

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

STRUCTOLIPID 200 mg/ml infuusioneste, emulsio.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

100 ml emulsiota sisältää:

Vaikuttava aine	Määrä
Puhdistettu strukturoitu triglyseridi	20 g

Apuaineet ks. kohta 6.1 Apuaineet.

Vaikuttava aine, puhdistettu strukturoitu triglyseridi, voidaan määritellä vaihtoesteröidyksi seokseksi, jossa on ekvimolaarinen määrä pitkäketjuisia (64 % w/w) ja keskipitkäketjuisia (36 % w/w) triglyseridejä. Rasvahapot ovat jakaantuneet vaihtoesteröidyssä triglyseridimolekyylissä sattumanvaraisesti. Puhdistettu strukturoitu triglyseridi koostuu pääasiassa (noin 75-prosenttisesti) sekaketjuisista triglyserideistä, jotka siis sisältävät sekä keskipitkä- että pitkäketjuisia rasvahappoja, ja pienistä määristä pitkä- tai keskipitkäketjuisia triglyseridejä. Keskipitkäketjuiset triglyseridit ovat synteettistä öljyä, jota saadaan kookosöljystä ja/tai palmunydinöljystä, ja pitkäketjuiset triglyseridit lisätään puhdistettuna soijaöljynä.

- Osmolaliteetti: 350 mOsm/kg vettä
- pH: noin 8
- Energiasisältö: 8,2 MJ (1960 kcal) / 1000 ml

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, emulsio.
Valkoinen homogeeninen emulsio

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Energian ja välttämättömien rasvahappojen saannin varmistamiseen osana aikuispotilaille annettavaa laskimoravitsemusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus ja infuusionopeus riippuvat potilaan kyvystä eliminoida infusoitua rasvaa, katso kohta 4.4 "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet".

Aikuiset

Suositusannostus on 1 - 1,5 g triglyseridejä/kg/vrk (vastaa 5 - 7,5 ml/kg/vrk) normaalisti 10 - 24 tunnin kuluessa.

Infuusionopeus ei saa olla yli 0,15 g triglyseridejä/kg/h (vastaa 0,75 ml/kg/h).

Lapset

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole osoitettu.

Antotapa

Structolipid infusoidaan ääreislaskimoon tai katetrin kautta keskuslaskimoon osana laskimoravitsemusohjelmaa, joka sisältää myös glukoosia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys muna-, soija- tai maapähkinäproteiineille tai jollekin valmisteen vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle

Vaikea hyperlipidemia

Vaikea maksan vajaatoiminta

Hemofagosyyttinen oireyhtymä

Vaikeat verenhyytymishäiriöt

Akuutti sokki

Infuusiohoidon yleiset vasta-aiheet: äkillinen keuhkopöhö, nesteen pidättyminen kehoon ja epätasapainossa oleva sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seerumin triglyseridipitoisuutta on seurattava. Sitä on seurattava päivittäin, jos potilaalla epäillään rasva-aineenvaihdunnan häiriötä. Seerumin triglyseridipitoisuus saa olla infuusion aikana enintään 3 mmol/l. Seuraavan infuusion saa aloittaa vasta, kun triglyseriditasot ovat palautuneet lähtötasolle.

Verensokeritasoa, seerumin elektrolyyttejä, maksan toimintakokeita, nestetasapainoa ja veriarvoja on seurattava säännöllisesti. Jos potilaalla epäillään asidoosia tai hänellä on asidoosi, on myös happo-emästatasapainoa seurattava.

Tämä lääkevalmiste sisältää soijaöljyä (puhdistettujen strukturoitujen triglyseridien muodossa), mikä voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa allergisia reaktioita. Allergisia ristireaktioita on havaittu soijan ja maapähkinän välillä.

Jos potilaalla ilmenee anafylaktisen reaktion merkkejä tai oireita (kuten kuumetta, vilunväristyksiä, ihottumaa tai hengengahdistusta), infuusio on keskeytettävä heti.

Varovaisuutta on noudatettava Structolipidin annossa potilaille, joiden rasva-aineenvaihdunta on heikentynyt, esimerkiksi seuraavien tilojen vuoksi: munuaisten vajaatoiminta, epätasapainossa oleva sokeritauti, haimatulehdus, heikentynyt maksan toiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta (jos siihen liittyy hypertriglyseridemia) ja sepsis.

Kokemukset Structolipidin kliinisestä käytöstä lapsilla puuttuvat toistaiseksi, ja kokemukset potilailla, joilla on sokeritauti tai munuaisten vajaatoiminta, ovat vähäisiä.

Structolipidin kanssa on annettava samanaikaisesti hiilihydraatteja metabolisen asidoosin välttämiseksi.

Structolipid saattaa vaikuttaa tiettyjen laboratorikokeiden (esim. bilirubiinin, laktaattidehydrogenaasin, happisaturaation, hemoglobiinin) tuloksiin, jos verinäyte otetaan ennen, kuin rasva on poistunut verestä riittävässä määrin. Veri puhdistuu rasvasta useimmilla potilailla 5 - 6 tunnin rasvattoman jakson jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jotkut lääkkeet, kuten insuliini, saattavat vaikuttaa elimistön lipaasijärjestelmään. Tällaisella

interaktiolla ei kuitenkaan näytä juurikaan olevan kliinistä merkitystä.

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

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

4.6 Raskaus ja imetys

Structolipidin käytöstä raskausaikana ei ole saatavana kliinisiä tutkimustuloksia. Structolipidin vaikutuksia lapsiveden, sikiön, sikiökalvojen ja istukan kehitykseen ei ole tutkittu eläimillä elinten synnyn ja varhaiskehityksen jälkeen. Eläintutkimusten mukaan Structolipid aiheuttaa lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Structolipidiä tulisi käyttää raskausaikana vasta perusteellisen harkinnan jälkeen.

Kokemuksia Structolipidin kliinisestä käytöstä imetysaikana ei ole. Structolipid-hoidon aikana ei saa imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Structolipid ei odotettavasti vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Structolipid infuusio saattaa aiheuttaa lämmönnousua ja pahoinvointia. Tämän lisäksi on raportoitu seerumin triglyseridi- ja ketoainemäärien suurenemista (esiintyvyys > 1 % kliinisissä kokeissa). Haittavaikutuksia on raportoitu Structolipidistä harvoin ja niitä on ensisijaisesti havaittu kliinisten tutkimusten yhteydessä.

	Yleisyys	Oireet
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset (>1/100, <1/10)	hypertriglyseridemia, ketoosi
Hermosto	Hyvin harvinaiset (<1/10 000)	huimaus
Sydän	Hyvin harvinaiset (<1/10 000)	takykardia, hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinaiset (<1/10 000)	hengitysvaikeudet
Ruuansulatuselimistö	Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100)	ripuli, oksentelu
Maksa ja sappi	Hyvin harvinaiset (<1/10 000)	maksan toimintakoearvojen tilapäinen kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin harvinaiset (<1/10 000)	ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100)	selkäsärky
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset (>1/100, <1/10)	päänsärky, pahoinvointi, kehon lämmön nousu
	Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100)	vilunväreet

Maksan toimintakokeiden arvot voi kohota laskimoravitsemuksen yhteydessä jossa on tai ei ole käytetty rasvaa.

Rasvarasitusoireyhtymä

Potilailla, joiden kyky eliminoida triglyseridejä on heikentynyt, yliannostus voi aiheuttaa rasvarasitusoireyhtymän. Vaikean hypertriglyseridemian yhteydessä rasvarasitusoireyhtymä voi

kuitenkin kehittyä jo suositellulla infuusionopeudella, jos potilaan kliininen tila muuttuu äkillisesti esimerkiksi munuaistoiminnan heikentyessä tai tulehduksen yhteydessä. Oireyhtymälle tunnusomaisia piirteitä ovat hyperlipidemia, kuume, eri elinten rasvakertymät ja toimintahäiriöt, ja tajuttomuus. Kaikki oireet häviävät yleensä, kun rasvaemulsion infuusio lopetetaan.

4.9 Yliannostus

Katso kohta 4.8 Haittavaikutukset, Rasvarasitusoireyhtymä.

Keskikipkätjuisia triglyseridejä sisältävän rasvaemulsion suuri yliannostus voi johtaa metaboliseen asidoosiin, etenkin jos rasvaemulsion kanssa ei anneta samanaikaisesti hiilihydraatteja

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi on B05BA02

Rasvaemulsio laskimoravitsemusta varten.

Structolipid on rasvaemulsio, jonka partikkelikoko ja biologiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin endogeenisillä kylomikroneilla. Toisin kuin kylomikronit Structolipid ei sisällä kolesteroliestereitä eikä apolipoproteiineja.

Structolipid eroaa kylomikroneista myös siinä, että se on seos pitkä- ja keskipitkätjuisia rasvahappoja samaan glyserolimolekyylin liittyneinä.

Emulsio toimii sekä välttämättömien (pitkätjuisten) rasvahappojen että energian (pitkä- ja keskipitkätjuisten rasvahappojen muodossa) lähteenä.

Välttämättömien rasvahappojen vajauksen estämiseksi muusta kuin proteiiniperäisestä energiasta vähintään 20 % on annettava sellaisen rasvaemulsion muodossa, joka sisältää riittävästi linoli- ja linoleenihappoja, kuten Structolipid.

5.2 Farmakokinetiikka

Eräässä tutkimuksessa, johon osallistui terveitä koehenkilöitä, on osoitettu, että Structolipid eliminoituu nopeammin kuin emulsiot, jotka sisältävät yksinomaan pitkätjuisista rasvahapoista koostuvia triglyseridejä.

Potilastutkimusten retrospektiivinen analyysi viittaa siihen, että Structolipid eliminoituu nopeammin kuin emulsiot, jotka sisältävät yksinomaan pitkätjuisia triglyseridejä tai pitkä- ja keskipitkätjuisten triglyseridien fysikaalisia seoksia.

Structolipidin metabolian seurauksena keskipitkätjuisten rasvahappojen, dikarboksyylihappojen ja 3-hydroksi-rasvahappojen pitoisuus plasmassa suurenee. Tutkimukset, joihin osallistui terveitä koehenkilöitä, ovat osoittaneet, että edellä mainittujen metaboliittien määrät ovat pienempiä Structolipid-infuusion jälkeen verrattuna ekvimolaariseen määrään rasvainfuusionestettä, joka on pitkä- ja keskipitkätjuisten triglyseridien fysikaalinen seos. Tällaisten metaboliittien todettiin eliminoituneen täysin verinäytteestä, joka otettiin 16 tuntia infuusion jälkeen. Dikarboksyylihapot erittyvät virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa turvallisuutta, toistuvan annostelun toksisuutta ja genotoksisuutta koskeneissa prekliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmennyt erityisiä vaaroja ihmiselle. Structolipidin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu.

Structolipid ei ollut kaneille teratogeeninen eikä alkiotoksinen, kun niille infusoitiin triglyseridejä 3 g/kg/vrk (0,75 g/kg/h) neljän tunnin ajan. Kun annostus oli 4,5 g/kg/vrk (1,12 g/kg/h), havaittiin mahdollinen alkiotoksinen vaikutus, joka ilmeni lievästi lisääntyneenä alkio- tai sikiökuolleisuutena. Annostus oli kolme kertaa ja infuusionopeus 4,5 kertaa suurempi kuin kliininen käyttösuositus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettuja kananmunan fosfolipidejä
Glyseroli
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Structolipidin saa sekoittaa vain kohdassa 6.6 mainittujen valmisteiden kanssa, jollei valmisteeseen ole osoitettu olevan täysin yhteensopiva Structolipidin kanssa.

Structolipidiin saa tehdä vain tutkitusti yhteensopivia lisäyksiä. Structolipidin kanssa saman infuusioportin (Y-liitin) kautta infusoitavien nesteiden yhteensopivuus on varmistettava.

6.3 Kesto aika

Avaamaton myyntipakkaus

2 vuotta.

Avattu pakkaus

Emulsio on käytettävä heti mikrobikontaminaation riskin vuoksi. Käyttämätön emulsio on hävitettävä.

Ohjeiden mukaisen lisäyksen tai sekoittamisen jälkeen

Ks. kohta 6.6, Säilyvyys.

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauskoot:

1 x 250 ml, 10 x 250 ml

1 x 500 ml, 12 x 500 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Structolipidin sisäpakkaus on Excel-infuusiopussin sisäpussi. Sisäpussia ympäröivä suojapussi estää mekaanisesti veden ja hapen pääsyn Structolipid-infuusiopussiin säilytyksen aikana. Hapensitoja imee ja sitoo sisä- ja päällyspussin väliin jääneen hapen. Eheysindikaattori (Oxalert) reagoi vapaana olevan hapen kanssa ja muuttuu kirkkaasta mustaksi, jos päällyspussi vahingoittuu.

Excel-sisäpussi on valmistettu poly(propenei/eteeni)kopolymeeristä, termoplastisesta elastomeeristä ja kopolyesteristä.

Hapelta suojaava päällyspussi on valmistettu polypropeenista, polyeteenitereftalaatista ja poly(etyylivinyyli)alkoholista.

Hapensitoja muodostuu polymeeripussissa olevasta rautajauheesta.

Päällyspussi, hapensitoja ja eheysindikaattori on hävitettävä päällyspussin avaamisen jälkeen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Eheysindikaattori (Oxalert) on tarkistettava ennen kuin päällyspussi poistetaan. Jos eheysindikaattori on musta, happi on läpäissyt päällyspussin ja tuote on hävitettävä.

YHTEENSOPIVUUS

Lisäykset

Structolipidiin saa lisätä vain tutkitusti yhteensopivia lääkkeitä, ravinto- ja elektrolyyttiliuoksia.

Lisäykset on tehtävä aseptisesti.

Structolipidiin saa lisätä vesi- ja rasvaliukoisia vitamiineja määrän, joka vastaa normaalia päivittäistä tarvetta, eli esimerkiksi yhden Soluvit-pullon ja yhden Vitalipid Adult - ampullin.

Ennen lisäystä Soluvit-infuusiokuiva-aine saatetaan käyttövalmiiksi liuottamalla se joko 10 ml:aan steriiliä vettä, Structolipidiä tai Vitalipid Adultia.

Sekoittaminen muovipussissa (ftalaatiton kalvo)

Sekoittamiseen käytetyn muovisen infuusiopussin on oltava steriili ja valmistettu ftalaatittomasta kalvosta.

Structolipidin kanssa tehtävät seokset on valmistettava aseptisesti, kontrolloiduissa ja validoiduissa olosuhteissa.

Structolipidiin saa sekoittaa Glavamin- ja Vamin 18 g N/l Elektrolyytitön -aminohappoliuoksia, glukoosiliuoksia, hivenaineita (Tracel), vitamiineja (Soluvit, Vitalipid Adult) ja elektrolyyttejä alla olevan taulukon mukaisesti.

Tracel ja elektrolyytit lisätään aminohappoliuokseen.

Epäorgaaniset fosfaattilähteet on lisättävä glukoosiliuokseen. Aminohappo- ja glukoosiliuokset, joihin on tehty lisäyksiä, siirretään muoviseen infuusiopussiin (ftalaatiton kalvo).

Vitamiinit, eli Soluvit ja Vitalipid Adult, voi lisätä Structolipidiin.

Lopuksi Structolipid, johon on tehty lisäyksiä, siirretään muoviseen infuusiopussiin, jota käännellään varovaisesti, kunnes seos on tasakoosteinen.

Hapettuminen pienentää seoksen C-vitamiinipitoisuutta. Pitkäaikaisessa, Soluvitiä sisältävässä laskimoravitsemuksessa ei kuitenkaan ole raportoitu C-vitamiinin puutosta.

Lisättävien aineiden raja-arvot

Structolipid	250 - 750 ml
Glavamin/ Vamin 18 g N/l Elektrolyytitön	500 - 1000 ml
Glucos 100 mg/ml	1000 ml
Glucos 200 mg/ml	1000 - 1500 ml
Glucos 300 mg/ml	500 - 1000 ml
Glucos 400 mg/ml	500 ml

Glucos 500 mg/ml	500* - 750** ml
Tracel	0 - 10 ml
Vitalipid Adult	0 - 10 ml
Soluvit	0 - 1 pullo

Elektrolyyttien raja-arvot käyttövalmiissa infuusiopussissa

	mmol/1000 ml
Natrium	0 - 150
Kalium	0 - 150
Kalsium	1 - 5
Magnesium	0,5 - 5
Fosfaatti***	0 - 15

* Stabiileettisyydestä 500 ml Glucos 500 mg/ml -infuusionestettä voidaan sekoittaa vain 500 - 750 ml:aan Structolipidiä, kun käytetään Glavamin- tai Vamin 18 g N/l Elektrolyytin -infuusionesteitä.

** Stabiileettisyydestä 750 ml Glucos 500 mg/ml -infuusionestettä voidaan sekoittaa vain

- 1) 1000 ml:aan Glavamin- tai Vamin 18 g N/l Elektrolyytin -infuusionestettä
- 2) 500 - 750 ml:aan Structolipidiä.

*** Sisältää Structolipidin sisältämän määrän.

SÄILYVYYS

Ilman lisäyksiä

Structolipid on käytettävä heti avaamisen jälkeen mikrobikontaminaatoriskin vuoksi. Avatun pussin käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä, eikä sitä saa säästää myöhempää käyttöä varten.

Lisäysten jälkeen

Structolipid on käytettävä heti mahdollisten lisäysten jälkeen mikrobikontaminaatoriskin vuoksi. Avatun pussin käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä, eikä sitä saa säästää myöhempää käyttöä varten.

Sekoitukset muovipussissa (ftalaatiton kalvo)

Avattu Structolipid-infuusiopussi pysyy fysikaalisesti stabiilina 72 tuntia jääkaapissa (+2 - +8 °C) ja sitä seuraavan enintään 24 tunnin infuusion ajan. Mikrobikontaminaatoriskin vuoksi valmiste tulisi käyttää heti lisäysten jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Avattua infuusiopussia saa säilyttää normaalisti enintään 24 tuntia +2 - +8 °C:ssa, ellei lisäyksiä ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Seokseen voi muodostua säilytyksen aikana kermainen kerros. Kääntele infuusiopussia hitaasti ennen infuusiota, kunnes seos on jälleen tasakoosteinen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB, S-751 74 Uppsala, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13804

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.3.1999 / 7.5.2003 / 9.8.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.8.2008