä.
---------------------------	---

### ***Hermosto***

<u>Harvinainen:</u>	Päänsärky, uneliaisuus
---------------------	------------------------

### ***Verisuonisto***

<u>Harvinainen:</u>	Hypertensio tai hypotensio, punastuminen
---------------------	--

### ***Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina***

<u>Harvinainen:</u>	Dyspnea, syanoosi
---------------------	-------------------

### ***Ruoansulatuselimistö***

<u>Melko harvinainen:</u>	Pahoinvointi, oksentelu
---------------------------	-------------------------

### ***Aineenvaihdunta ja ravitsemus***



Melko harvinainen: Ruokahaluttomuus

### ***Maksa ja sappi***

Tuntematon: Kolestaasi

### ***Iho ja ihonalainen kudος***

Harvinainen: Eryteema, hikoilu

### ***Luusto, lihakset ja sidekudos***

Harvinainen: Kipu selässä, luustossa, rintakehässä ja lantion alueella

### ***Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat***

Harvinainen: Kohonnut ruumiinlämpö, vilu, vilunväristykset

Hyvin harvinainen: Rasvarasitusoireyhtymä (ks. tarkemmin jäljempänä)

Jos haittavaikutuksia ilmenee, infuusio on lopetettava.

Jos triglyseridipitoisuus suurenee infuusion aikana yli 11,4 mmol:iin/l (1000 mg:aan/dl), infuusio on lopetettava. Jos pitoisuus on yli 4,6 mmol/l (400 mg/dl), infuusiota voidaan jatkaa pienemmällä annostuksella (ks. kohta 4.4).

Jos infuusio aloitetaan uudelleen, potilaan tilaa on seurattava tarkasti etenkin alkuvaiheessa ja seerumin triglyseridipitoisuus on määritettävä tiheästi.

### **Tietoa tietyistä haittavaikutuksista**

Pahoinvointi, oksentelu ja ruokahaluttomuus liittyvät usein sairauksiin, joiden hoitamiseksi parenteraalista ravitsemusta annetaan, ja ne voivat liittyä myös parenteraaliseen ravitsemukseen.

### ***Rasvarasitusoireyhtymä (fat overload syndrome)***

Elimistön heikentynyt kyky eliminoida triglyseridejä voi johtaa niin kutsuttuun rasvarasitusoireyhtymään, jonka syynä saattaa olla yliannostus. Mahdolliset metabolisen ylikuormituksen merkit on huomioitava. Syy voi olla geneettinen (yksilöllisen aineenvaihdunnan erot), tai rasva-aineenvaihdunta voi olla heikentynyt nykyisen tai aiemman sairauden vuoksi. Oireyhtymä voi ilmetä myös vaikean hypertriglyseridemian yhteydessä jo suosittelulla infuusionopeudella tai potilaan kliinisen tilan muuttuessa äkillisesti, kuten munuaisten toiminnan heikkenemisen tai infektion yhteydessä.

Rasvarasitusoireyhtymään liittyy tyypillisesti hyperlipidemia, kuume, rasvoittuminen, hepatomegalia (johon saattaa liittyä ikterus), splenomegalia, anemia, leukopenia, trombosytopenia, hyytymishäiriö, hemolyyysi ja retikuloosyyttösi, poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset ja kooma. Yleensä oireet häviävät, kun rasvaemulsion infuusio lopetetaan.

Jos merkkejä rasvarasitusoireyhtymästä ilmenee, Nutriflex Lipid 56/144/40 -infuusion anto on lopetettava välittömästi.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

## 4.9 Yliannostus

### *Neste- ja elektrolyyttiyliannostukseen liittyvät oireet*

Hyperhydraatio, elektrolyyttitasapainon häiriöt ja keuhkoedeema.

### *Aminohappojen yliannostukseen liittyvät oireet*

Aminohappojen menetys munuaisten kautta ja sen seurauksena aminohappotasapainon häiriöitä, pahoinvointia, oksentelua ja vilunväristyksiä.

### *Glukoosiyliannostuksen oireet*

Hyperglykemia, glukosuria, dehydraatio, hyperosmolaliteetti, hyperglykeemis-hyperosmolaarinen kooma.

### *Lipidiyliannostuksen oireet*

Ks. kohta 4.8.

### *Hoito*

Yliannostuksen yhteydessä infuusio on lopetettava välittömästi. Jatkotoimenpiteet määräytyvät ilmenevien oireiden ja niiden vaikeusasteen mukaisesti. Kun infuusio aloitetaan uudelleen oireiden lievennyttyä, on suositeltavaa, että infuusionopeutta nostetaan asteittain ja että potilaan tilaa seurataan tiheästi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parenteraaliset ravintovalmisteet, yhdistelmävalmisteet  
ATC-koodi: B05BA10

#### Vaikutusmekanismi

Parenteraalisen ravitsemuksen tarkoituksena on antaa elimistölle kaikki välttämättömät ravintoaineet ja energia, joita tarvitaan kudosten kasvuun ja/tai uusiutumiseen sekä kaikkien elintoimintojen ylläpitoon.

Erityisen merkittäviä ovat aminohapot, sillä jotkut niistä ovat proteiinisynteesin olennaisia aineosia. Energianlähteiden (hiilihydraatit/lipidit) samanaikainen anto on välttämätöntä, jotta vältettäisiin aminohappojen hyväksikäyttö energiana ja varmistettaisiin niiden käyttö kudosten uusiutumiseen ja anaboliaan.

Glukoosi metaboloituu kaikkialla elimistössä. Jotkut kudokset ja elimet, kuten keskushermosto, luuydin, punasolut ja tiehyiden epiteeli, saavat kaiken tarvitsemansa energiansa glukoosista. Lisäksi glukoosi toimii rakennusaineena monissa soluaineissa.

Lipidit ovat tehokas energianlähde suuren energiatiheytensä ansiosta. Pitkaketjuisista triglyserideistä elimistö saa välttämättömiä rasvahappoja solun rakenneosien synteesiin. Sitä varten rasvaemulsio sisältää keskipitkä- ja pitkaketjuisia triglyseridejä (soijaöljystä).

Keskipitkäketjuiset triglyseridit hydrolysoituvat, eliminoituvat verenkierrosta ja hapettuvat täydellisesti pitkaketjuisia triglyseridejä nopeammin. Ne ovat suosittu energianlähde, erityisesti jos pitkaketjuisten

triglyseridien pilkkoutumisessa ja/tai hyväksikäytössä on häiriöitä, esim. lipoproteiinilipaasin puutoksen ja/tai lipoproteiinilipaasin kofaktorien puutoksen yhteydessä.

Tyydyttämättömät rasvahapot, joita saadaan pitkäketjuisista triglyserideistä, sopivat ensisijaisesti profylaksiaan ja välttämättömien rasvahappojen puutoksen hoitoon.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Koska Nutriflex Lipid 56/144/40 annetaan infuusiona laskimoon, sen substraatit ovat välittömästi aineenvaihdunnan käytettävissä.

### Jakautuminen

Annos, infuusionopeus, metabolinen tilanne ja potilaan yksilölliset tekijät (paaston taso) ovat ratkaisevia saavutetuissa enimmästriglyseridipitoisuuksissa. Käytettäessä valmistetta annostusohjeiden mukaisesti triglyseridipitoisuus ei yleensä ylitä tasoa 4,6 mmol/l (400 mg/dl).

Keskikipkäketjuisten rasvahappojen sitoutuminen albumiiniin on vähäistä. Eläinkokeissa, joissa käytettiin pelkästään keskikipkäketjuisia triglyseridejä sisältävää emulsiota, havaittiin, että yliannoksena annetut keskikipkäketjuiset rasvahapot voivat läpäistä veri-aivoesteen. Käytettäessä keskikipkä- ja pitkäketjuisista triglyserideistä koostuvaa emulsiota ei havaittu haittavaikutuksia, sillä pitkäketjuisilla triglyserideillä on keskikipkäketjuisten triglyseridien hydrolyysia estävä vaikutus. Siksi toksiset vaikutukset aivoihin voidaan Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmisteen annon yhteydessä sulkea pois.

Aminohapot yhdistyvät moniin proteiineihin eri elimissä. Lisäksi kutakin aminohappoa esiintyy vapaana veressä ja solujen sisällä.

Koska glukoosi on vesiliukoista, se kulkeutuu veren mukana kaikkialle elimistöön. Glukoosiliuos jakautuu ensin intravaskulaariseen tilaan, josta se siirtyy intrasellulaaritilaan.

Tietoja ei ole saatavissa aineosien kulkeutumisesta istukkaan.

### Biotransformaatio

Ne aminohapot, joita ei käytetä proteiinisynteesiin, metaboloituvat seuraavasti: aminoryhmä erottuu hiilirungosta transaminaatioissa, ja hiiliketju joko hapettuu suoraan CO<sub>2</sub>:ksi tai se hyödynnetään maksassa glukoneogeneesin substraattina. Aminoryhmä metaboloituu myös maksassa ureaksi.

Glukoosi metaboloituu CO<sub>2</sub>:ksi ja H<sub>2</sub>O:ksi tunnettujen metaboliareittien kautta. Osa glukoosista käytetään lipidisynteesiin.

Infuusion jälkeen triglyseridit hydrolysoituvat glyseroliksi ja rasvahapoiksi. Molemmat yhdistyvät energiantuotannon, biologisten vaikuttavien molekyylien synteesin, glukoneogeneesin ja lipidien uuden synteesin fysiologisiin reitteihin.

### Eliminaatio

Vain vähäisiä määriä aminohappoja erittyy muuttumattomana virtsaan.

Ylimääräinen glukoosi erittyy virtsaan vain, jos glukoosin munuaiskynnys on saavutettu.

Sekä soijaöljyn triglyseridit että keskipitkäketjuiset triglyseridit metaboloituvat täydellisesti CO<sub>2</sub>:ksi ja H<sub>2</sub>O:ksi. Pieniä määriä lipidejä menetetään ainoastaan kun soluja irtoaa ihosta ja muista epiteelikalvoista. Erittymistä munuaisten kautta ei tapahdu käytännössä lainkaan.

### 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmisteella ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia.

Toksisia vaikutuksia ei ole odotettavissa, kun ravinneseoksia annetaan korvaushoitona suositeltuina annoksina.

#### Lisääntymistoksisuus

Fytoestrogeneja, kuten β-sitosterolia, saattaa olla erilaisissa kasviöljyissä, erityisesti soijaöljyssä. Kun β-sitosterolia annettiin rotille ja kaneille ihon alle ja emättimeen, havaittiin hedelmällisyyden heikkenemistä. Tämänhetkisten tietojen mukaan elämillä havaituilla vaikutuksilla ei näytä olevan kliinistä merkitystä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti (pH:n säätämiseen)

Glyseroli

Kananmunalesitiini

Natriumoleaatti

All-*rac*-α-tokoferoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmistetta ei saa sekoittaa muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden yhteensopivuutta ei ole varmistettu. Ks. kohta 6.6.

Nutriflex Lipid 56/144/40 -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti veren kanssa, ks. kohta 4.4.

### 6.3 Kesto aika

*Avaamaton:*

2 vuotta

*Suojapakkauksen poistamisen ja pussin sisällön sekoittamisen jälkeen*

Aminohappo-glukoosi-rasvaseoksen kemialliseksi ja fysikaalis-kemialliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 7 vuorokautta 2–8 °C:ssa ja lisäksi 2 vuorokautta 25 °C:ssa.

*Yhteensopivien lisäaineiden sekoittamisen jälkeen*

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti lisäaineiden lisäämisen ja sekoittamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi lisäaineiden sekoittamisen jälkeen, käytönaikainen säilytys ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

*Ensimmäisen avaamisen (infuusioportin lävistämisen) jälkeen*

Emulsio on käytettävä välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä. Jos liuos on jäänyt, hävitä pussi.

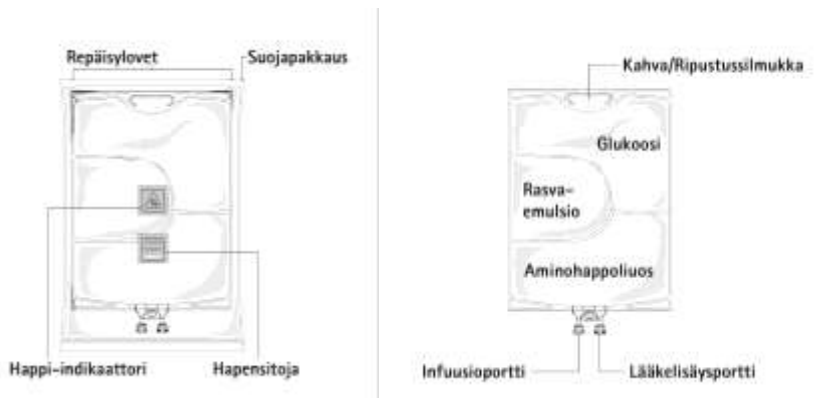
Pidä pussi suojapakkauksessa. Herkkä valolle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Nutriflex Lipid 56/144/40 toimitetaan taipuisissa monikammioipusseissa, jotka on valmistettu monikerroksisesta materiaalista. Sisempi, lioksen kanssa kosketuksissa oleva kerros on polypropeenaa. Alaosan kaksoisportti on valmistettu polypropeenistä ja styreenieteenibuteenistyreenistä.

Monikammioipussit sisältävät:

- 625 ml (250 ml aminohappoliuosta + 125 ml rasvaemulsiota + 250 ml of glukoosiliuosta)
- 1250 ml (500 ml aminohappoliuosta + 250 ml rasvaemulsiota + 500 ml of glukoosiliuosta)
- 1875 ml (750 ml aminohappoliuosta + 375 ml rasvaemulsiota + 750 ml glukoosiliuosta)



Kuva A

Kuva B

Kuva A: Monikammioipussi on pakattu suojapakkaukseen. Pussin ja suojapakkauksen välissä on hapensitoja ja happi-indikaattori. Hapensitojan pussi on tehty inertistä materiaalista ja sisältää rautahydroksidia.

Kuva B: Yläkammiossa on glukoosiliuosta, keskikammiossa rasvaemulsiota ja alakammiossa aminohappoliuosta.

Ylä- ja keskikammiot voidaan yhdistää alakammioon avaamalla välisaumat.

Pussin muotoilu mahdollistaa aminohappojen, glukoosin, lipidien ja elektrolyyttien sekoittamisen yhdessä ainoassa kammiossa. Kun välisauma avataan, sekoittuvat liukset keskenään aseptisesti emulsioksi.

Erikokoiset pussit on pakattu 5 pussia sisältäviin pahvikoteloihin.

Pakkauskoot: 5 x 625 ml, 5 x 1250 ml ja 5 x 1875 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Parenteraaliseen ravitsemukseen tarkoitetut valmisteet on ennen käyttöä tarkastettava silmämääräisesti vaurioiden, värjäntymisen ja emulsion epästabiiliuden varalta.

Älä käytä vaurioituneita pusseja. Suojapakkauksen, pussin ja kammioita erottavien välisaumojen on oltava ehjät. Käytä vain, jos aminohappo- ja glukoosiliuokset ovat kirkkaita ja värittömiä tai oljenkeltaisia ja jos lipidiemulsio on homogeeninen, maidonvalkoinen neste. Älä käytä, jos liuokset sisältävät hiukkasia. Kolmen kammion sekoittamisen jälkeen valmistetta ei saa käyttää, jos emulsio on värjäätynyt tai siinä on nähtävissä faasierottumista (öljypisaroita, öljykerros). Lopeta infuusion anto heti, jos emulsio on värjäätynyt tai siinä on nähtävissä faasierottumista.

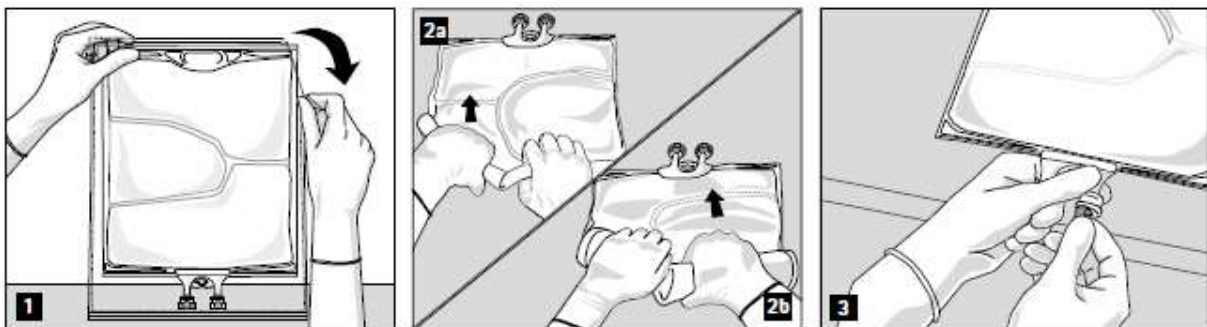
Ennen kuin avaat suojapakkauksen, tarkista happi-indikaattorin väri (ks. kuva A). Älä käytä valmistetta, jos happi-indikaattori on vaaleanpunainen. Käytä valmistetta vain, jos happi-indikaattori on keltainen.

### Sekoitetun emulsion valmistelu

Valmisteen käsittelyssä on noudatettava tarkasti aseptista tekniikkaa.

Avaaminen: Repäise suojapakkaus auki aloittamalla repäisylovista (kuva 1). Poista infuusiopussi suojapakkauksesta. Hävitä suojapakkaus, happi-indikaattori ja hapensitoja.

Tarkista silmämääräisesti, ettei pussissa näy vuotoja. Vuotavat pussit on hävitettävä, koska niiden steriilyydestä ei voida olla varmoja.

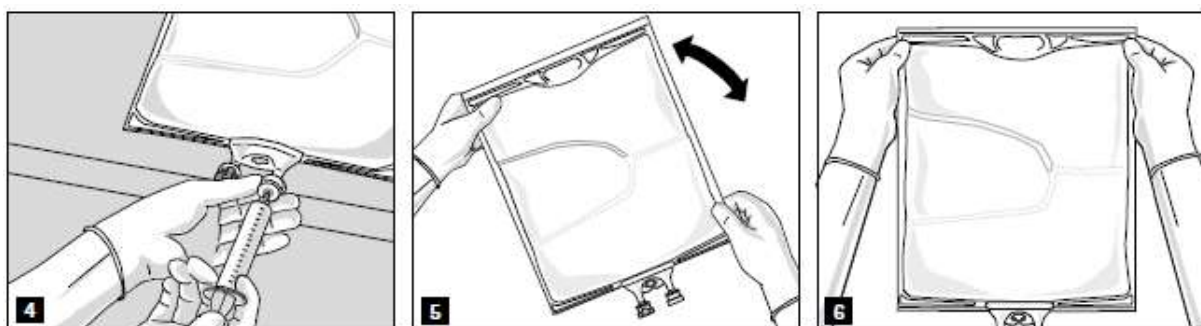


Avaa kammiot ja sekoita niiden sisältö järjestyksessä seuraavasti: rullaa pussia molemmiin käsiin ja avaa ensin yläkammion (glukoosi) ja alakammion (aminohapot) välinen välisauma (kuva 2a). Jatka sitten painamalla sisältöä niin, että keskikammiota (lipidit) ja alakammiota erottava välisauma avautuu (kuva 2b).

### *Lisäaineiden lisääminen*

Kun alumiinisinetti on poistettu (kuva 3), yhteensopivia lisäaineita voidaan lisätä lääkelisäysportin kautta (kuva 4).

Eri aineiden (esim. elektrolyyttien, hivenaineiden, vitamiinien) yhteensopivuustietoja ja tietoja tällaisten lisäaineseosten kestoajoista on saatavana pyynnöstä valmistajalta.



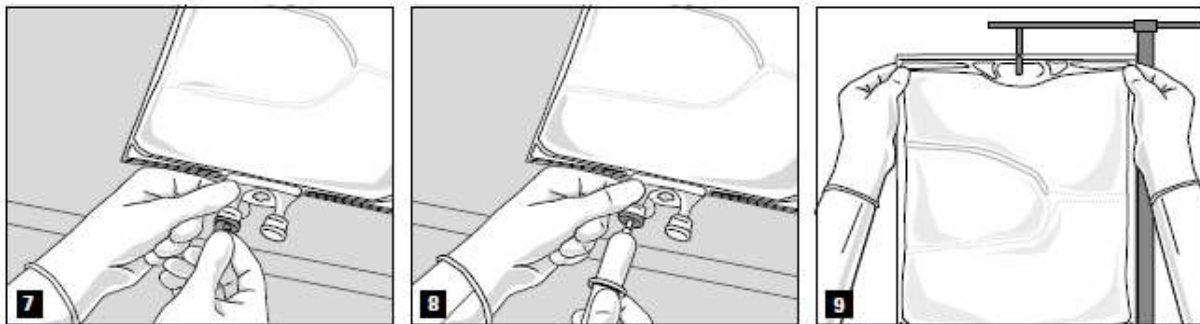
Sekoita pussin sisältö kunnolla (kuva 5) ja tarkista seos silmämääräisesti (kuva 6). Seoksessa ei saa olla merkkejä emulsion faasierottumisesta.

Seos on maidonvalkoinen, homogeeninen öljy-vesiemulsio.

### Infuusion valmistelu

Emulsion on aina annettava lämmettä huoneenlämpöiseksi ennen infuusiota.

Poista alumiinifolio (kuva 7) infuusioportista ja liitä infuusiolaitteisto siihen (kuva 8). Käytä venttiilitöntä infuusiolaitteistoa tai sulje laitteiston ilmaventtiili. Ripusta pussi infuusiotelineeseen (kuva 9) ja anna infuusio tavanomaiseen tapaan.



Vain kertakäyttöön. Pakkaus ja käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä käytön jälkeen.

Älä yhdistä osittain käytettyjä pakkauksia uudestaan.

Jos suodattimia käytetään, niiden on oltava lipidejä läpäiseviä (huokoskoko  $\geq 1,2$  mikrom).

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen, Saksa

*Postiosoite*  
34209 Melsungen, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

32314

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.10.2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.5.2017