

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SmofKabiven extra Nitrogen, infuusioneste, emulsio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

SmofKabiven extra Nitrogen koostuu kolmikammio pussijärjestelmästä. Kukin pussi sisältää seuraavat osatilaavuudet riippuen viidestä pakkauskoosta.

	506 ml	1012 ml	1518 ml	2025 ml	2531 ml	/1000 ml
10 % aminohappoliuos ja elektrolyytit	331 ml	662 ml	993 ml	1325 ml	1656 ml	654 ml
42 % glukoosiliuos	102 ml	204 ml	306 ml	408 ml	510 ml	202 ml
20 % lipidiemulsio	73 ml	146 ml	219 ml	292 ml	365 ml	144 ml

Nämä vastaavat seuraavia kokonaiskoostumuksia:

Vaikuttavat aineet	506 ml	1012 ml	1518 ml	2025 ml	2531 ml	/1000 ml
Alaniini	4,6 g	9,3 g	14 g	19 g	23 g	9,2 g
Arginiini	4,0 g	7,9 g	12 g	16 g	20 g	7,9 g
Glysiini	3,6 g	7,3 g	11 g	15 g	18 g	7,2 g
Histidiini	1,0 g	2,0 g	3,0 g	4,0 g	5,0 g	2,0 g
Isoleusiini	1,7 g	3,3 g	5,0 g	6,6 g	8,3 g	3,3 g
Leusiini	2,4 g	4,9 g	7,3 g	9,8 g	12 g	4,8 g
Lysiini (asetaattina)	2,2 g	4,4 g	6,6 g	8,7 g	11 g	4,3 g
Metioniini	1,4 g	2,8 g	4,3 g	5,7 g	7,1 g	2,8 g
Fenyylialaniini	1,7 g	3,4 g	5,1 g	6,8 g	8,4 g	3,3 g
Proliniini	3,7 g	7,4 g	11 g	15 g	19 g	7,3 g
Seriini	2,2 g	4,3 g	6,5 g	8,6 g	11 g	4,3 g
Tauriini	0,33 g	0,66 g	1,0 g	1,3 g	1,7 g	0,65 g
Treoniini	1,5 g	2,9 g	4,4 g	5,8 g	7,3 g	2,9 g
Tryptofaani	0,66 g	1,3 g	2,0 g	2,7 g	3,3 g	1,3 g
Tyrosiini	0,13 g	0,26 g	0,40 g	0,53 g	0,66 g	0,26 g
Valiini	2,1 g	4,1 g	6,2 g	8,2 g	10 g	4,1 g
Kalsiumklorididihydraatti <i>vastaten</i> kalsiumkloridia	0,14 g	0,29 g	0,43 g	0,58 g	0,72 g	0,28 g
Natriumglyserofosfaatti (hydraatti) <i>vastaten</i> natriumglyserofosfaattia	1,2 g	2,3 g	3,5 g	4,6 g	5,8 g	2,3 g
Magnesiumsulfaattiheptahydraatti <i>vastaten</i> magnesiumsulfaattia	0,31 g	0,62 g	0,92 g	1,2 g	1,5 g	0,61 g
Kaliumkloridi	1,2 g	2,3 g	3,5 g	4,6 g	5,8 g	2,3 g
Natriumasetaatitrihydraatti <i>vastaten</i> natriumasetaattia	0,82 g	1,6 g	2,5 g	3,3 g	4,1 g	1,6 g
Sinkkisulfaattiheptahydraatti <i>vastaten</i> sinkkisulfaattia	0,0033 g	0,0066 g	0,010 g	0,013 g	0,017 g	0,0066 g
Glukoosimonohydraatti <i>vastaten</i> glukoosia	43 g	86 g	129 g	171 g	214 g	85 g
Puhdistettu soijaöljy	4,4 g	8,8 g	13 g	18 g	22 g	8,7 g
Keskipitkäketjuiset triglyseridit	4,4 g	8,8 g	13 g	18 g	22 g	8,7 g
Puhdistettu oliiviöljy	3,7 g	7,3 g	11 g	15 g	18 g	7,2 g
Kalaöljy, runsaasti omega-3-happoja sisältävä	2,2 g	4,4 g	6,6 g	8,8 g	11 g	4,3 g

Mikä vastaa:

	<b>506 ml</b>	<b>1012 ml</b>	<b>1518 ml</b>	<b>2025 ml</b>	<b>2531 ml</b>	<b>/1000 ml</b>
• Aminohappoja	33,1 g	66,3 g	99,4 g	133 g	166 g	65,5 g
• Typeä	5,3 g	10,6 g	15,9 g	21,2 g	26,5 g	10,5 g
• Elektrolyyttejä						
- natrium	20,6 mmol	41,3 mmol	61,9 mmol	82,6 mmol	103 mmol	40,8 mmol
- kalium	15,5 mmol	30,9 mmol	46,4 mmol	61,9 mmol	77,3 mmol	30,5 mmol
- magnesium	2,6 mmol	5,2 mmol	7,7 mmol	10,3 mmol	12,9 mmol	5,1 mmol
- kalsium	1,3 mmol	2,6 mmol	3,9 mmol	5,2 mmol	6,5 mmol	2,6 mmol
- fosfaatti <sup>1</sup>	6,4 mmol	12,9 mmol	19,3 mmol	25,8 mmol	32,2 mmol	12,7 mmol
- sinkki	0,02 mmol	0,04 mmol	0,06 mmol	0,08 mmol	0,10 mmol	0,04 mmol
- sulfaatti	2,6 mmol	5,2 mmol	7,8 mmol	10,4 mmol	13,0 mmol	5,1 mmol
- kloridi	18,0 mmol	36,1 mmol	54,1 mmol	72,2 mmol	90,2 mmol	35,6 mmol
- asetaatti	63,1 mmol	126 mmol	189 mmol	253 mmol	316 mmol	125 mmol
• Hiilihydraatteja						
- glukoosia (vedetön)	42,8 g	85,7 g	129 g	171 g	214 g	84,7 g
• Lipidejä	14,6 g	29,2 g	43,8 g	58,4 g	73,0 g	28,9 g
• Energiaa						
- kokonais (noin)	450 kcal 1,9 MJ	900 kcal 3,8 MJ	1350 kcal 5,6 MJ	1800 kcal 7,5 MJ	2250 kcal 9,4 MJ	889 kcal 3,7 MJ
- ei-proteiini (noin)	317 kcal 1,3 MJ	635 kcal 2,7 MJ	952 kcal 4,0 MJ	1270 kcal 5,3 MJ	1590 kcal 6,6 MJ	627 kcal 2,6 MJ

<sup>1</sup> sekä lipidiemulsion että aminohappoliuoksen sisältämä fosfaatti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, emulsio.

Glukoosi- ja aminohappoliuokset ovat kirkkaita ja värittömiä tai kellertäviä, eivätkä sisällä partikkeleita. Lipidiemulsio on valkoista ja tasa-aineista.

Osmolaliteetti: noin 1600 mosmol/kg vettä

Osmolariteetti: noin 1300 mosmol/l

pH (sekoittamisen jälkeen): noin 5,6

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten ja vähintään 2-vuotiaiden lasten parenteraaliseen ravitsemukseen, kun ravinnon anto suun kautta tai enteraalisesti on mahdotonta, riittämätöntä tai vasta-aiheista.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Kolmen kammion sekoittamisen jälkeen valmisteesta muodostuu valkoinen emulsio.

Annostuksen ja infuusionopeuden tulee perustua potilaan kykyyn eliminoida lipidejä ja metaboloida tyypeä ja glukoosia sekä ravitsemuksellisiin tarpeisiin. Katso kohta 4.4.

Annos määritellään yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan ja kehonpainon sekä ravitsemuksellisen ja energian tarpeen mukaan. Annostusta säädetään suun kautta tai enteraalisesti annetun lisäravitsemuksen mukaan.

Tarvittava typen määrä kehon proteiinimassan säilyttämiseksi riippuu potilaan kunnosta (esim. ravitsemustilasta ja katabolisen stressin tai anabolian määrästä).

#### *Aikuiset*

Tarve on 0,10–0,15 g tyypeä/kg/vrk (0,6–0,9 g aminohappoja/kg/vrk) normaalissa ravitsemustilassa tai lievän katabolisen stressin yhteydessä. Potilailla, joilla on kohtalainen tai suuri metabolinen stressi ja mahdollinen aliravitseminen, tarve vaihtelee välillä 0,15–0,25 g tyypeä/kg/vrk (0,9–1,6 g aminohappoja/kg/vrk). Joissakin erityistiloissa (kuten palovammat tai selvästi havaittava anabolio) typen tarve voi olla jopa suurempi.

#### Annostus:

SmofKabiven extra Nitrogen -annokset 13–31 ml/kg/vrk vastaavat 0,14–0,32 g tyypeä/kg/vrk (vastaa 0,85–2,0 g aminohappoja/kg/vrk) ja 12–28 kcal/kg/vrk (8–19 kcal/kg/vrk ei-proteiiniperäistä energiaa) kokonaisenergiasta. Tämä kattaa tarpeen suurimmalla osalla potilaista. Lihavilla potilailla annoksen tulee perustua arvioituun ihannepainoon.

#### Infuusionopeus:

Enimmäisinfuusionopeudet ovat glukoosille 0,25 g/kg/h, aminohapoille 0,1 g/kg/h ja lipideille 0,15 g/kg/h.

Infuusionopeus ei saa ylittää 1,5 ml/kg/h (vastaa 0,13 g glukoosia, 0,10 g aminohappoja ja 0,04 g lipidejä/kg/h). Suositeltu infuusion kesto on 14–24 tuntia.

#### Enimmäispäiväannos:

Enimmäispäiväannos vaihtelee potilaan kliinisen tilan mukaan ja voi jopa vaihdella päivästä toiseen. Suositeltu enimmäispäiväannos on 31 ml/kg/vrk.

Suosittelusta enimmäispäiväannoksesta 31 ml/kg/vrk saadaan aminohappoja 2,0 g/kg/vrk (vastaa tyypeä 0,32 g/kg/vrk), glukoosia 2,6 g/kg/vrk, lipidejä 0,9 g/kg/vrk ja kokonaisenergiasisältö 28 kcal/kg/vrk (vastaa ei-proteiiniperäistä energiaa 19 kcal/kg/vrk).

#### *Pediatriset potilaat*

##### *Lapset (2–11-vuotiaat)*

#### Annostus:

Annosta 31 ml/kg/vrk pitää säätää säännöllisesti vastaamaan pediatrisen potilaan tarvetta, joka vaihtelee enemmän kuin aikuispotilailla.

#### Infuusionopeus:

Suositelu enimmäisinfuusionopeus on 1,8 ml/kg/h (vastaa aminohappoja 0,12 g/kg/h, glukoosia 0,15 g/kg/h ja lipidejä 0,05 g/kg/h). Suositellulla enimmäisinfuusionopeudella infuusion enimmäiskesto on 17 tuntia lukuun ottamatta poikkeustilanteita, joissa potilaan tilaa seurataan tarkoin.

Suositelu infuusion kesto on 12–24 tuntia.

Enimmäispäiväannos:

Enimmäispäiväannos vaihtelee potilaan kliinisen tilan mukaan ja voi vaihdella jopa päivästä toiseen. Suositeltu enimmäispäiväannos on 31 ml/kg/vrk.

Suosittelusta enimmäispäiväannoksesta 31 ml/kg/vrk saadaan aminohappoja 2 g/kg/vrk (vastaa typpeä 0,32 g/kg/vrk), glukoosia 2,6 g/kg/vrk, lipidejä 0,9 g/kg/vrk ja kokonaisenergiasisältö 28 kcal/kg/vrk (vastaa ei-proteiiniperäistä energiaa 19 kcal/kg/vrk).

*Nuoret (12–16/18-vuotiaat)*

SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta voidaan käyttää nuorille samalla tavoin kuin aikuisille.

#### Antotapa

Laskimonsisäiseen käyttöön, infuusio keskuslaskimoon.

SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta on saatavilla viisi eri pakkauskokoa, jotka on tarkoitettu potilaille, joilla on suuri, kohtalaisesti suurentunut tai normaali ravinnontarve. Täydellisessä parenteraalisessa ravitsemuksessa hivenaineet, vitamiinit ja mahdollisesti elektrolyytit (ottaen huomioon SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen sisältämät elektrolyytit) tulee lisätä SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteseen potilaan tarpeen mukaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys kala-, muna-, soija- tai maapähkinäproteiineille tai vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea hyperlipidemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikeat veren hyytymishäiriöt
- Synnynnäiset aminohappoaineenvaihdunnan häiriöt
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, kun hemofiltratio- tai dialyysihoitoa ei ole saatavilla
- Akuutti sokki
- Kontrolloimaton hyperglykemia
- Valmisteen sisältämän elektrolyytin merkittävästi kohonnut pitoisuus seerumissa
- Infuusiohoidon yleiset vasta-aiheet: akuutti keuhkopöhö, ylinesteytys, hoitamaton sydämen vajaatoiminta
- Hemofagosyyttinen oireyhtymä
- Epästabiilit tilat (esim. vaikea trauman jälkeinen tila, hoitamaton diabetes mellitus, akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus, embolia, metabolinen asidoosi, vaikea sepsis, hypotoninen dehydraatio ja hyperosmolaarinen kooma)
- Vastasyntyneet ja alle 2-vuotiaat lapset.

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

Lipidien eliminaatiokyky on yksilöllistä ja tämän vuoksi sitä on seurattava rutiinomaisesti, yleensä tarkistamalla seerumin triglyseriditasot. Seerumin triglyseridipitoisuus ei saa ylittää 4 mmol/l infuusion aikana. Yliannostus voi johtaa rasvan ylikuormitusoireyhtymään, ks. kohta 4.8.

SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta tulee antaa varoen tiloissa, joissa rasva-aineenvaihdunta on häiriintynyt. Tällainen tila voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, haimatulehdus, maksan vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta ja sepsis.

Tämä lääkevalmiste sisältää soijaöljyä, kalaöljyä ja munafosfolipidejä, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa allergisia reaktioita. Allergisia ristireaktioita on havaittu soijan ja maapähkinän välillä.

Jatkuvaa, hyvin kontrolloitua infuusiota ja mahdollisesti volumetrinen pumpun käyttöä suositellaan, jotta välttyttäisiin liian nopean infuusion vaaroilta.

Elektrolyytti- ja nestetasapainohäiriöt (esim. epänormaalin korkea tai matala seerumin elektrolyyttitaso) tulee korjata ennen infuusion aloitusta.

SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on taipumusta elektrolyyttien kertymiseen. Laskimoinfuusion alussa potilaan tarkka kliininen seuranta on tarpeen. Jos ilmenee epätavallisia oireita, infuusio on lopetettava.

Koska keskuslaskimon käyttöön liittyy lisääntynyt infektioriski, katetrin asennuksessa ja käsittelyssä on noudatettava tiukkoja aseptisiä varotoimia kontaminaation välttämiseksi.

Seerumin glukoosi- ja elektrolyyttitasoa ja osmolariteettia sekä neste- ja happo-emästasapainoa ja maksaentsyymitasoja on seurattava.

Verenkuvaa ja hyytymistekijöitä tulee seurata, kun lipidejä annetaan pitkäaikaisesti.

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, fosfaatin ja kaliumin saantia tulee seurata huolellisesti hyperfosfatemian ja hyperkalemian ehkäisemiseksi.

Lisättävien yksittäisten elektrolyyttien määrä riippuu potilaan kliinisestä tilasta ja elektrolyyttien määrästä seerumissa.

Parenteraalista ravitsemusta tulee käyttää varoen maitohappoasidoosin, riittämättömän solujen hapensaannin ja kohonneen seerumin osmolariteetin yhteydessä.

Jos ilmenee anafylaktisen reaktion merkkejä tai oireita (kuume, vilunväreet, ihottuma tai hengenahdistus), infuusio on keskeytettävä välittömästi.

SmofKabiveni extra Nitrogen -valmisteen sisältämät lipidit voivat häiritä tiettyjä laboratoriotestejä (esim. bilirubiini-, laktaattidehydrogenaasi-, happisaturaatio- ja hemoglobiinimääritystä), jos verinäyte otetaan ennen kuin lipidit ovat riittävässä määrin poistuneet verenkierrosta. Lipidit ovat useimmilla potilailla poistuneet 5–6 tunnin lipidittömän ajanjakson jälkeen.

Aminohappojen laskimonsisäisen infuusion seurauksena hivenaineiden ja erityisesti kuparin ja sinkin erittyminen virtsaan kasvaa. Tämä tulee ottaa huomioon hivenaineita annettaessa, varsinkin pitkäaikaisen laskimoravitsemuksen yhteydessä. SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen kanssa annettavan sinkin määrä tulee ottaa huomioon.

Aliravituilla potilailla parenteraalisen ravitsemuksen aloittaminen voi aiheuttaa nesteen kertymistä ja johtaa keuhkopöhhön ja sydämen vajaatoimintaan sekä kaliumin, fosforin, magnesiumin ja vesiliukoisten vitamiinien pitoisuuden laskuun seerumissa. Nämä muutokset voivat tapahtua 24–48 tunnissa ja tämän takia parenteraalisen ravinnon antaminen tulisi aloittaa tälle potilasryhmälle varoen ja hitaasti, ja nesteen, elektrolyyttien, mineraalien ja vitamiinien määriä tulisi valvoa tarkasti ja muuttaa tarvittaessa.

SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti verivalmisteiden kanssa samalla infuusiolaitteistolla pseudoagglutinaatiovaaran vuoksi.

Insuliinin anto saattaa olla tarpeen hyperglykeemisille potilaille.

SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen koostumus on monimutkainen. Siksi muita liuoksia ei saa lisätä siihen, ellei niiden yhteensopivuutta ole osoitettu (ks. kohta 6.2).

#### Pediatriset potilaat

Aminohappokoostumuksensa vuoksi SmofKabiven extra Nitrogen ei sovi vastasyntyneille eikä alle 2-vuotiaille lapsille. Kliinistä kokemusta SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen käytöstä lapsille (2–16/18-vuotiaille) ei ole.

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

Tietyillä lääkkeillä, kuten insuliinilla, voi olla vaikutusta elimistön lipaasijärjestelmään. Tällaisilla yhteisvaikutuksilla ei kuitenkaan näytä olevan suurta kliinistä merkitystä.

Hepariinin kliiniset annokset aiheuttavat ohimenevän lipoproteiinilipaasin vapautumisen verenkiertoon. Tämä voi ensin lisätä plasman lipolyysia ja sen jälkeen pienentää ohimenevästi triglyseridipuhdistumaa.

Soijaöljy sisältää luonnostaan K<sub>1</sub>-vitamiinia. Sen pitoisuus SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteessa on kuitenkin niin pieni, ettei sillä odoteta olevan merkittävää vaikutusta kumariinijohdannaisilla hoidettujen potilaiden veren hyytymisprosesseihin.

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

SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ei ole tietoja. Lisääntymistoksisuustutkimuksia eläimillä ei ole tehty. Parenteraalisen ravinnon anto voi joskus olla välttämätöntä raskauden tai imetyksen aikana. SmofKabiven extra Nitrogen -valmistetta tulee käyttää raskauden aikana tai imettävillä naisilla vasta huolellisen harkinnan jälkeen.

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

Ei merkityksellinen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

	<i>Yleinen</i> ≥ 1/100 – < 1/10	<i>Melko harvinainen</i> ≥ 1/1 000 – < 1/100	<i>Harvinainen</i> ≥ 1/10 000 – < 1/1 000
<i>Sydän</i>			Takykardia
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		Ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>		Kohonneet maksientsyymiarvot plasmassa	
<i>Verisuonisto</i>			Matala verenpaine, kohonnut verenpaine
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Lievä lämmönousu	Vilunväristykset, huimaus, päänsärky	Yliherkkyysoireet (esim. anafylaktinen tai anafylaktoidinen reaktio, ihottuma,

			nokkosihottuma, punoitus, päänsärky), lämmön tai kylmän tuntemukset, kalpeus, syanoosi, niska-, selkä-, luu-, rinta- ja kylkisärky
--	--	--	---

Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee, SmofKabiven extra Nitrogen -infuusio on keskeytettävä tai tarvittaessa jatkettava pienemmällä annostuksella.

#### *Rasvan ylikuormitusoireyhtymä*

Heikentynyt kyky eliminoida triglyseridejä voi johtaa rasvan ylikuormitusoireyhtymään. Yliannostus voi johtaa tähän oireyhtymään. Mahdolliset metabolisen ylikuormituksen merkit tulee huomioida. Syy voi olla geneettinen (yksilöllisesti erilainen aineenvaihdunta) tai lipidiaineenvaihdunta voi olla heikentynyt nykyisen tai aiemman sairauden vuoksi. Rasvan ylikuormitusoireyhtymä voi myös ilmetä vaikean hypertriglyseridemian yhteydessä jo suosittelulla infuusionopeudella ja potilaan kliinisen tilan muuttuessa äkillisesti, kuten munuaisten vajaatoiminnan tai infektion yhteydessä. Rasvan ylikuormitusoireyhtymälle tunnusomaisia piirteitä ovat hyperlipidemia, kuume, lipidi-infiltraatio, hepatomegalia johon liittyy tai ei liity ikterusta, splenomegalia, anemia, leukopenia, trombosytopenia, veren hyytymishäiriöt, hemolyyysi ja retikuloosyyttien määrän lisääntyminen maksan toimintakokeet ja kooma. Oireet häviävät yleensä kun lipidimulsion infuusio lopetetaan.

#### *Aminohappojen yliannostus*

Muiden aminohappoliuosten lailla SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen aminohapposisältö saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, jos suositellut infuusionopeudet ylitetään. Tällaisia haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, vilunväreet ja hikoilu. Aminohappoinfuusio voi myös nostaa ruumiinlämpöä. Munuaisten vajaatoiminnassa typpipitoisten aiheiden (esim. kreatiniinin, urean) pitoisuus voi kasvaa.

#### *Glukoosin yliannostus*

Jos potilaan glukoosipuhdistuman kapasiteetti ylitetään, seurauksena on hyperglykemia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Katso kohta 4.8 ”Rasvan ylikuormitusoireyhtymä”, ”Aminohappojen yliannostus” ja ”Glukoosin yliannostus”.

Jos lipidien tai aminohappojen yliannostuksen oireita ilmenee, infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio lopetettava. Yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Ensihoitona annetaan tavanomaista tukihoidtoa kiinnittäen huomiota varsinkin hengitykseen ja sydämen ja verisuoniston toimintaan. Huolellinen laboratorioarvojen seuranta ja häiriöiden asianmukainen korjaaminen on oleellista.



Jos hyperglykemiaa ilmenee, se tulee hoitaa kliinisen tilanteen mukaisesti, joko antamalla insuliinia ja/tai säätämällä infuusionopeutta.

Yliannostus voi myös aiheuttaa nesteylikuormitusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja hyperosmolaliteettia.

Harvinaisissa vaikeissa tapauksissa tulee harkita hemodialyysyä, hemofiltratiota tai hemo-diafiltraatiota.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parenteraaliset ravintovalmisteet. ATC-koodi: B05BA10

#### *Lipidiemulsio*

Smoflipidissä, joka on SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen lipidiemulsio, hiukkaskoko ja biologiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin endogeenisillä kylomikroneilla. Smoflipidin aineosilla (soijaöljyllä, keskipitkäketjuisilla triglyserideillä, oliiviöljyllä ja kalaöljyllä) on niiden energiasisällön lisäksi omat farmakodynaamiset ominaisuutensa.

Soijaöljy sisältää runsaasti välttämättömiä rasvahappoja. Runsaimmin esiintyy omega-6-rasvahappoa linolihappoa (noin 55–60 %). Alfa-linoleenihappoa, joka on omega-3-rasvahappo, esiintyy noin 8 %. Tämä SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen osa tuottaa tarvittavan määrän välttämättömiä rasvahappoja.

Keskipitkäketjuiset rasvahapot hapettuvat nopeasti ja muodostavat elimistölle välittömästi käytettävissä olevan energianlähteen.

Oliiviöljyn sisältämä energia on pääasiassa yksittäistydyttymättömien rasvahappojen muodossa, jotka eivät ole yhtä alttiita peroksidaatiolle kuin vastaava määrä monitydyttymättömiä rasvahappoja.

Kalaöljy sisältää suuren määrän eikosapentaeenihappoa (EPA) ja dokosaheksaeenihappoa (DHA). DHA on tärkeä solukalvojen rakenneosa, kun taas EPA on eikosanoidien eli prostaglandiinien, tromboksaanien ja leukotrienien esiaste.

Parenteraalisen ravintovalmisteen antoa kotona potilaille, joiden ravitsemusta on tarpeen tukea pitkäkestoisesti, on selvitetty kahdessa tutkimuksessa. Kummankin tutkimuksen ensisijainen tavoite oli osoittaa hoidon turvallisuus. Toisessa tutkimuksessa, joka tehtiin pediatrialle potilaille, toissijainen tavoite oli osoittaa hoidon teho. Tämä tutkimus oli ositettu ikäryhmittäin (1 kuukautta – < 2 vuotta ja 2–11 vuotta). Kummassakin tutkimuksessa todettiin, että Smoflipid-valmisteen ja vertailuvalmisteen (Intralipid 20 %) turvallisuusprofiilit ovat samat. Tehon mittareina pediatrialle potilaille käytettiin painon nousua, pituutta, painoindeksiä sekä pre-albumiinia, retinolia sitovaa proteiinia ja rasvahappojen profiilia. Ikäryhmien välillä ei havaittu eroja minkään tutkitun parametrin osalta, lukuun ottamatta rasvahappoprofiilia 4 kuukauden hoidon jälkeen. Smoflipid-valmistetta saaneiden potilaiden rasvahappoprofiilissa todettiin omega-3-rasvahappojen lisääntymistä plasman lipoproteiineissa ja veren punasolujen fosfolipideissä, mikä kuvastaa infuusiona annetun lipidiemulsion koostumusta.

#### *Aminohapot ja elektrolyytit*

Aminohappoja, tavanomaisen ruuan proteiinien aineosia, käytetään kudosten proteiinisynteesiin ja ylimäärä ohjautuu elimistön lukuisiin aineenvaihduntareitteihin. Tutkimuksissa aminohappoinfuusiolla on todettu olevan termogeenisiä vaikutuksia.

### *Glukoosi*

Glukoosilla ei pitäisi olla muita farmakodynaamisia vaikutuksia, kuin normaalin ravitsemustilan ylläpito ja korjaaminen.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### *Lipidiemulsio*

Eri triglyserideillä on erilaiset puhdistumat, mutta seoksena Smoflipid eliminoituu nopeammin kuin pitkäketjuiset triglyseridit (LCT). Oliiviöljyllä on valmisteen komponenteista pienin eliminaationopeus (jonkin verran hitaampi kuin LCT:llä) ja keskipitkäketjuiset triglyseridit (MCT) eliminoituvat nopeimmin. Kalaöljyllä on LCT-seoksessa sama eliminaationopeus kuin LCT:llä yksinään.

### *Aminohapot ja elektrolyytit*

Infusoitujen aminohappojen ja elektrolyyttien farmakokineettiset ominaisuudet ovat pääasiassa samat kuin tavallisen ruuan sisältämien aminohappojen ja elektrolyyttien. Ruuan proteiinien aminohapot kulkeutuvat kuitenkin ensin porttilaskimoon ja sen jälkeen systeemiseen verenkiertoon, kun taas laskimoon annetut aminohapot annetaan suoraan systeemiseen verenkiertoon.

### *Glukoosi*

Infusoidun glukoosin farmakokineettiset ominaisuudet ovat pääosin samat kuin tavallisen ruuan sisältämän glukoosin.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteella ei ole tehty prekliinisiä turvallisuustutkimuksia. Smoflipidillä ja erilaisilla aminohappo-, glukoosi- ja natriumglyserofosfaattiliuksilla tehdyt tavanomaiset prekliiniset turvallisuus-, pitkäaikaistoksisuus- ja genotoksisuustutkimukset eivät kuitenkaan ole tuoneet esiin erityisiä vaaroja ihmiselle. Teratogeenisiä tai muita embryotoksisia vaikutuksia ei havaittu kaneilla, joille annettiin aminohappoliuoksia, eikä näitä vaikutuksia ole odotettavissa annettaessa lipidiemulsioita ja natriumglyserofosfaattiliuoksia korvaushoidossa suositelluilla annoksilla. Embryotoksisia, teratogeenisiä tai vaikutusta lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa käytettäessä ravintovalmisteita (aminohappoliuokset, lipidiemulsiot ja natriumglyserofosfaatti) korvaushoidossa fysiologisella tasolla

Marsuilla tehdyissä tutkimuksissa (maksimisaatiotesti) kalaöljyemulsio aiheutti kohtalaista ihon herkistymistä. Systeemisessä antigeenisyydestissä kalaöljyllä ei ollut anafylaktisia vaikutuksia.

Laskimonsisäinen SmofKabiven-infuusio (tarkoitettu antoreitti) sekä valtimonsisäinen, lihaksensisäinen, laskimonviereinen tai ihonalainen anto ei aiheuttanut lääkeaineeseen liittyviä muutoksia kaneilla. SmofKabiven on valmiste, jonka laadullinen koostumus on sama kuin SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteella

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glyseroli

Puhdistetut munafosfolipidit

all-*rac*- $\alpha$ -tokoferoli

Natriumhydroksidi (pH:n säätö)

Natriumoleaatti

Väkevä etikkahappo (pH:n säätö)

Kloorivetyhappo (pH:n säätö)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen saa sekoittaa vain sellaisten valmisteiden kanssa, joiden yhteensopivuus on osoitettu, ks. kohta 6.6.

## 6.3 Kesto aika

*Kesto aika myyntipakkauksessa*  
2 vuotta.

*Kesto aika sekoittamisen jälkeen*

Sekoitetun kolmikammion pussin kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 36 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

*Kesto aika lisäysten jälkeen*

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste tulisi käyttää välittömästi lisäysten jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Säilytä suoja pussissa.

*Säilytys lisäysten jälkeen:* Ks. kohta 6.3  
*Kesto aika lisäysten jälkeen:* Ks. kohta 6.3

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Infuusio pussi koostuu monikammioisesta sisäpussista ja suoja pussista. Sisäpussissa on kolme avattavilla saumoilla toisistaan eristettyä kammiota. Sisä- ja suoja pussin välissä on hapensitoja. Sisäpussi on valmistettu monikerroksisesta Biofine-polymeerikalvosta.

Biofine-sisäpussi koostuu poly(propyleeni-ko-etyleenistä), synteettisestä kumista poly[styreeni-blokki-(butyleeni-ko-etyleenistä)] (SEBS) ja synteettisestä kumista poly(styreeni-blokki-isopreenistä) (SIS). Infuusio- ja lisäysportit on valmistettu polypropyleenistä ja synteettisestä kumista poly[styreeni-blokki-(butyleeni-ko-etyleenistä)] (SEBS) ja niissä on synteettinen polyisopreeni-korkki (lateksiton). 'Sokea' portti, jota käytetään vain valmistuksen aikana, on valmistettu polypropyleenistä ja siinä on synteettinen polyisopreeni-korkki (lateksiton).

*Pakkauskoot:*

1 x 506 ml, 6 x 506 ml  
1 x 1012 ml, 4 x 1012 ml  
1 x 1518 ml, 4 x 1518 ml  
1 x 2025 ml, 4 x 2025 ml  
1 x 2531 ml, 3 x 2531 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Käyttöohje

Älä käytä jos pakkaus on vahingoittunut. Käytä vain jos aminohappo- ja glukoosiliuokset ovat kirkkaita ja värittömiä tai kellertäviä ja lipidiemulsio on valkoista ja tasa-aineista. Kolmen kammion liuokset on sekoitettava keskenään ennen käyttöä sekä ennen lisäysportin kautta tehtäviä lisäyksiä.

Saumojen avaamisen jälkeen pussia on käännettävä useita kertoja, jotta saataisiin tasainen seos, jossa ei näy faasien erottumista.

### Yhteensopivuus

Yhteensopivuustietoja on saatavilla rajatuille tilavuuksille valmisteita, joiden kaupanimet ovat Dipeptiven, Addaven, Vitalipid N Adult ja Soluvit N (lyofilisoitu), ja rajatuille pitoisuuksille geneerisiä elektrolyyttiliuoksia. Elektrolyyttilisäyksiä tehtäessä pussin jo sisältämät määrät on otettava huomioon, jotta potilaan kliiniseen tarpeeseen vastataan. Saadut tiedot puoltavat lisäyksiä tekemistä aktivoituun pussiin alla olevan taulukon mukaisesti:

	<b>Enimmäiskokonaissisältö</b>	
SmofKabiven extra Nitrogen -valmisteen pussikoko	1012 ml, 1518 ml, 2025 ml ja 2531 ml	506 ml
<b>Lisäys</b>	<b>Tilavuus</b>	
Dipeptiven	0–300 ml	0–150 ml
Addaven	0–20 ml	0–10 ml
Soluvit N (lyofilisoitu)	0–2 injektiopulloa	0–1 injektiopulloa
Vitalipid N Adult	0–20 ml	0–10 ml
	<b>Pitoisuus</b>	
Natrium	0–150 mmol/l	0–150 mmol/l
Kalium	0–150 mmol/l	0–150 mmol/l
Kalsium	0–5 mmol/l	0–5 mmol/l
Magnesium	0–5 mmol/l	0–5 mmol/l
Fosfaatti (Addiphos) TAI Fosfaatti (Glycophos)	0–15 mmol/l 0–30 mmol/l	0–15 mmol/l 0–30 mmol/l
Sinkki	0–0,2 mmol/l	0–0,2 mmol/l
Seleeni	0–2 mikromol/l	0–2 mikromol/l

Huom. Tämä taulukko on tarkoitettu yhteensopivuuden osoittamiseen, eikä se ole annosteluohje.

Lisäykset on tehtävä aseptisesti.

Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt infuusioneste on hävitettävä infuusion jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB, S-751 74 Uppsala, Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34208

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>  
<Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.5.2017