

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Numeta G16E infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä lääkevalmiste on pakattu kolmiosastoiseen pussiin. Kukin pussi sisältää steriiliä pyrogeenitonta glukoosiliuosta, elektrolyyttejä sisältävää pediatria aminohappoliuosta ja lipidiemulsiota seuraavat määrät:

Pussin koko	Glukoosiliuos, 50 g/100 ml	Elektrolyyttejä sisältävä aminohappoliuos, 5,9 g/100 ml	Lipidiemulsio, 12,5 g/100 ml
500 ml	155 ml	221 ml	124 ml

Jos potilaalle ei haluta antaa lipidejä, pussista voidaan avata vain elektrolyyttejä sisältävän aminohappoliuososaston ja glukoosiliuososaston välinen sauma ja jättää aminohappoliuos- ja lipidiemulsio-osaston välinen sauma ehjäksi. Pussin sisältö voidaan siis infusoida lipidien kanssa tai ilman niitä. Seuraava taulukko sisältää lääkevalmisteen koostumuksen, kun pussista on sekoitettu kahden osaston sisältö (aminohappo- ja glukoosiliuos, kaksi sekoitettua osastoa, 376 ml liuosta) tai kolmen osaston sisältö (aminohappo- ja glukoosiliuos sekä lipidiemulsio, kolme sekoitettua osastoa, 500 ml emulsiota).

Koostumus		
Vaikuttava aine	Kaksi osastoa sekoitettu (376 ml)	Kolme osastoa sekoitettu (500 ml)
Aminohappoliuososasto		
Alaniini	1,03 g	1,03 g
Arginiini	1,08 g	1,08 g
Asparagiinihappo	0,77 g	0,77 g
Kysteiini	0,24 g	0,24 g
Glutamiinihappo	1,29 g	1,29 g
Glysiini	0,51 g	0,51 g
Histidiini	0,49 g	0,49 g
Isoleusiini	0,86 g	0,86 g
Leusiini	1,29 g	1,29 g
Lysiini monohydraatti (lysiininä)	1,59 g (1,42 g)	1,59 g (1,42 g)
Metioniini	0,31 g	0,31 g
Ornitiinihydrokloridi (ornitiinina)	0,41 g (0,32 g)	0,41 g (0,32 g)
Fenyyialaniini	0,54 g	0,54 g
Prolini	0,39 g	0,39 g
Seriini	0,51 g	0,51 g
Tauriini	0,08 g	0,08 g
Treoniini	0,48 g	0,48 g
Tryptofaani	0,26 g	0,26 g
Tyrosiini	0,10 g	0,10 g
Valiini	0,98 g	0,98 g
Natriumkloridi	0,30 g	0,30 g
Kaliumasetaatti	1,12 g	1,12 g
Kalsiumkloridihydraatti	0,46 g	0,46 g
Magnesiumasetaattitetrahydraatti	0,33 g	0,33 g
Natriumglyserofosfaatti, hydratoitu	0,98 g	0,98 g
Glukoosiliuososasto		
Glukoosimonohydraatti (vedettömänä glukoosina)	85,25 g (77,50 g)	85,25 g (77,50 g)
Lipidie mulsio-osasto		
Puhdistettu oliiviöljy (noin 80 %) + puhdistettu soijaöljy (noin 20 %)	–	15,5 g

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Sekoitetun liuoksen/emulsion koostumus:

Koostumus				
	Kaksi osastoa sekoitettu		Kolme osastoa sekoitettu	
Tilavuus (ml)	376	100	500	100
Typpi (g)	2,0	0,52	2,0	0,39
Aminohapot (g)	13,0	3,5	13,0	2,6
Glukoosi (g)	77,5	20,6	77,5	15,5
Lipidit (g)	0	0	15,5	3,1
<u>Energia</u>				

Kokonaiskalorit (kcal)	362	96	517	103
Proteiinittomat kalorit (kcal)	310	82	465	93
Glukoosikalorit (kcal)	310	82	310	62
Lipidikalorit (kcal) ^a	0	0	155	31
Proteiinittomien kalorien kalori- typpisuhde (kcal/g N)	158	158	237	237
Lipidikaloreiden osuus proteiinittomista kaloreista	—	—	33	33
Lipidikaloreiden osuus kokonaiskaloreista	—	—	30	30
<u>Elektrolyytit</u>				
Natrium (mmol)	11,6	3,1	12,0	2,4
Kalium (mmol)	11,4	3,0	11,4	2,3
Magnesium (mmol)	1,6	0,41	1,6	0,31
Kalsium (mmol)	3,1	0,82	3,1	0,62
Fosfaatti ^b (mmol)	3,2	0,85	4,4	0,87
Asetaatti (mmol)	14,5	3,9	14,5	2,9
Malaatti (mmol)	4,3	1,1	4,3	0,86
Kloridi (mmol)	13,8	3,7	13,8	2,8
pH (noin)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolaarisuus noin (mOsm/l)	1 585	1 585	1 230	1 230

^a Sisältää kananmunan fosfatidien kalorit.

^b Sisältää lipidiemulsion sisältämän kananmunan fosfatidien fosfaatin.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, emulsio.

Ulkonäkö ennen sekoitusta:

- Aminohappo- ja glukoosiliuokset ovat kirkkaita, värittömiä tai hieman kellertäviä.
- Lipidiemulsio on homogeeninen ja maitomainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Numeta on tarkoitettu parenteraaliseen ravinnon antoon täysiaikaisille vastasyntyneille ja enintään 2-vuotiaille lapsille, kun ravinnon anto oraalisesti tai enteraalisesti on mahdotonta, riittämätöntä tai vasta-aiheista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos valitaan potilaan energiankulutuksen, painon, iän ja sairaustilan mukaan. Annos riippuu myös potilaan kyvystä metaboloida Numeta-valmisteen aineita sekä oraalisesti tai enteraalisesti annettusta lisäenergiasta tai lisäproteiinista. Elektrolyyttien ja makroravintoaineiden kokonaismäärä määräytyy sekoitettujen osastojen lukumäärän mukaan (ks. kohta 2).

Päivittäistä enimmäisannosta ei pidä ylittää. Monikammiopussin valmiin koostumuksen vuoksi voi olla mahdollista, että potilaan kaikkia ravitsemustarpeita ei voida tyydyttää. Voi olla kliinisiä tilanteita, joissa potilaille pitää antaa eri määriä ravitsemusta kuin mitä valmiin pussin koostumuksessa on.

Suurin suositeltu infuusionopeus tunnissa ja saantitilavuus vuorokaudessa riippuvat koostumuksesta. Suurin vuorokausiannos määräytyy ensimmäiseksi saavutettavan raja-arvon mukaan. Suurin suositeltu infuusionopeus tunnissa ja saantitilavuus vuorokaudessa:

	Kaksi osastoa sekoitettu (376 ml)	Kolme osastoa sekoitettu (500 ml)
Suurin infuusionopeus (ml/kg/h)	5,8	5,5
Joka vastaa:		
Aminohapot (g/kg/h)	0,20 ^a	0,14
Glukoosi (g/kg/h)	1,2	0,85
Lipidit (g/kg/h)	0	0,17 ^a

Enimmäismäärä (ml/kg/vuorokausi)	72,3	96,2
Joka vastaa:		
Aminohapot (g/kg/vuorokausi)	2,5 ^a	2,5 ^a
Glukoosi (g/kg/vuorokausi)	14,9	14,9
Lipidit (g/kg/vuorokausi)	0	3,0

^a Rajoittava parametri ESPEN-ESPGHAN-ohjeiden mukaan.

Antotapa

Infuusionesteen, liuoksen/emulsion, sekoitus- ja käyttöohjeet, ks. kohta 6.6.

Suuren osmolaarisuuden vuoksi laimentamaton Numeta voidaan antaa vain keskuslaskimoon. Jos Numeta-valmistetta laimennetaan kuitenkin riittävästi injektioneiteisiin käytettävällä vedellä, sen osmolaarisuus laskee ja se voidaan antaa ääreislaskimoon. Seuraavassa taulukossa esitetään, miten laimennus vaikuttaa pussien osmolaarisuuteen.

Esimerkkejä pussien osmolaarisuudesta hivenaineiden, vitamiinien ja injektioneiteisiin käytettävän veden lisäämisen jälkeen, kun pussista on sekoitettu kahden tai kolmen osaston sisältö:

	Aminohappo- ja glukoosiliuos (kaksi osastoa sekoitettu)	Aminohappo- ja glukoosiliuos sekä lipidiemulsio (kolme osastoa sekoitettu)
Pussin alkutilavuus (ml)	376	500
Pussin alkuosmolaarisuus (mOsm/l, noin)	1 585	1 230
Lisätyn veden tilavuus (ml)	450	350
Lisätyt hivenaineet ^a	5 ml TE2-valmistetta	5 ml TE2-valmistetta
Lisätyt vitamiinit ^a	½ V1-injektiopulloa	½ V1-injektiopulloa + ½ V2-injektiopulloa
Lopullinen tilavuus lisäysten jälkeen (ml)	836	860
Osmolaarisuus lisäysten jälkeen (mOsm/l, noin)	715	715

^a Vitamiini- ja hivenainevalmisteiden koostumus on kuvattu alla.

Käytetyn hivenainevalmisteen koostumus

Injektiopullon koostumus	TE2 (10 ml)
Rauta	8,9 µmol tai 0,5 mg
Sinkki	15,3 µmol tai 1 mg
Seleeni	0,6 µmol tai 0,05 mg
Kupari	4,7 µmol tai 0,3 mg
Jodi	0,4 µmol tai 0,05 mg
Fluori	26,3 µmol tai 0,5 mg
Molybdeeni	0,5 µmol tai 0,05 mg
Mangaani	1,8 µmol tai 0,1 mg
Koboltti	2,5 µmol tai 0,15 mg
Kromi	0,4 µmol tai 0,02 mg

Käytettyjen vitamiinivalmisteiden koostumus

Injektiopullon koostumus	V1	V2
B1-vitamiini	2,5 mg	–
B2-vitamiini	3,6 mg	–
Nikotiiniamidi	40 mg	–
B6-vitamiini	4,0 mg	–
Pantoteenihappo	15,0 mg	–
Biotiini	60 µg	–
Foolihappo	400 µg	–
B12-vitamiini	5,0 µg	–
C-vitamiini	100 mg	–
A-vitamiini	–	2 300 IU
D-vitamiini	–	400 IU
E-vitamiini	–	7 IU
K-vitamiini	–	200 µg

Infuusionopeutta suurennetaan vähitellen ensimmäisen tunnin aikana. Lopetettaessa infuusionopeutta lasketaan vähitellen viimeisen tunnin aikana. Antonopeutta määrättäessä on otettava huomioon annoksen suuruus, saantitilavuus vuorokaudessa ja infuusion kesto (ks. kohta 4.9).

Valmiiksi sekoitettua pussia ei saa kuitenkaan säilyttää tai pitää ripustettuna yli 24 tuntia, eikä siitä saa infusoida yli 24 tunnin ajan. Jaksottaiset infuusiot on määrättävä potilaan aineenvaihdunnan sietokyvyn mukaan.

Parenteraalisen ravinnon antoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaan vointi sitä edellyttää. Valmiste sisältää elektrolyyttejä, ja siihen voidaan lisätä elektrolyttivalmisteita lääkärin harkinnan ja potilaan kliinisten tarpeiden mukaan (ks. kohta 6.6).

Valmisteeseen voidaan lisätä vitamiineja ja hivenaineita lääkärin harkinnan ja potilaan kliinisten tarpeiden mukaan (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Laskimonsisäisen Numeta-infuusionesteen annolla (pussista, josta on sekoitettu kahden osaston sisältö) on seuraavia yleisiä vasta-aiheita:

- yliherkkyys kananmunalle, soija- tai maapähkinäproteiinille, vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 listatuille apuaineille tai pussin ainesosille
- synnynnäinen epänormaali aminohappoaineenvaihdunta
- natriumin, kaliumin, magnesiumin, kalsiumin ja/tai fosforin epänormaalin suuri pitoisuus plasmassa
- kuten muiden kalsiumia sisältävien infuusioliuosten käytön yhteydessä, samanaikainen käyttö keftriaksonin kanssa vastasyntyneille vauvoille (≤ 28 päivän ikäiset), vaikka erillistä infuusioletkua käytettäisiin (fataalin keftriaksonin kalsiumsuolan saostumisen riski vastasyntyneen verenkierrossa). Katso kohdat 4.5 ja 6.2.
- vaikea hyperglykemia

Lipidien lisääminen (laskimonsisäisen Numeta-infuusionesteen anto pussista, josta on sekoitettu kolmen osaston sisältö) on vasta-aiheista myös seuraavissa kliinisissä tilanteissa:

- vaikea hyperlipidemia tai hypertriglyseridemiaalle tunnusomaiset vaikeat rasva-aineenvaihdunnan häiriöt

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusio on lopetettava välittömästi, jos potilaalla esiintyy allergisten reaktioiden oireita (kuten kuumetta, hikoilua, vilunväreitä, päänsärkyä, ihottumaa tai hengenahdistusta).

Fataaleja kalsium-keftriaksonisaostuma-reaktioita keuhkoissa ja munuaisissa alle 1 kuukauden ikäisillä täysiaikaisilla vastasyntyneillä on havaittu.

Keftriaksonia ei saa iästä riippumatta sekoittaa tai antaa samanaikaisesti laskimoon annettavien kalsiumia sisältävien liuosten kanssa, mukaan lukien Numeta, edes erillistä infuusioletkua pitkin tai erillisiin infuusiokohtiin keftriaksonin kalsiumsuolan saostumien riskin takia.

Yli 28 päivän ikäisille potilaille voidaan kuitenkin antaa keftriaksonia kalsiumia sisältävien liuosten kanssa peräkkäin tai eri infuusiokohtiin tai jos infuusioletku huuhdotaan huolellisesti fysiologisella suolaliuoksella infuusioiden välissä saostumien välttämiseksi.

Keuhkoverenkierron veritulppia ja hengitysvaikeuksia johtuen keuhkoverenkierron saostumista on raportoitu potilailla, jotka saavat parenteraalista ravintoa. Jotkut tapaukset ovat olleet fataaleja.

Liiallinen kalsiumin ja fosfaatin lisääminen suurentaa kalsiumfosfataattisaostumien muodostumisen riskiä (ks. kohta 6.2). Epäiltyjä saostumien muodostumisia verenkierrossa on myös raportoitu.

Liuksen ja infuusiovälineistön tarkastamisen lisäksi myös katetri pitää tarkastaa ajoittain saostumien varalta.

Mikäli hengitysvaikeuksia esiintyy, infuusio pitää lopettaa ja tehdä lääketieteellinen arvio.

Pussiin ei saa lisätä muita aineita, ennen kuin niiden yhteensopivuus on varmistettu, koska saostuminen tai lipidiemulsion tasapainon häiriintyminen voi johtaa verisuonitukokseen (ks. kohdat 6.2 ja 6.6).

Laskimonsisäisten katetrien käyttö parenteraalisten valmisteiden antoon tai katetrien puutteellinen hoito voi aiheuttaa infektion ja sepsiksen. Sairauden immunosuppressiiviset vaikutukset tai lääkkeet voivat edistää infektion ja sepsiksen syntyä. Infektiot voidaan havaita varhaisessa vaiheessa kuumeen ja vilunväreiden, leukosytoosin, välineiden teknisten ongelmien ja hyperglykemian oireiden huolellisella tarkkailulla ja laboratoriotesteillä. Parenteraalista ravintoa tarvitsevat potilaat altistuvat

usein infektioiden komplikaatioille aliravitsemuksesta ja/tai perussairaudesta johtuen. Septisten komplikaatioiden esiintymistä voidaan vähentää korostamalla aseptisen tekniikan merkitystä katetrin asetuksessa ja hoidossa sekä ravintovalmisteiden valmistelussa.

Rasvakuormitusoireyhtymää on raportoitu muiden parenteraalista ravitsemusta sisältävien tuotteiden käytön yhteydessä. Heikentynyt tai rajallinen kyky metaboloida Numeta-valmisteen sisältämiä lipidejä voi aiheuttaa rasvakuormituksen nimellä tunnetun oireyhtymän (fat overload syndrome).

Ravinnon anto vaikeasti aliravituille potilaille voi johtaa refeeding-oireyhtymään, jossa kaliumia, fosforia ja magnesiumia siirtyy solun sisään potilaan siirtyessä anaboliseen tilaan. Seurauksena voivat olla myös tiamiinin puutos ja nesteen kertyminen elimistöön. Parenteraalinen ravinnon anto tulee aloittaa varovasti ja hitaasti, ja nesteiden, elektrolyyttien, hivenaineiden ja vitamiinien määrää on tarkkailtava huolellisesti.

Numeta voidaan antaa ainoastaan keskuslaskimoon, paitsi jos sopiva laimennus suoritetaan (katso kohta 4.2). Jos valmisteeseen lisätään muita aineita, seoksen lopullinen osmolaarisuus on laskettava, ennen kuin valmiste annetaan ääreislaskimoon. Näin estetään laskimon ärsytys.

Pusseja ei saa kytkeä sarjaan, koska ensimmäiseen pussiin mahdollisesti jäänyt ilma voi aiheuttaa ilmaemboliavaaran.

Lipidejä, vitamiineja, lisäelektrolyyttejä tai hivenaineita annostellaan tarpeen mukaan.

VAROTOIMET

Älä lisää muita lääkkeitä tai muita aineita mihinkään pussin kolmesta osastosta tai sekoitettuun liuokseen/emulsioon, ennen kuin olet varmistanut niiden yhteensopivuuden ja sekoitetun valmisteen stabiiliuden (erityisesti lipidiemulsion stabiiliuden, ks. kohta 6.2 ja 6.6).

Tarkkaile säännöllisesti potilaan neste- ja elektrolyyttitasapainoa, seerumin osmolaarisuutta, seerumin triglyseridejä, happo-emästatasapainoa, verensokeria, maksan ja munuaisten toimintaa, verenkuvaa, myös trombosyyttien määrää, ja hyytymisarvoja, koko hoidon ajan.

Epästabiileissa tiloissa (esimerkiksi vakava posttraumaattinen tila, epätasapainossa oleva diabetes mellitus, akuutti verenkiertosokki, akuutti sydäninfarkti, vaikea metabolinen asidoosi, vaikea sepsis ja hyperosmolaarinen kooma) Numeta-valmisteen antoa on tarkkailtava ja annostusta on säädettävä potilaan kliinisten tarpeiden mukaan.

Sydän ja verisuonet

Käytä valmistetta varoen potilailla, joilla on keuhkoödeema tai sydämen vajaatoiminta. Nestetasapainoa on tarkkailtava huolellisesti.

Munuaiset

Käytä valmistetta varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Neste- ja elektrolyyttitasapainoa mukaan lukien magnesiumia (katso kohta Hypermagnesemia) on tarkkailtava huolellisesti näillä potilailla.

Vaikeat neste- ja elektrolyyttitasapainohäiriöt, vaikea nesteylikuormitus sekä vaikeat aineenvaihduntahäiriöt on hoidettava ennen infuusion aloittamista (katso kohta 4.3).

Maksa/maha-suolikanava

Käytä valmistetta varoen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kolestaasi tai joiden maksan entsyymipitoisuus on kohonnut. Maksan toimintakokeiden tuloksia on tarkkailtava huolellisesti.

Umpirauhaset ja aineenvaihdunta

Potilaalla voi esiintyä aineenvaihduntahäiriöitä, jos ravintoaineiden saantia ei säädetä potilaan tarpeiden mukaan tai jos ravintosisällön jonkin osan metaboliakapasiteettia ei arvioida tarkasti. Jos potilaalle annetaan liian vähän tai liikaa ravintoaineita tai jos annettavan valmisteen koostumus ei sovellu nimenomaisen potilaan tarpeisiin, aineenvaihdunnallisia haittavaikutuksia voi esiintyä.

Seerumin triglyseridipitoisuuksia sekä elimistön kykyä metaboloida lipidejä on tarkkailtava säännöllisesti. Jos epäillään lipidiaineenvaihdunnan häiriötä, seerumin triglyseridipitoisuuksia on tarkkailtava tarvittaessa.

Hyperglykemia tapauksessa Numeta-valmisteen infuusionopeutta on muutettava, ja/tai potilaalle on annettava insuliinia (ks. kohta 4.9).

Hematologia

Käytä valmistetta varoen potilailla, joilla on vaikeita veren hyytymishäiriöitä. Verenkuva ja hyytymisarvoja on tarkkailtava huolellisesti.

Hypermagnesemia

Numeta-valmiste sisältää 0,3 mmol/kg/vrk magnesiumia, kun sitä annetaan enimmäisannos (ks. kohta 4.2). Tämä voi mahdollisesti aiheuttaa hypermagnesemian. Hypermagnesemian oireita ovat yleinen heikkous, hyporefleksia, pahoinvointi, oksentelu, hypokalsemia, hengitysvajaus, hypotensio ja rytmihäiriöt. Koska hypermagnesemian oireita ei ehkä havaita, suositellaan veren magnesiumipitoisuuden seuranta lähtötilanteessa ja sen jälkeen sopivin väliajoin tavanomaisen kliinisen käytännön sekä yksittäisen potilaan tarpeiden mukaisesti. Tämä on erityisen tärkeää jos potilaalla on suurentunut hypermagnesemian kehittymisen riski kuten potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, potilaat, jotka saavat muita hypermagnesemian kehittymisen riskiä lisääviä lääkevalmisteita, tai potilaat, jotka saavat magnesiumia muista lähteistä. Näitä potilaita ovat myös vastasyntyneet, joiden äiti on äskettäin saanut magnesiumia raskauden aikana.

Jos seerumin magnesiumipitoisuus on koholla (normaalin viitearvoalueen yläpuolella), Numeta G16E-infuusio on lopetettava tai infuusionopeutta pienennettävä niin, että se on kliiniseen tilanteeseen sopiva ja turvallinen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Numeta-valmisteella ei ole tehty farmakodynaamisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Numeta-valmistetta ei saa antaa veren kanssa samanaikaisesti samalla infuusioletkulla, koska silloin on olemassa punasolujen sakkautumisen vaara.

Kuten muidenkin kalsiumia sisältävien infuusio-liuoksien kohdalla, Numeta-valmisteen samanaikainen käyttö keftriaksonin kanssa on vasta-aiheista täysiaikaisille vastasyntyneille vauvoille (≤ 28 päivän ikäiset) vaikka erillisiä infuusioletkuja käytettäisiin (kuolemaan johtavan keftriaksonin kalsiumsuolan saostuminen riski vastasyntyneen verenkiertoon).

Keftriaksonia ei saa iästä riippumatta sekoittaa tai antaa samanaikaisesti laskimoon annettavien kalsiumia sisältävien liuosten kanssa, mukaan lukien Numeta, edes erillistä infuusioletkua pitkin tai erillisiin infuusiokohtiin keftriaksonin kalsiumsuolan saostumien riskin takia (ks. kohta 4.4).

Yli 28 päivän ikäisille potilaille voidaan kuitenkin antaa keftriaksonia kalsiumia sisältävien liuosten kanssa peräkkäin tai eri infuusiokohtiin tai jos infuusioletku huuhdotaan huolellisesti fysiologisella suolaliuoksella infuusioiden välissä saostumien välttämiseksi.

Oliivi- ja soijaöljy sisältävät luontaisesti K1-vitamiinia, joka voi kumota kumariinin (tai kumariinijohdosten, kuten varfariinin) antikoagulanttivaikutuksen.

Koska Numeta sisältää kaliumia, erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kaliumia säästävillä diureeteilla (amiloridilla, spironolaktonilla, triamterenilla) tai ACE-estäjillä angiotensiini II reseptorin estäjillä tai immunosuppressantti takrolimuusilla tai siklosporiinilla, koska se voi aiheuttaa hyperkalemian vaaran.

Emulsion sisältämät lipidit voivat vääristää tiettyjen laboratoriotestien tuloksia (kuten bilirubiini, laktaattidehydrogenaasi, happisaturaatio, veren hemoglobiini), jos verikoe otetaan ennen lipidien eliminoitumista. Lipidit ovat yleensä eliminoituneet, kun potilaalle ei ole annettu lipidejä 5–6 tuntiin.

Katso myös kohta 6.2.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Ei oleellinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Numeta-valmisteen turvallisuutta ja antoa arvioitiin yhdessä vaiheen III tutkimuksessa. Tutkimuksessa oli mukana sataviisikymmentyhdeksän (159) lapsipotilasta, jotka saivat Numeta-valmistetta.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto tutkimuksessa havaituista haittavaikutuksista.

Kliinisessä tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset		
Elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Suosittelun MedDRA-termi	Yleisyys^b
AINEENVAIHDUNTA JA RAVITSEMUS	hypofosfatemia ^a hyperglykemia ^a hyperkalsemia ^a hypertriglyseridemia ^a hyperlipidemia hyponatremia ^a	yleinen yleinen yleinen yleinen melko harvinainen yleinen
MAKSA JA SAPPI	kolestaasi	melko harvinainen

^a Verinäytteet otettiin infuusion aikana (ei paaston aikana).

^b Yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu muihin parenteraalisiin ravitsemusvalmisteisiin liittyen: Rasvakuormitusoireyhtymä (fat overload syndrome): saattaa johtua virheellisestä antotavasta (yliannostus ja/tai suositeltua suurempi infuusionopeus, ks. kohta 4.9), oireyhtymän merkit ja oireet voivat kuitenkin ilmentyä, vaikka tuotteen antotapa on ohjeiden mukainen. Heikentynyt tai rajallinen kyky metaboloida Numeta-valmisteen sisältämiä lipidejä yhdessä pitkittyneen plasmaphdistuman voi aiheuttaa kanssa rasvakuormitukseksi kutsutun oireyhtymän (fat overload syndrome). Oireyhtymään

liittyä potilaan voimien äkillinen heikkeneminen ja sille luonteenomaisia löydöksiä ovat hyperlipidemia, kuume, rasvan kertyminen maksaan (hepatomegalia), heikentyvä maksan toiminta, anemia, leukopenia, trombosytopenia, veren hyytymishäiriöt ja keskushermoston oireet (esimerkiksi kooma). Oireyhtymä tavallisesti häviää kun lipidiemulsioinfuusio lopetetaan. Saostumia keuhkoverenkierrossa (keuhkoverenkierron veritulppa ja hengitysvaikeudet) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon 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

Virheellinen antotapa (yliannostus ja/tai suositeltua suurempi infuusionopeus) voi aiheuttaa oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, vilunväristyksiä, elektrolyyttitasapainohäiriöitä, hypervolemiaa tai asidoosia, joilla voi olla hengenvaarallisia seurauksia. Tällöin infuusio on lopetettava heti. Asianmukainen hoito on aloitettava tarpeen mukaan.

Liian suuri, puhdistuman ylittävä, glukoosin infuusionopeus saattaa aiheuttaa hyperglykemian, glukosurian ja hyperosmolaarisen oireyhtymän.

Heikentynyt tai rajallinen kyky metaboloida lipidejä saattaa aiheuttaa rasvakuormitukseksi kutsutun oireyhtymän (fat overload syndrome), jonka seuraukset yleensä häviävät, kun lipidiemulsioinfuusio lopetetaan (ks. kohta 4.8).

Yliannostustapauksissa ei ole erityistä vasta-ainetta. Ensihoidossa on tuettava yleisesti elintoimintoja, etenkin hengitystä ja verenkiertoa. Joissakin vaikeissa tapauksissa tarvitaan hemodialyysia, hemofiltraatiota tai hemodiafiltraatiota.

Tiivis biokemiallinen tarkkailu on välttämätöntä ja erityiset poikkeavuudet pitää hoitaa tapauskohtaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: Parenteraaliset ravintovalmisteet / yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: B05BA10

Numeta-valmisteen sisältämä typpi (20 L-sarjan aminohappoa, joista 8 välttämätöntä aminohappoa) ja energia (glukoosi ja triglyseridit) ylläpitävät typpi/ energiatasapainoa. Typpi ja energia ovat välttämättömiä elimistön kaikkien solujen normaalille toiminnalle, ja niillä on tärkeä merkitys proteiinisynteesissä, kasvussa, haavan paranemisessa, immuunijärjestelmän ja lihasten toiminnassa sekä monissa muissa solun toiminnoissa.

Lääkevalmiste sisältää myös elektrolyyttejä.

Aminohappojakauma:

- välttämättömät aminohapot / aminohapot yhteensä: 47,5 %
- haaraketjuiset aminohapot / aminohapot yhteensä: 24,0 %

Numeta-valmisteen sisältämä lipidiemulsio on puhdistetun oliiviöljyn ja puhdistetun soijaöljyn seos (suhde noin 80/20), jonka suhteellinen rasvahappojakauma on seuraava:

- 15 % tyydyttyneitä rasvahappoja (SFA)
- 65 % kertatyydyttymättömiä rasvahappoja (MUFA)
- 20 % monityydyttymättömiä rasvahappoja (PUFA)

Fosfolipidi-triglyseridisuhde on 0,06. Välttämättömien rasvahappojen (EFA) kohtalaisen osuuden ansiosta ne pystytään hyödyntämään paremmin. Tämä vahvistaa rasvahappojohdannaisten oikeaa statusta ja korjaa rasvahappovajausta.

Oliiviöljyssä on huomattava määrä alfatokoferolia, joka yhdessä kohtuullisen PUFA-saannin kanssa auttaa lisäämään E-vitamiinin määrää ja vähentämään lipidiperoksidaatiota.

Hiilihydraattilähde on glukoosi. Glukoosi on elimistön tärkein energianlähde.

5.2 Farmakokinetiikka

Infuusionesteen, emulsion, aineet (aminohapot, elektrolyytit, glukoosi, lipidit) jakaantuvat, hajoavat ja poistuvat elimistöstä samalla tavoin kuin ne tekisivät erikseen annettuina. Koska valmiste annetaan laskimoon, sen hyötyosuus on 100 %, ja aineet jakaantuvat elimistön kaikkiin soluihin ja metaboloituvat kaikissa soluissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kolmiasastoisien pussin sisältämällä ainesosilla tehdyt prekliiniset tutkimukset eivät ole viitanneet muihin riskeihin, jo valmisteyhteenvedon muissa kohdissa mainittujen lisäksi.

Numeta-valmisteella (kaksi tai kolme osastoa sekoitettu) ei ole tehty eläinkokeita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Apuaineet	Aminohappo-osasto	Glukoosiosasto	Lipidiosasto
L-omenahappo ^a	X	-	-
Kloorivetyhappo ^a	-	X	-
Puhdistettu kananmunan fosfatidi	-	-	X
Glyseroli	-	-	X
Natriumoleaatti	-	-	X
Natriumhydroksidi ^a	-	-	X
Injektionesteisiin käytettävä vesi	X	X	X

^a pH:n säätöön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Älä lisää muita lääkkeitä tai muita aineita mihinkään pussin kolmesta osastosta tai sekoitettuun liuokseen/emulsioon, ennen kuin olet varmistanut niiden yhteensopivuuden ja sekoitetun valmisteen stabiiliuden (erityisesti lipidiemulsion stabiiliuden tai sen, ettei valmisteessa ole saostumia, ks. kohta 6.6).

Kuten mitä tahansa parenteraalista ravintovalmistetta annettaessa, kalsiumin ja fosfaatin suhde on huomioitava. Jos valmisteeseen lisätään liikaa kalsiumia ja fosfaattia, etenkin mineraalisuoloina, valmisteeseen voi saostua kalsiumfosfaattia.

Kuten muidenkin kalsiumia sisältävien infuusioliuoksien kohdalla, Numeta-valmisteen samanaikainen käyttö keftriaksonin kanssa on vasta-aiheista täysiaikaisille vastasyntyneille vauvoille (≤ 28 päivän ikäiset) vaikka erillisiä infuusioletkuja käytettäisiin (kuolemaan johtavan keftriaksonin kalsiumsuolan saostuminen riski vastasyntyneen verenkiertoon, katso kohta 4.5).

Keftriaksonia ei saa iästä riippumatta sekoittaa tai antaa samanaikaisesti laskimoon annettavien kalsiumia sisältävien liuosten kanssa, mukaan lukien Numeta, edes erillistä infuusioletkua pitkin tai erillisiin infuusiokohtiin keftriaksonin kalsiumsuolan saostumien riskin takia.

Numeta-valmistetta ei saa antaa veren kanssa samanaikaisesti samalla infuusioletkulla (ks. kohta 4.5).

Numeta sisältää kalsiumioneja, mikä aiheuttaa ylimääräisen hyytymän saostumisriskin sitraatti-antikoaguloidussa/säilytyssä veressä tai komponenteissa.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

Kesto aika sekoituksen jälkeen

Valmisteen käyttämistä suositellaan välittömästi, kun kahden tai kolmen osaston väliset saumat on avattu. Käyttövalmiiksi sekoitetun valmisteen on kuitenkin osoitettu olevan stabiili enintään 7 päivän ajan 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen enintään 48 tuntia 30 °C:n lämpötilassa.

Kesto aika lisäysten (elektrolyytit, hivenaineet, vitamiinit, vesi) jälkeen

Numeta-formulaation, johon on tehty tiettyjä lisäyksiä, on osoitettu olevan stabiili enintään 7 päivän ajan 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen enintään 48 tuntia 30 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste olisi käytettävä heti lisäysten jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei aktivointi/laimentaminen/lisäyksiä ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Huomaa myös kohta 4.2 Annostus ja antotapa ja kohta 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Säilytettävä päällyspussissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Kolmiosastoisessa pussissa, joka ei sisällä PVC:tä, on seuraavat osat:

- monikerroksinen muovipussi
- täyttöpörrti lipidiemulsio-osastossa; se suljetaan täyttämisen jälkeen, jotta osastoon ei voi lisätä aineita
- kaksi porttia aminohappoliuos- ja glukoosiliuososastoissa

- injektioportti, joka sulkee glukoosiliuososaston
- annosteluportti, joka sulkee aminohappoliuososaston

Kaikki osat ovat lateksittomia.

Jotta ilmaa ei pääse valmisteeseen, pussi on pakattu happitiiviiseen päällyspussiin, jossa on happea imevä tyyny ja mahdollisesti myös happi-indikaattori.

Pakkauskoost:

500 ml:n pussit: 6 pussia laatikossa

1 pussi, jossa 300 ml, 500 ml tai 1000 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

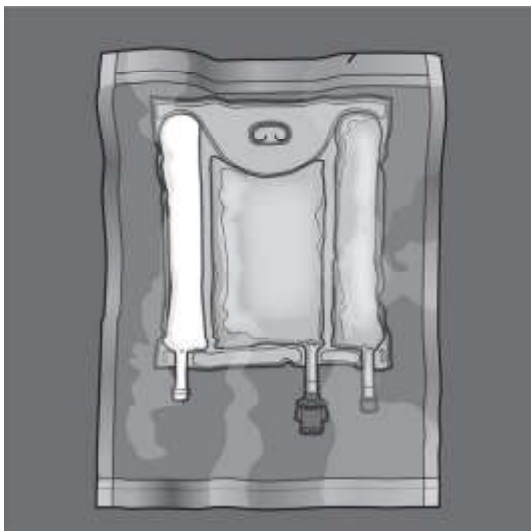
Kerta-antoon.

Valmisteen käyttämistä suositellaan välittömästi, kun osastojen väliset saumat on avattu. Valmistetta ei saa säilyttää myöhempää infuusiota varten.

Älä kytke pusseja sarjaan, koska ensimmäiseen pussiin mahdollisesti jäänyt ilma voi aiheuttaa ilmaemboliavaaran.

Varmista, että pussi ja avautuvat saumat ovat ehjät. Käytä valmistetta vain, jos pussi ja osastojen väliset avautuvat saumat ovat vahingoittumattomia (minkään kolmen osaston sisältö ei ole sekoittunut), aminohappo- ja glukoosiliuokset ovat kirkkaita, värittömiä tai hieman kellertäviä eikä niissä ole näkyviä hiukkasia, ja jos lipidiemulsio on homogeeninen ja maitomainen.

Ennen kuin avaat päällyspussin, tarkista happi-indikaattorin väri. Vertaa väriä OK-symbolin vieressä näkyvään ja indikaattorin etiketin tulostetulla alueella olevaan vertailuväriin. Älä käytä valmistetta, jos happi-indikaattorin väri ei ole sama kuin OK-symbolin vieressä näkyvä vertailuväri.



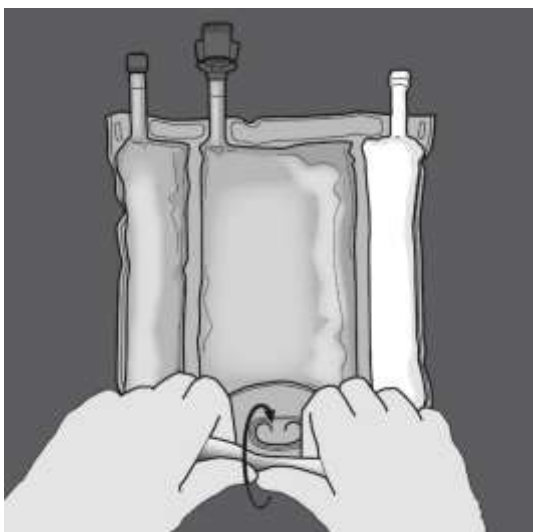
Avaaminen: Poista päällyspussi. Hävitä päällyspussi ja happea imevä tyyny tai happi-indikaattori.



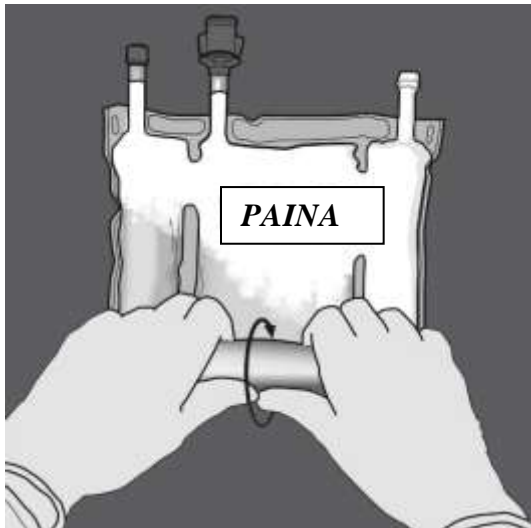
Sekoittaminen: Varmista, että valmiste on huoneenlämpöinen, ennen kuin avaat osastojen väliset saumat. Aseta pussi vaakasuoralle ja puhtaalle alustalle. Älä käytä valmistetta, jos osastojen väliset saumat ovat revenneet vahingossa kuljetuksen aikana ja pussin sisältö on sekoittunut.

Kolmen osaston sisällön sekoittaminen (kahden sauman avaaminen)

Ala rullata pussia D-ripustinpästä.



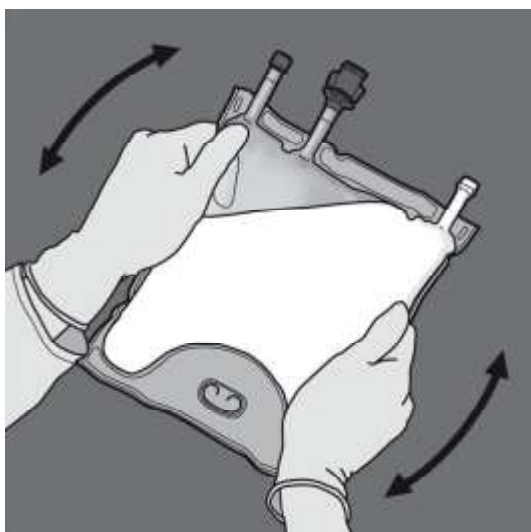
Avaa sauma painamalla.



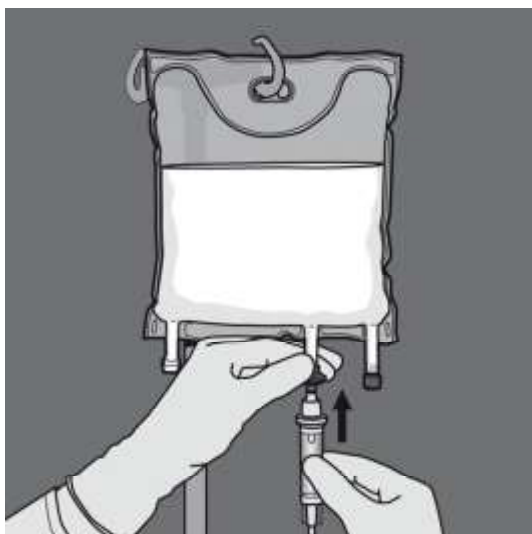
Muuta sitten suuntaa rullaamalla pussia kohti D-ripustinta ja jatka rullaamista kunnes sauma on täysin auki. Etene samaan suuntaan toisen sauman avaamiseksi.



Sekoita pussin sisältö huolellisesti kääntämällä pussi ylösalaisin vähintään kolme kertaa. Sekoitettu liuos on maitomainen emulsio.



Irrota suojus annosteluportista ja kiinnitä siihen infuusioletkusto.

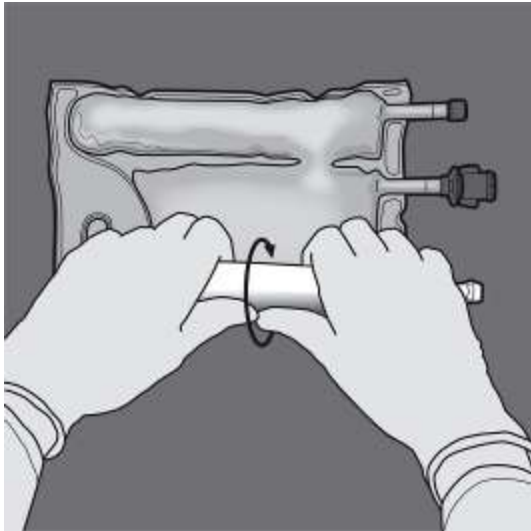


Kahden osaston sisällön sekoittaminen (aminohappo- ja glukoosiliuososastojen välisen sauman avaaminen)

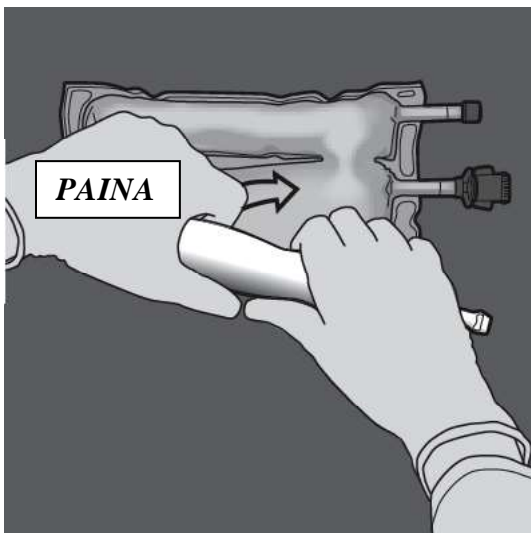
Jos haluat sekoittaa vain aminohappo- ja glukoosiliuokset, ala rullata pussia D-ripustinpäästä aminohappo- ja glukoosiliuososaston välisen sauman nurkasta ja avaa osastojen välinen sauma painamalla.



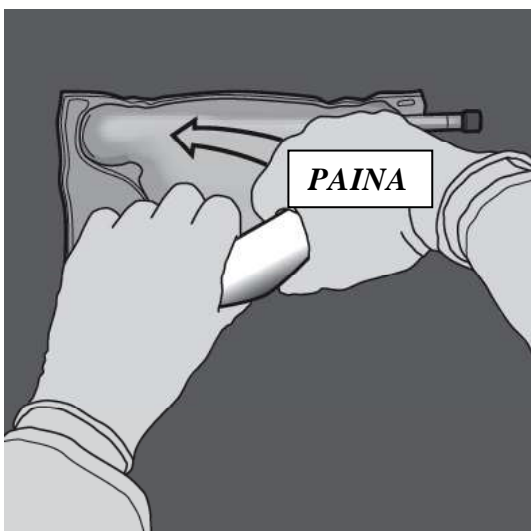
Aseta pussi niin, että lipidiemulsio-osasto on lähimpänä itseäsi. Rullaa pussia ja suojaa samalla lipidiemulsio-osastoa kämmenillä.



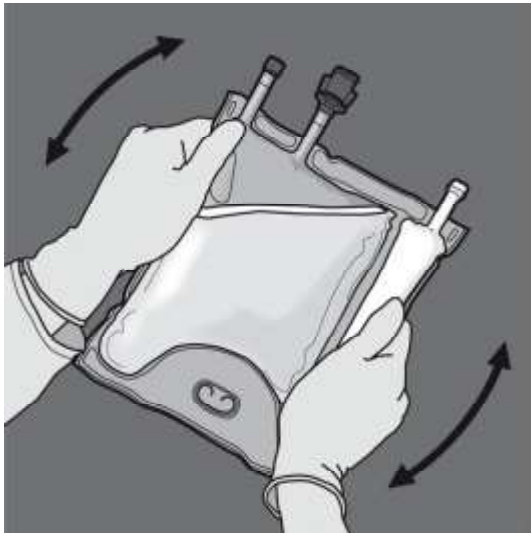
Rullaa ja paina pussia toisella kädellä porttien suuntaan.



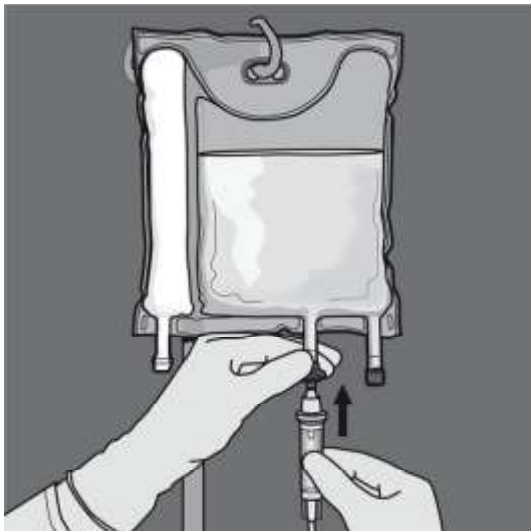
Vaihda sitten suuntaa ja rullaa pussia D-riipustimen suuntaan toisella kädellä painamalla, kunnes aminohappo- ja glukoosiliuososastojen välinen sauma on kokonaan auki.



Sekoita pussin sisältö huolellisesti kääntämällä pussi ylösalaisin vähintään kolme kertaa. Sekoitettu liuos on kirkasta, väritöntä tai hieman kellertävää.



Irrota suojus annosteluportista ja kiinnitä siihen infuusioletkusto.



Lisäykset: Pussiin voidaan lisätä aineita, kuten elektrolyyttejä, hivenaineita, vitamiineja ja injektionesteisiin käytettävää vettä. Aineet (myös vitamiinit) voidaan lisätä käyttövalmiiksi sekoitettuun valmisteeseen (kun osastojen väliset saumat on avattu ja kahden tai kolmen osaston sisältö on sekoitettu). Vitamiinit voidaan lisätä myös glukoosiliuososastoon ennen valmisteen sekoittamista (ennen osastojen välisten saumojen avaamista ja liuosten ja emulsion sekoittamista). Aineita lisättäessä on huomioitava pussin sisältämä elektrolyyttimäärä ja potilaan kliiniset tarpeet. Numeta-valmisteeseen kahden ja kolmen osaston sisällön sekoittamisen jälkeen lisättävien elektrolyyttien sekä vitamiini- ja hivenainevalmisteiden enimmäispitoisuudet on kuvattu alla.

Lisäys	Enimmäislisäys pussia kohti	
	Aminohapot ja glukoosi (kaksi osastoa sekoitettu)	Aminohapot, glukoosi ja lipidit (kolme osastoa sekoitettu)
Natrium	26,0 mmol	4,0 mmol
Kalium	26,2 mmol	6,2 mmol
Magnesium	3,6 mmol	0,0 mmol
Kalsium	8,2 mmol	2,1 mmol
Fosfaatti ^a	8,1 mmol	2,0 mmol
Hivenaineet	5 ml TE1-valmistetta tai 5 ml TE2-valmistetta	5 ml TE1-valmistetta tai 5 ml TE2-valmistetta
Vitamiinit ^b	½ injektiopulloa V1- valmistetta	½ injektiopulloa V1-valmistetta + ½ injektiopulloa V2-valmistetta

^a Orgaaninen fosfaatti ilman kananmunan fosfatidin fosfaattia

^b Hivenainevalmisteiden (eli TE2-valmisteen) ja vitamiinivalmisteiden (eli V1- ja V2-valmisteiden) koostumukset on esitetty kohdassa 4.2. Hivenainevalmisteen (eli TE1-valmisteen) koostumus on kuvattu alla.

Käytetyn kaupallisen hivenainevalmisteen koostumus

Injektiopullon koostumus	TE1-valmiste (10 ml)
Sinkki	38,2 µmol tai 2,5 mg
Seleeni	0,253 µmol tai 0,02 mg
Kupari	3,15 µmol tai 0,2 mg
Jodi	0,0788 µmol tai 0,01 mg
Fluori	30 µmol tai 0,57 mg
Mangaani	0,182 µmol tai 0,01 mg

Lisää aineet seuraavasti:

- Huolehdi aseptisistä olosuhteista.
- Valmistele pussin injektioportti.
- Lävistä injektioportti ja lisää muut aineet injektioneulalla tai lääkkeenlisäysvälikappaleella.
- Sekoita pussin sisältö ja lisäaineet.

Infuusion valmisteleminen:

- Huolehdi aseptisistä olosuhteista.
- Ripusta pussi.
- Irrota annosteluportin muovisuojus.
- Työnnä infuusioletkuston piikkiliitin tiiviisti annosteluporttiin.

Infuusion antaminen:

- Kerta-antoon.
- Aloita valmisteen antaminen potilaalle vasta, kun kahden tai kolmen osaston väliset saumat on avattu ja kahden tai kolmen osaston sisältö on sekoittunut.
- Varmista, että käyttövalmiissa infuusioemulsiossa (pussissa, josta on sekoitettu kolmen osaston sisältö) ei näy merkkejä faasiin erottumisesta tai että käyttövalmiissa infuusioliuoksessa (pussissa, josta on sekoitettu kahden osaston sisältö) ei näy hiukkasia.
- Pussin avaamisen jälkeen sen sisältö on käytettävä heti eikä sitä saa säilyttää myöhempää infuusiota varten.
- Osittain käytettyä pussia ei saa käyttää uudelleen.
- Pusseja ei saa kytkeä sarjaan, koska ensimmäiseen pussiin mahdollisesti jäänyt ilma voi aiheuttaa ilmaemboliavaaran.
- Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28120

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.3.2011/15.12.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2019