

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Numeta G13E infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä lääkevalmiste on pakattu kolmiosastoiseen pussiin. Yksi 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	Lipidie emulsio, 12,5 g/100 ml
300 ml	80 mL	160 mL	60 mL

Jos potilaalle ei haluta antaa lipidejä, pussista voidaan avata vain elektrolyyttejä sisältävän aminohappoliuososaston ja glukoosiliuososaston välinen sauma ja jättää aminohappoliuos- ja lipidie emulsio-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 osastoa sekoitettu, 240 ml liuosta) tai kolmen osaston sisältö (aminohappo- ja glukoosiliuos sekä lipidie emulsio, kolme osastoa sekoitettu, 300 ml emulsiota).

Koostumus		
Vaikuttava aine	Kaksi osastoa sekoitettu (240 ml)	Kolme osastoa sekoitettu (300 ml)
Aminohappoliuososasto		
Alaniini	0,75 g	0,75 g
Arginiini	0,78 g	0,78 g
Asparagiinihappo	0,56 g	0,56 g
Kysteini	0,18 g	0,18 g
Glutamiinihappo	0,93 g	0,93 g
Glysiini	0,37 g	0,37 g
Histidiini	0,35 g	0,35 g
Isoleusiini	0,62 g	0,62 g
Leusiini	0,93 g	0,93 g
Lysiini monohydraatti (lysiininä)	1,15 g (1,03 g)	1,15 g (1,03 g)
Metioniini	0,22 g	0,22 g
Ornitiinihydrokloridi (ornitiinina)	0,30 g (0,23 g)	0,30 g (0,23 g)
Fenyylialaniini	0,39 g	0,39 g
Prolini	0,28 g	0,28 g
Seriini	0,37 g	0,37 g
Tauriini	0,06 g	0,06 g

Koostumus		
Vaikuttava aine	Kaksi osastoa sekoitettu (240 ml)	Kolme osastoa sekoitettu (300 ml)
Treoniini	0,35 g	0,35 g
Tryptofaani	0,19 g	0,19 g
Tyrosiini	0,07 g	0,07 g
Valiini	0,71 g	0,71 g
Kaliumasetaatti	0,61 g	0,61 g
Kalsiumklorididihydraatti	0,55 g	0,55 g
Magnesiumasetaattitetrahydraatti	0,10 g	0,10 g
Natriumglyserofosfaatti, hydratoitu	0,98 g	0,98 g
Glukoosiliuososasto		
Glukoosimonohydraatti (vedettömänä glukoosina)	44,00 g (40,00 g)	44,00 g (40,00 g)
Lipidie mulsio-osasto		
Puhdistettu oliiviöljy (noin 80 %) + puhdistettu soijaöljy (noin 20 %)	-	7,5 g

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Sekoitetun liuoksen/emulsion koostumus:

Koostumus				
	Kaksi osastoa sekoitettu		Kolme osastoa sekoitettu	
Tilavuus (ml)	240	100	300	100
Typpi (g)	1,4	0,59	1,4	0,47
Aminohapot (g)	9,4	3,9	9,4	3,1
Glukoosi (g)	40,0	16,7	40,0	13,3
Lipidit (g)	0	0	7,5	2,5
<i>Energia</i>				
Kokonaiskalorit (kcal)	198	82	273	91
Proteiinittomat kalorit (kcal)	160	67	235	78
Glukoosikalorit (kcal)	160	67	160	53
Lipidikaloreiden kalorit (kcal) ^a	0	0	75	25
Proteiinittomien kalorien kalori- typpisuhde (kcal/g N)	113	113	165	165
Lipidikaloreiden osuus proteiinittomista kaloreista (%)	—	—	32	32
Lipidikaloreiden osuus kokonaiskaloreista (%)	—	—	28	28

<i>Elektrolyytit</i>				
Natrium (mmol)	6,4	2,7	6,6	2,2
Kalium (mmol)	6,2	2,6	6,2	2,1
Magnesium (mmol)	0,47	0,20	0,47	0,16
Kalsium (mmol)	3,8	1,6	3,8	1,3
Fosfaatti (mmol) ^b	3,2	1,3	3,8	1,3
Asetaatti (mmol)	7,2	3,0	7,2	2,4
Malaatti (mmol)	3,2	1,3	3,2	1,1
Kloridi (mmol)	9,3	3,9	9,3	3,1
pH (noin)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolaarisuus noin (mOsm/l)	1400	1400	1150	1150

^a Sisältää kananmunan fosfatidien kalorit.

^b Sisältää lipidiemulsion sisältämän kananmunan fosfatidien fosfaatin.

3. LÄÄKEMUOTO

Infusioneste, 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 G13E on tarkoitettu parenteraaliseen ravinnon antoon enenaikaisille vastasyntyneille, 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 kliinisen tilan mukaan. Annos riippuu myös potilaan kyvystä metaboloida Numeta-valmisteen aineita sekä oraalisesti tai enteraalisesti annetusta lisäenergiasta tai lisäproteiinista. Elektrolyyttien ja makroravintoaineiden kokonaismäärä määräytyy sekoitettujen osastojen lukumäärän mukaan (ks. kohta 2).

Päivittäistä enimmäisannosta ei saa ylittää. Monikammio pussin 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 näistä ensimmäiseksi saavutettavan raja-arvon mukaan. Suurin suositeltu infuusionopeus tunnissa ja saantitilavuus vuorokaudessa:

	Kaksi osastoa sekoitettu (240 ml)	Kolme osastoa sekoitettu (300 ml)
Suurin infuusionopeus (ml/kg/h)	5,1	6,4
Joka vastaa:		
Aminohapot (g/kg/h)	0,20 ^a	0,20 ^a
Glukoosi (g/kg/h)	0,85	0,85
Lipidit (g/kg/h)	0	0,16
Enimmäismäärä (ml/kg/vuorokausi)	102,3	127,9
Joka vastaa:		
Aminohapot (g/kg/vuorokausi)	4,0 ^a	4,0 ^a
Glukoosi (g/kg/vuorokausi)	17,1	17,1
Lipidit (g/kg/vuorokausi)	0	3,2

^a Rajoittava parametri ESPEN-ESPGHAN-ohjeiden mukaan.

Numeta G13E ei välttämättä sovi joillekin keskosille, koska potilaan kliininen tila voi vaatia yksilöllisten koostumusten käyttöä potilaan lääkärin määrittämien erityisvaatimusten täyttämiseen.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet liuoksen/infuusionesteen, emulsion, saattamisesta käyttökuntoon ja käsittelyyn.

Korkean osmolaarisuutensa takia laimentamaton G13E-valmiste voidaan antaa vain keskuslaskimoon. Jos Numeta G13E -valmistetta kuitenkin laimennetaan riittävästi injektioesteisiin käytettävällä vedellä, sen osmolaarisuus laskee ja se voidaan antaa ääreislaskimoon. Seuraavassa taulukossa esitetään, miten laimennus vaikuttaa pussien osmolaarisuuteen.

Esimerkkejä pussien osmolaarisuudesta hivenaineiden, vitamiinien ja injektioesteisiin 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)	240	300
Pussin alkuosmolaarisuus (mOsm/l, noin)	1400	1150
Lisätyn veden tilavuus (ml)	240	300
Lisätyt hivenaineet ^a	2,5 ml TE1-valmistetta	2,5 ml TE1-valmistetta
Lisätyt vitamiinit ^a	¼ V1-injektiopulloa	¼ V1-injektiopulloa + ¼ V2-injektiopulloa
Lopullinen tilavuus lisäysten jälkeen (ml)	485	605
Osmolaarisuus lisäysten jälkeen (mOsm/l, noin)	695	570

^a Vitamiini- ja hivenainevalmisteiden koostumus on kuvattu alla.

Käytettyjen hivenainevalmisteiden koostumus

Injektiopullon koostumus	TE1 (10 ml)
Sinkki	38,2 µmol tai 2,5 mg
Seleen	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

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	–

Injektionipullon koostumus	V1	V2
B12-vitamiini	5,0 µg	–
C-vitamiini	100 mg	–
A-vitamiini	–	2300 IU
D-vitamiini	–	400 IU
E-vitamiini	–	7 IU
K-vitamiini	–	200 µg

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

Keskosille suositellaan tavallisesti jatkuvaa parenteraalista antoa 24 tunnin ajan. Valmiiksi sekoitettua pussia ei saa kuitenkaan pitää ripustettuna yli 24 tuntia eikä siitä saa infusoida yli 24 tunnin ajan. Jaksoittaiset infuusiot on määrättävä potilaan aineenvaihdunnan sietokyvyn mukaan.

Parenteraalisen ravinnon antoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaan kliininen tila sitä edellyttää.

Valmiste sisältää elektrolyyttejä, ja siihen voidaan lisätä kaupallisia elektrolyytti-valmisteita lääkärin harkinnan ja potilaan kliinisten tarpeiden mukaan (ks. kohta 6.6).

Valmisteseen 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 kananmuna-, soja- ja maapähkinäproteiineille, vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille tai pussin ainesosille
- synnynnäinen epänormaali aminohappoaineenvaihdunta
- natriumin, kaliumin, magnesiumin, kalsiumin ja/tai fosforin epänormaalin suuri pitoisuus plasmassa
- samanaikainen keftriaksonihoito, vaikka käytettäisiin erillisiä infuusioletkuja. Katso kohdat 4.4, 4.5 ja 6.2.
- vaikea hyperglykemia.

Lipidien lisääminen (Numeta G13E -infuusionesteen anto laskimoon pussista, josta on sekoitettu kolmen osaston sisältö) on vasta-aiheista myös seuraavissa kliinisissä tilanteissa:

- vaikea hyperlipidemia tai vaikeat rasva-aineenvaihdunnan häiriöt, joihin liittyy hypertriglyseridemia.

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).

Keskosilla on havaittu kuolemaan johtaneita kalsium-keftriaksonisaostumia keuhkoissa ja munuaisissa.

Samanaikainen keftriaksonihoito keskosille on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

Parenteraalista ravintoa saavilla potilailla on raportoitu keuhkoverenkierron saostumien aiheuttamia keuhkoverenkierron veritulppia ja hengitysvaikeutta. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Liiallinen kalsiumin ja fosfaatin lisääminen valmisteeseen lisää kalsiumfosfaattisaostumien muodostumisen riskiä (katso kohta 6.2). Epäiltyjä saostumien muodostumisia verenkierrossa on myös raportoitu.

Infuusionesteen tarkistamisen lisäksi infuusiovälineistö ja katetri on tarkistettava säännöllisesti 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 tai lääkkeiden immunosuppressiiviset vaikutukset voivat edistää infektion ja sepsiksen syntyä. Infektiot voidaan havaita varhaisessa vaiheessa kuumeen ja vilunväreiden, leukosytoosin, verivälineiden teknisten ongelmien ja hyperglykemian oireiden huolellisella tarkkailulla ja laboratoriotesteillä. Parenteraalista ravintoa tarvitsevat potilaat altistuvat usein infektioiden komplikaatioille aliravitsemuksesta ja/tai perussairaudesta johtuen. Sepsisten komplikaatioiden esiintymistä voidaan vähentää korostamalla aseptisen tekniikan merkitystä katettrin asetuksessa ja hoidossa sekä ravintovalmisteiden valmistelussa.

Rasvakuormitusoireyhtymää on raportoitu muiden parenteraalisten ravintovalmisteiden käytön yhteydessä. Heikentynyt tai rajoittunut kyky metabolisoida Numeta-valmisteen sisältämiä lipidejä voi aiheuttaa rasvakuormitusoireyhtymän.

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 G13E on annettava ainoastaan keskuslaskimon kautta, paitsi jos asianmukainen laimennus on suoritettu (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 ja hivenaineita on annettava tarvittaessa.

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. kohdat 6.2 ja 6.6).

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

Epästabiileissa tiloissa (esimerkiksi vaikea posttraumaattinen tila, epätasapainossa oleva diabetes mellitus, akuutti verenkiertosokki, akuutti sydäninfarkti, vaikea metabolinen asidoosi, vaikea sepsis ja hyperosmolaarinen kooma) Numeta G13E -valmisteen antoa on tarkkailtava ja annostusta on säädettävä potilaan kliinisten tarpeiden mukaan.

On vain vähän tietoja Numeta G13E -valmisteen annosta keskosille, joiden gestatioikä on alle 28 viikkoa.

Sydän ja verisuonet

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

Munuaiset

Käytä valmistetta varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Näiden potilaiden neste- ja elektrolyyttitasapainoa, kuten magnesiumtasoa, on tarkkailtava huolellisesti.

Vaikeat neste- ja elektrolyyttitasapainohäiriöt, vaikea nesteylikuormitus sekä vaikeat aineenvaihduntahäiriöt on hoidettava ennen infuusion aloittamista.

Maksa/maha-suolikanava

Käytä valmistetta varoen potilaille, 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 aineenvaihdintahäiriötä, jos ravintoaineiden saantia ei säädetä potilaan tarpeiden mukaan tai jos ruokavalion jonkin osan metaboliakapasiteettia ei arvioida tarkasti. Jos potilaalle annetaan liian vähän tai liikaa ravintoaineita tai jos annettavan valmisteen koostumus ei sovellu nimenomaisen potilaan tarpeisiin, aineenvaihdunnassa voi esiintyä häiriötä.

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

Hyperglykemia tapauksessa Numeta G13E -valmisteen infuusionopeutta on muutettava, ja/tai potilaalle on annettava insuliinia (ks. kohta 4.9).

Hematologia

Käytä valmistetta varoen potilaille, joilla on vaikeita veren hyytymishäiriötä. Verenkuvaa ja hyytymisarvoja on tarkkailtava huolellisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Numeta G13E -valmisteella ei ole tehty farmakodynaamisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Numeta G13E -valmistetta ei saa antaa veren kanssa samanaikaisesti samalla infuusioletkulla, koska silloin on olemassa punasolujen sakkaantumisen vaara.

Kuten muidenkin kalsiumia sisältävien infuusio-liuosten kohdalla, Numeta G13E-valmisteen samanaikainen käyttö keftriaksonin kanssa on vasta-aiheista keskosille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 6.2).

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

Koska Numeta G13E -valmiste sisältää kaliumia, erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kaliumia säättävillä diureeteilla (kuten amiloridi, sprinololaktoni, triamtereeni) tai ACE-estäjiä, angiotensiini II:n reseptorin estäjille tai immuunosuppressanteilla (takrolimuusi ja siklosporiini), hyperkalemian riskin takia.

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.

Ks. myös kohta 6.2.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei oleellinen, sillä tuote on tarkoitettu käytettäväksi vain keskosille.

Imetys

Ei oleellinen, sillä tuote on tarkoitettu käytettäväksi vain keskosille.

Hedelmällisyys

Valmiste sisältää glukoosia, lapsille tarkoitettua aminohappoliuosta, elektrolyyttejä, ja lipidiemulsiota, joiden vaikutukset hedelmällisyyteen ovat epätodennäköisiä.

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 sataviisikymmentäyhdeksän (159) lapsipotilasta, jotka saivat Numeta-valmistetta.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto tutkimuksessa havaituista haittavaikutuksista.

Kliinisessä tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset		
Elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Suosittelu MedDRA-termini	Yleisyys^b
AINEENVAIHDUNTA JA RAVITSEMUS	hypofosfatemia ^a	Yleinen
	hyperglykemia ^a	Yleinen
	hypokalsemia ^a	Yleinen
	hypertriglyseridemia ^a	Yleinen
	hyperlipidemia ^a	Melko harvinainen

Kliinisessä tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset		
Elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Suosittelun MedDRA-termi	Yleisyys^b
	hyponatremia ^a	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 ravitsemusluoksiin liittyen:

- Rasvakuormitusoireyhtymä: saattaa johtua virheellisestä lääkkeen annosta (esim. yliannostuksesta ja/tai suositeltua suuremmasta infuusionopeudesta, ks. kohta 4.9), mutta tämän oireyhtymän merkkejä ja oireita voi esiintyä myös silloin, kun valmiste annetaan ohjeiden mukaan. Heikentynyt tai rajoittunut kyky metaboloida Numeta G13E -valmisteen sisältämiä lipidejä yhdessä pitkittyneen plasmapuhdistuman kanssa voi aiheuttaa rasvakuormitukseksi kutsutun oireyhtymän (fat overload syndrome). Oireyhtymässä potilaan tila heikkenee äkillisesti, ja sen oireita ovat hyperlipidemia, kuume, rasvan kertyminen maksaan (hepatomegalia), heikentynyt maksan toiminta, anemia, leukopenia, trombosytopenia, hyytymishäiriöt ja keskushermosto-oireet (esim. kooma). Oireyhtymä häviää tavallisesti, kun lipidiemulsioinfuusio lopetetaan.
- Keuhkoverenkierron saostumat (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
 FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Virheellinen antotapa (yliannostus ja/tai suositeltua suurempi infuusionopeus) voi aiheuttaa oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, vilunväreitä, elektrolyyttitasapainohäiriöitä sekä hypervolemiaa tai asidoosia, jotka voivat johtaa kuolemaan. Tällöin infuusio on lopetettava heti. Asianmukainen hoito on aloitettava tarpeen mukaan.

Puhdistuman ylittävä glukoosin infuusionopeus saattaa aiheuttaa hyperglykemiaa, glukosuriaa ja hyperosmolaarista syndroomaa.

Heikentynyt tai rajoittunut kyky metaboloida lipidejä saattaa aiheuttaa rasvakuormitukseksi kutsutun oireyhtymän (fat overload syndrome), jonka seuraukset tavallisesti häviävät, kun lipidiemulsioinfuusio lopetetaan (ks. myös 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.

Tarkka biokemiallinen seuranta on erittäin tärkeää ja erityiset poikkeavuudet on hoidettava asianmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen 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 hyötöosuus on 100 %, ja aineet jakaantuvat elimistön kaikkiin soluihin ja metaboloituvat kaikissa soluissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kolmiosastoisien pussien sisältämillä ainesosilla tehdyt prekliiniset tutkimukset eivät ole viitanneet muihin riskeihin, jo valmisteyhteenvedon muissa kohdissa mainittujen lisäksi.

Numetalla (kaksi tai kolme osastoa sekoitettu) ei ole tehty eläinkokeita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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 valmisteeseen.

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 infuusioliuosten kohdalla, Numeta G13E -valmisteen samanaikainen käyttö keftriaksonin kanssa on vasta-aiheista keskosille (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Numeta G13E -valmistetta ei saa antaa veren kanssa samanaikaisesti samalla infuusioletkulla (ks. kohta 4.5).

Numeta G13E sisältää kalsiumioneja, jotka aiheuttavat ylimääräisen hyytymisvaaran sitraatissa antikoaguloidussa/säilytetyssä veressä tai veren osissa.

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 säilyvän 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:

Tiettyjen aineiden lisäämisen jälkeen Numeta -valmisteen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti stabiilina enintään 7 päivän ajan 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen enintään 48 tuntia 30 °C:n lämpötilassa. Lisätietoja näistä lisäyksistä on kohdassa 6.6.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon/laimennettu tai aineita lisätty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Ks. myös kohta 4.2 ja kohta 6.6.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Säilytettävä päällyspussissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Kolmiosastoissa 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 pörrtia 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 happi-indikaattori.

Pakkauskoot:

300 ml:n pussi: 10 pussia laatikossa.

1 pussi, jossa 300 ml.

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.

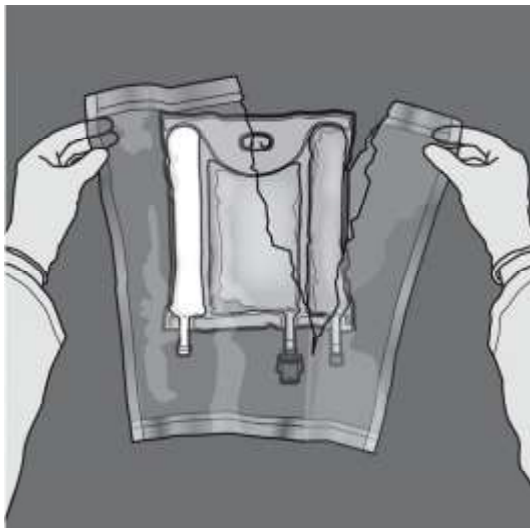
Älä kytke pusseja sarjaan, koska ensimmäiseen pussiin mahdollisesti jäänyt ilma voi aiheuttaa ilmaemboliaa.

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.



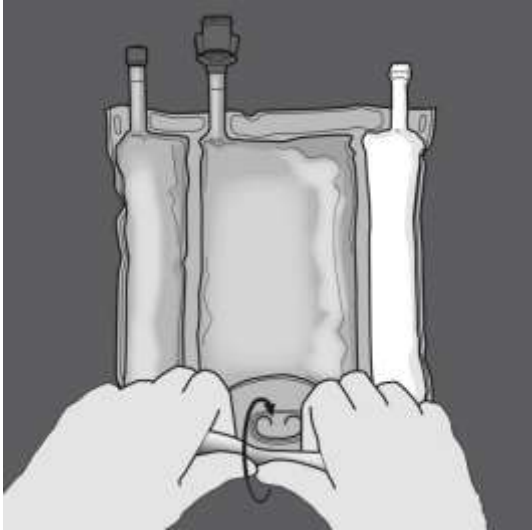
Avaaminen: Poista päällyspussi. Hävitä päällyspussi ja happea imevä tyyny tai happi-indikaattori.



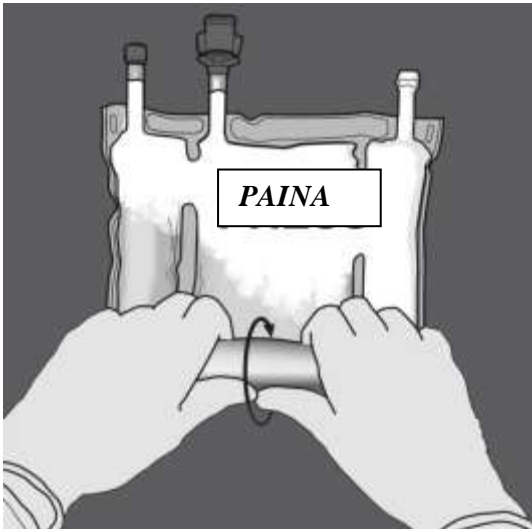
Sekoittaminen: Varmista, että valmiste on huoneenlämpöinen, ennen kuin avaat osastojen väliset saumat. Aseta pussi vaakasuoralle ja puhtaalle alustalle. Älä käytä valmistetta, jos osastojen väliset saumat ovat revenneet vahingossa kuljetuksen aikana ja pussin sisältö on sekoittunut.

Kolmen osaston sisällön sekoittaminen (kahden sauman avaaminen)

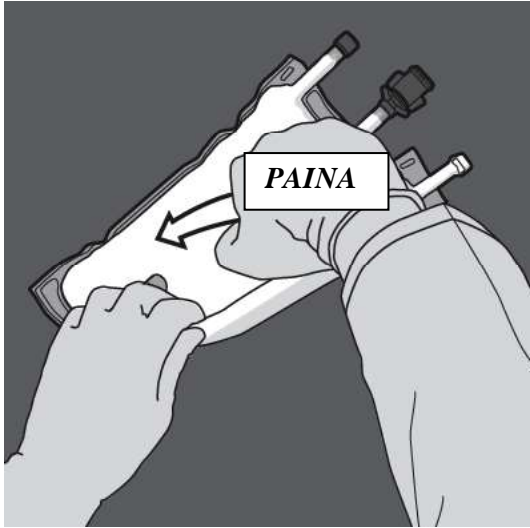
Ala rullata pussia D-ripustinpästä.



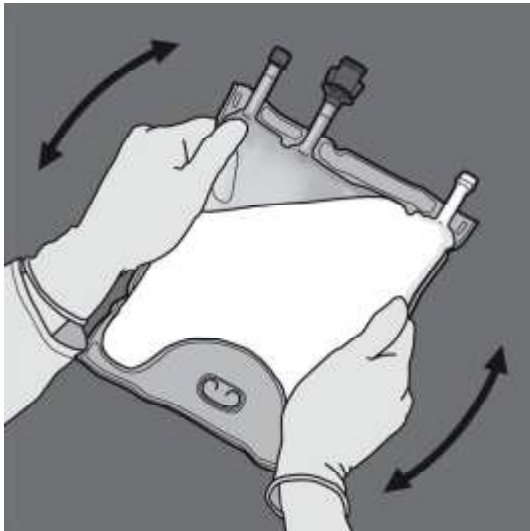
Avaa sauma painamalla.



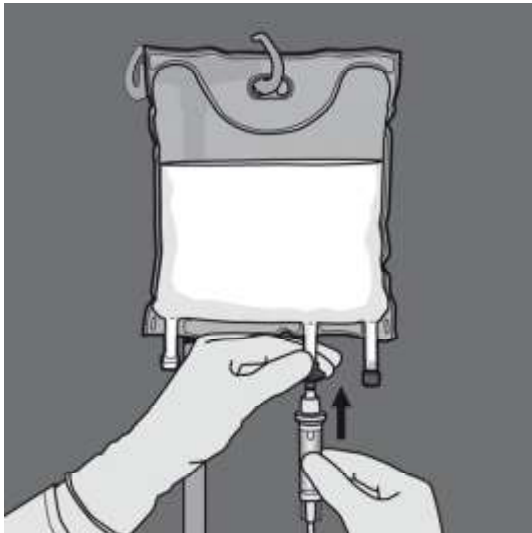
Muuta sitten suuntaa rullaamalla pussia kohti D-ripustinta ja jatka rullaamista kunnes sauma on täysin auki. Etene samaan suuntaan toisen sauman avaamiseksi.



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

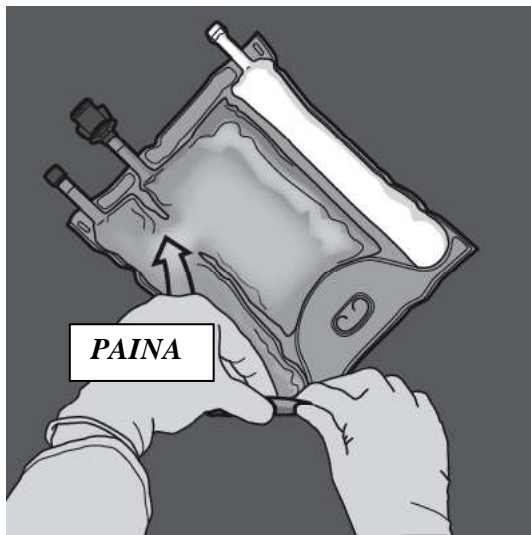


Irrota suojus annosteluportista ja kiinnitä siihen infuusioletkusto.

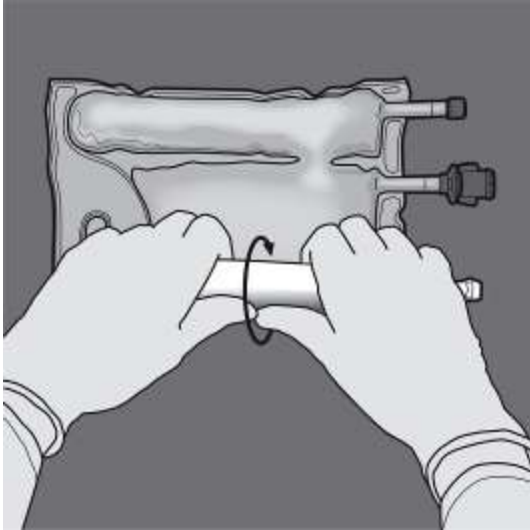


Kahden osaston sisällön sekoittaminen (aminohappo- ja glukoosiliuososastojen välisen sauman avaaminen)

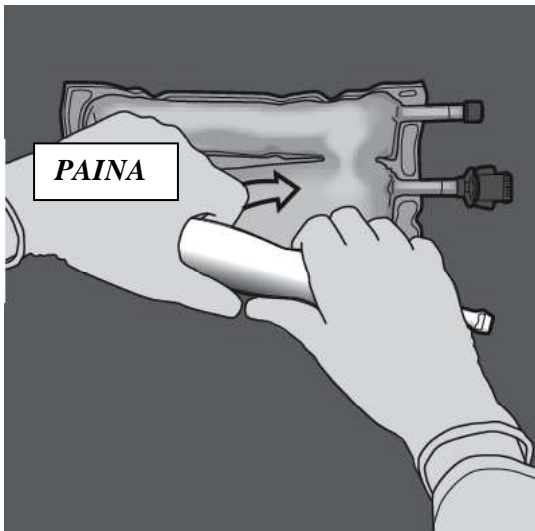
Jos haluat sekoittaa vain aminohappo- ja glukoosiliuokset, ala rullata pussia D-ripustinpäädästä aminohappo- ja glukoosiliuososaston välisen sauman nurkasta ja avaa osastojen välinen sauma painamalla.



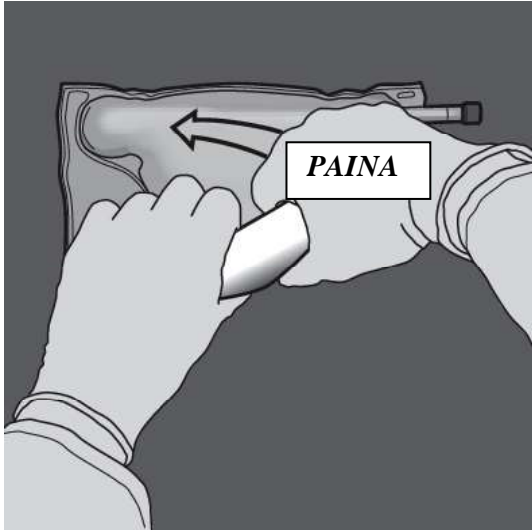
Aseta pussi niin, että lipidiemulsio-osasto on lähimpänä itseäsi. Rullaa pussia ja suojaa samalla lipidiemulsio-osastoa kämmenillä.



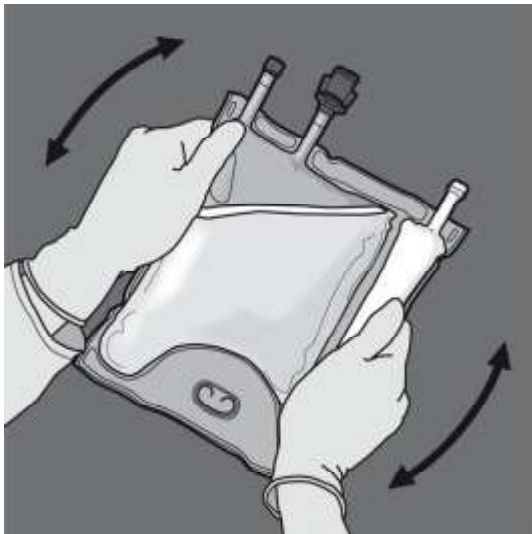
Rullaa ja paina pussia toisella kädellä porttien suuntaan.



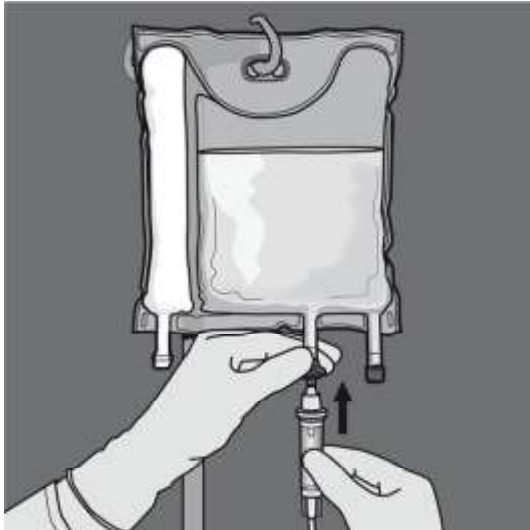
Vaihda sitten suuntaa ja rullaa pussia D-ripustimen suuntaan toisella kädellä painamalla, kunnes aminohappo- ja glukoosiliuososastojen välinen sauma on kokonaan auki.



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. Vitamiini- ja hivenainevalmisteiden koostumukset on kuvattu kohdassa 4.2

Lisäys	Enimmäislisäys pussia kohti	
	Aminohapot ja glukoosi (kaksi osastoa sekoitettu)	Aminohapot, glukoosi ja lipidit (kolme osastoa sekoitettu)
Natrium	17,6 mmol	5,0 mmol
Kalium	17,8 mmol	4,2 mmol
Magnesium	1,3 mmol	0,0 mmol
Kalsium	3,5 mmol	1,9 mmol
Fosfaatti ^a	4,0 mmol	2,5 mmol
Hivenaineet	2,5 ml TE1-valmistetta	2,5 ml TE1-valmistetta
Vitamiinit	¼ injektiopulloa V1	¼ injektiopulloa V1 + ¼ injektiopulloa V2

^a Orgaaninen fosfaatti

Lisää aineet seuraavasti:

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

Infuusion valmistelu:

- Huolehdi aseptisista olosuhteista.
- Ripusta pussi.
- Irrota annosteluportin muovisuojus.
- Työnnä infuusioletkuston päikkiliitin tiiviisti annosteluporttiin.

Infuusion antaminen:

- Kerta-antoon.
- Aloita valmisteiden 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 faasien 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)

33327

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.5.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.5.2016