

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Intralipid 200 mg/ml infuusioneste, emulsio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1000 ml emulsiota sisältää: Sojaoi. purif. 200 g

- osmolaliteetti: 350 mosm/kg vettä
- pH: noin 8
- energiasisältö: 8,4 MJ (2000 kcal)/1000 ml
- orgaanisen fosfaatin pitoisuus: 15 mmol/1000 ml

Apuaineet, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, emulsio

*Valmisteen kuvaus.* Valkoinen tasakoosteinen rasvaemulsio.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Intralipid on tarkoitettu potilaille, jotka tarvitsevat laskimonsisäistä ravitsemusta saadakseen riittävästi energiaa ja essentiaalisia rasvahappoja. Intralipid on myös tarkoitettu potilaille, joilla on essentiaalisten rasvahappojen vajaus (EFAD) ja jotka eivät kykene ylläpitämään tai palauttamaan essentiaalisten rasvahappojen normaalipitoisuutta peroraalisen ravitsemuksen avulla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Intralipid-infusionesteen annostus ja infuusionopeus riippuvat siitä, miten potilas kykenee eliminoimaan sitä verestään. Katso kohtaa *Rasvan eliminaatio*.

#### Annostus

1 g triglyseridejä vastaa 5 ml Intralipid 200 mg/ml -infusionestettä.

*Aikuiset.* Suositeltu enimmäisannos on 3 g triglyseridejä/painokilo/vrk. Enimmäisannosta käyttäen Intralipid-infusionesteellä voidaan kattaa jopa 70 % potilaan energian tarpeesta, silloinkin kun energian tarve on erityisen suuri. Intralipid 200 mg/ml -infusionesteen infuusionopeus saa olla korkeintaan 500 ml 5 tunnissa.

*Vastasyntyneet ja imeväisikäiset.* Tavallinen annostus vastasyntyneillä ja imeväisikäisillä on 0,5 - 4 g rasvaa/painokilo/vrk. Vastasyntyneille ja pienille lapsille aloitusannoksen on oltava 0,5 - 1 g/painokilo/vrk; sen jälkeen annostusta lisätään jatkuvasti 0,5 - 1 g:lla/painokilo/vrk, kunnes se on 2 g/painokilo/vrk. Annostusta voidaan lisätä 4 g:n/painokilo/vrk tasolle vain jos seerumin triglyseridipitoisuutta, maksan toimintaa ja happisaturaatiota seurataan jatkuvasti. Vastasyntyneille on Intralipid mieluummin annettava jatkuvana infusiona 24 tunnin aikana.

*Essentiaalisten rasvahappojen vajaus (EFAD).* Essentiaalisten rasvahappojen puutostilan ehkäisemiseksi tai korjaamiseksi potilaalle on annettava 4 - 8 % hänen muuhun kuin proteiineihin perustuvan energiantarpeensa tyydyttämiseksi Intralipid-infuusionestettä, jolla tyydytetään linoli- ja linoleenihapon tarve. Kun essentiaalisten rasvahappojen vajaus liittyy stressitilaan, voidaan Intralipid-määrää lisätä huomattavasti vajauksen korvaamiseksi.

### Rasvan eliminaatio

*Aikuiset.* Jos potilaalla on ilmennyt jokin kohdassa 4.4 "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet" mainittu tila tai hänelle annetaan Intralipid-infuusiota yli viikon ajan, hänen rasvan eliminaatiokykyään on seurattava tarkasti. Tällöin otetaan verinäyte sen jälkeen, kun potilas ei ole saanut rasvainfuusiota 5 - 6 tuntiin. Verisolut erotetaan sen jälkeen plasmasta sentrifugoimalla. Jos plasma on opalisoivaa, infuusion antamista on lykättävä. Tästä menetelmästä johtuen hypertriglyseridemia voi jäädä toteamatta. Siksi seerumin triglyseridipitoisuuksia on syytä seurata potilailla, joiden rasvansietokyky on todennäköisesti heikentynyt.

*Vastasyntyneet ja imeväisikäiset.* Vastasyntyneiden ja imeväisikäisten rasvan eliminaatiokykyä on syytä seurata jatkuvasti. Seerumin triglyseridipitoisuuksien mittaaminen on ainoa luotettava menetelmä tähän tarkoitukseen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys muna-, soija- tai maapähkinäproteiinille tai valmisteiden vaikuttavalle aineelle tai apuaineille

Vaikea hyperlipidemia

Vaikea maksan vajaatoiminta

Hemofagosytoottinen oireyhtymä

Vaikeat verenhytytmishäiriöt

Akuutti sokki

Infuusionhoidon yleiset vasta-aiheet: akuutti keuhkoedeema, nesteretentio ja kompensoimaton sydämen vajaatoiminta

Epästabiilit tilat (esim. vaikean post-traumaattisen tilan varhaisvaihe, akuutti sydäninfarkti jne.)

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

Intralipid-infuusionesteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta tiloissa, joihin voi liittyä rasva-aineenvaihdunnan häiriö, kuten munuaisten vajaatoiminta, komplisoitu sokeritauti, pankreatiitti, maksan vajaatoiminta, hypotyreoosi (jos siihen liittyy hypertriglyseridemia) tai sepsis. Jos infuusionestettä annetaan potilaalle, jolla on jokin mainituista tiloista, seerumin triglyseridipitoisuutta on ehdottomasti seurattava tarkasti.

Tämä lääkevalmiste sisältää soijaöljyä ja munafosfolipidejä, jotka voivat 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 hengenahdistusta), infuusio on keskeytettävä heti.

Intralipid-infuusionestettä on annettava varovaisuutta noudattaen vastasyntyneille ja keskosille, joilla on ilmennyt hyperbilirubinemiaa tai joiden epäillään sairastavan pulmonaarihypertoniaa. Vastasyntyneillä, varsinkin keskosilla, joita hoidetaan pitkän ajan parenteraalisella ravitsemuksella, on seurattava verihiihtaleiden lukumäärää, maksan toimintaa ja seerumin triglyseridipitoisuuksia. Mahdollinen kolestaasin riski tulee ottaa huomioon ja ryhtyä asianmukaisiin toimenpiteisiin tämän varalta.

Intralipid voi vaikuttaa tiettyjen laboratoriotulosten tuloksiin (esim. bilirubiini, laktaattidehydrogenaasi, happisaturaatio, hemoglobiini jne.), jos verinäyte otetaan ennen kuin rasva on ehtinyt eliminoidua riittävästi verestä. Useimmilla potilailla rasva eliminoiduu 5 - 6 tunnin rasvattoman ajan jälkeen.

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

Jotkut lääkkeet, esim. insuliini, voivat vaikuttaa elimistön lipaasijärjestelmään. Tällä interaktiolla ei näytä kuitenkaan olevan sanottavaa kliinistä merkitystä.

Kliinisinä annoksina annettuna hepariini lisää ohimenevästi plasman lipolyysiä, mistä aiheutuu ohimenevä triglyseridipuhdistuman aleneminen lipoproteiinilipaasin vähenemisen johdosta.

Soijapapuöljy sisältää luonnostaan K<sub>1</sub>-vitamiinia. Tällä on merkitystä vain hoidettaessa potilaita kumariinijohdannaisilla, joiden tehoon K<sub>1</sub>-vitamiini vaikuttaa.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus- tai imetysaikana ei ole raportoitu haittatapahtumia.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen ei katsota vaikuttavan ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Intralipid-infuusio voi aiheuttaa ruumiinlämpötilan nousua ja harvemmin vilunväristyksiä tai -tunnetta sekä pahoinvointia/oksentelua (esiintymistiheys < 1 %).

Muita Intralipid-infuusionesteen käyttöön liittyviä haittavaikutuksia on raportoitu erittäin harvoin; esiintymistiheys on ollut vähemmän kuin yksi haittavaikutustapaus miljoonaa infuusiota kohden.

<b>Elinluokka WHO:n luokituksen mukaan</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Oire</b>
<i>Systeemiset.</i>	<i>Epätavalliset (&gt;1/1000, &lt;1/100).</i>	Päänsärky, ruumiinlämmön kohoaminen, palelu, kylmänväristykset, väsymys.
	<i>Erittäin harvinaiset (1/10 000).</i>	Anafylaktinen reaktio
<i>Sydän- ja verenkierto.</i>	<i>Erittäin harvinaiset (&lt;1/10 000).</i>	Vaikutukset verenkiertoon (esim. hypertensio/hypotensio).
<i>Maha-suolikanava.</i>	<i>Epätavalliset (&gt;1/1000, &lt;1/100).</i>	Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu.
<i>Maksa, sappi.</i>	<i>Erittäin harvinaiset (&lt;1/10 000).</i>	Tilapäisesti suurentuneet maksan toimintakokeiden arvot.

<i>Tuki- ja liikuntaelimestö, sidekudos- ja luuhäiriöt.</i>	<i>Erittäin harvinaiset (&lt;1/10 000).</i>	Vatsakipu.
<i>Verihiutaleet, verenvuodot ja hyytymishäiriöt.</i>	<i>Erittäin harvinaiset (&lt;1/10 000).</i>	Trombosytopenia.
<i>Punasoluhäiriöt.</i>	<i>Erittäin harvinaiset (&lt;1/10 000).</i>	Hemolyysi, retikulosytoosi.
<i>Miehen lisääntymishäiriöt.</i>	<i>Erittäin harvinaiset (&lt;1/10 000).</i>	Priapismi.
<i>Iho ja lisäkkeet.</i>	<i>Erittäin harvinaiset (&lt;1/10 000).</i>	Ihottuma, nokkosihottuma.

Trombosytopeniaa on raportoitu imeväisikäisillä lapsilla, jotka ovat saaneet pitkän ajan Intralipid-infuusiohoitoa. Maksan toimintakokeiden arvojen on myös todettu kohonneen laskimonsisäiseen ravitsemukseen perustuvassa pitkäaikaishoidossa, jossa on tai ei ole käytetty Intralipid-infusionestettä. Kolesteroliarvon suurenemista on havaittu pikkulapsilla pitkäaikaisen Intralipid-hoidon jälkeen. Syyt tähän eivät ole vielä selvillä.

*Rasvarasitusoireyhtymä.* Jos potilaan kyky eliminoida Intralipid-infusionestettä on heikentynyt, tämä voi johtaa yliannostukseen ja rasvarasitusoireyhtymään. Oireyhtymä voi kuitenkin ilmetä vaikka infusionestettä annetaan suositelluin annoksin, jos tilanteeseen liittyy äkillinen potilaan tilan muutos, esim. munuaistoiminnan heikkeneminen tai infektio. Rasvarasitusoireyhtymälle on tunnusomaista hyperlipemia, kuume, rasvainfiltraatio sekä eri elinten toimintahäiriöt ja kooma. Kaikki oireet ovat tavallisesti palautuvia, jos Intralipid-infusion antaminen lopetetaan.

## 4.9 Yliannostus

Katso 4.8 *Haittavaikutukset, Rasvarasitusoireyhtymä.* Erittäin suuri liika-annos triglyseridejä sisältävää rasvaemulsiota voi aiheuttaa asidoosin, etenkin silloin, jos potilas ei saa samanaikaisesti hiilihydraatteja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: B05B A02

Intralipid-infusionesteestä saadaan essentiaalisia ja ei-essentiaalisia pitkäketjuisia rasvahappoja energiametaboliaan ja solukalvon muodostamiseen.

Suosittelun mukaan annosteltuna Intralipid ei aiheuta hemodynaamisia muutoksia. Kun Intralipid-infusionestettä on käytetty ohjeiden mukaan, kliinisesti merkittäviä keuhkotoiminnan muutoksia ei ole todettu. Joillakin potilailla on esiintynyt maksan entsyymiarvojen ohimenevää kohoamista, joka on palautunut, kun parenteraalinen ravitsemushoito on lopetettu. Samanlaisia muutoksia esiintyy myös, kun käytetään parenteraalista ravitsemusta, johon ei kuulu rasvaemulsioita.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Intralipid-infuusionesteellä on samanlaisia biologisia ominaisuuksia kuin endogeenisillä kylomikroneilla. Toisin kuin kylomikronit Intralipid-infuusioneste ei sisällä kolesteroliestereitä tai apolipoproteiineja, mutta sen fosfolipidipitoisuus on huomattavasti korkeampi.

Intralipid eliminoituu verenkierrosta samalla tavalla kuin endogeeniset kylomikronit, ainakin katabolian alkuvaiheissa. Eksogeeninen rasvahiukkanen hydrolysoituu verenkierrossa ja joutuu LDL-reseptoreihin sekä maksaan. Rasvahiukkasten koostumus, potilaan ravitsemustila, sairaus ja infuusionopeus vaikuttavat eliminaatioaikaan. Terveillä vapaaehtoisilla on Intralipid-infuusionesteen suurin puhdistumanopeus yön yli kestäneen paaston jälkeen ollut  $3,8 \pm 1,5$  g triglyseridejä/painokilo/vrk.

Sekä eliminaatio- että hapettumisnopeus riippuvat potilaan kliinisestä tilasta: eliminaatio on nopeampaa ja hyväksikäyttö lisääntyy postoperatiivisilla ja traumapotilailla, kun taas munuaisten vajaatoiminnasta ja hypertriglyseridemiasta kärsivillä potilailla on todettu eksogeenisten rasvaemulsioiden hyväksikäytön alentuneen.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Intralipid 200 mg/ml -infuusionesteellä tehdyt prekliiniset tutkimukset turvallisuudesta osoittivat valmisteen olevan hyvin siedetty.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Puhdistettuja munan fosfolipidejä  
Glyseroli (vedetön)  
Natriumhydroksidi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Intralipid-infuusionestettä saa sekoittaa vain sellaisiin muihin lääkeaineisiin, joiden kanssa sen on tutkimuksissa todettu sopivan yhteen.

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

### 6.3 Kestoaika

*Myyntipakkauksessa:* 2 vuotta.

*Pakkauksen avaamisen jälkeen:* Emulsio on käytettävä heti avaamisen jälkeen mikrobiologisen kontaminaatorisikin vuoksi. Mahdollisesti käyttämättä jäänyt emulsio on hävitettävä.

*Lisäysten ja sekoittamisen jälkeen:* Lisäysten jälkeen infuusioliuos on infusoitava 24 tunnin kuluessa.

### 6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 25°C:ssa. Ei saa jäätyä.

## 6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

*Infuusiopullo.* Tyypin II lasia, butyylikumisuljin.

*Pakkauskoot.* 100 ml  
250 ml  
500 ml

*Excel-muovipussi.* Excel-pussi koostuu sisäpussista (sisäpakkaus) ja sen suojapussista. Niiden välissä on hapensitoja. Eheysindikaattori (Oxalert™) reagoi vapaan hapen kanssa ja muuttaa väriään, jos suojapussi vaurioituu. Sisäpussi koostuu poly(propyleeni/etyleeni)-kopolymeeristä, termoplastisesta elastomeeristä ja kopolyesteristä. Hävitä suojapussi ja hapensitoja suojapussin avaamisen jälkeen.

*Pakkauskoot.* 100 ml  
250 ml  
500 ml

## 6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei saa käyttää, jos pakkaus on vaurioitunut. Excel-pussi: Tarkista eheysindikaattori (Oxalert) ennen suojapussin poistamista. Jos eheysindikaattori on musta, päällyspussi on läpäissyt happea ja tuote on hävitettävä.

Lisäykset on tehtävä aseptisesti. Sekoittamisen yhteydessä pussiin joutunut ilma on poistettava ennen pussin uudelleen sulkemista. Elektrolyyttiliuoksia ei saa lisätä Intralipidiin. Elektrolyttinesteiden ja Intralipidin kertainfuusiota ei saa antaa.

Intralipid-infuusionesteeseen saa lisätä vain tutkitusti yhteensopivia lääke-, ravinto- tai elektrolyyttiliuoksia ohjeiden mukaisesti. Valmistajalta saa pyynnöstä yhteensopivuustietoja useista eri seoksista.

Avatun infuusiopullon tai-pussin sisältö on hävitettävä eikä sitä saa säästää myöhempää käyttöä varten.

Sekoittaminen muovisessa (ftalaatittomassa) infuusiopussissa: Intralipid säilyy avatussa pussissa 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.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB  
S-751 74 UPPSALA  
RUOTSI

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

5270

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.3.1968 / 11.4.2001

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.8.2006