

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Normofundin 50 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1000 ml infuusionestettä sisältää: Glucos. monohydr. ad us. parenter. 55,0 g (respond. glucos. anhydr. 50 g), Natr.chlorid. 2,34 g, Kal.acet. 1,96 g.

Elektrolyttisisältö (mmol/litra):	Na ⁺ 40, K ⁺ 20, Cl ⁻ 41, CH ₃ COO ⁻ 20.
Energiasisältö:	835 kJ/l (200 kcal/l).
Teoreettinen osmolariteetti:	400 mOsm/l
pH	5,0-6,5

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Valmisteen kuvaus: Kirkas, väritön tai haalean kellertävä, steriili ja pyrogeeniton neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Veden ja elektrolyyttien perustarpeen tyydyttäminen parenteraalisesti. Hiilihydraattitarpeen osittainen tyydyttäminen.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annostus sovitetaan yksilöllisesti hiilihydraattien, nesteen ja elektrolyyttien tarpeen mukaan. Hyponatremian riskin vuoksi nestetasapainoa, seerumin glukoosin, seerumin natriumin ja muiden elektrolyyttien pitoisuuksia voi olla tarpeen seurata ennen annostelua ja sen aikana erityisesti potilailla, joilla on lisääntynyt ei-osmoottinen antidiureettisen hormonin vapautuminen (antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö, SIADH), ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti vasopressiiniagonisteja.

Seerumin natriumpitoisuuden seuranta on erityisen tärkeää fysiologisesti hypotonisten nesteiden yhteydessä. Normofundin 50 mg/ml -valmiste voi muuttua erittäin hypotoniseksi annostelun jälkeen. Tämä johtuu glukoosiaineenvaihdunnasta elimistössä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

Enimmäisvuorokausiannos

Tavanomaisessa ylläpitohoidossa vuorokausiannos ei saa ylittää 40 millilitraa/painokilo/vuorokausi. Tämä vastaa glukoosia 2 grammaa/painokilo/vuorokausi, natriumia 1,6 mmol/painokilo/vuorokausi ja kaliumia 0,8 mmol/painokilo/vuorokausi.

Lisääntynyt nestehukka (esim. kuumeen, ripulin tai oksentelun vuoksi) on korvattava menetetyt nestemäärän suuruuden ja koostumuksen mukaan.

Infuusion enimmäisnopeus

Tavanomaisessa ylläpito-hoidossa infuusionopeus ei saa ylittää 100 millilitraa/tunti.

Pediatriset potilaat

Erikoislääkäri määrittää annoksen lapsen iän, painon ja kliinisen ja biologisen (happo-emästatapainon) tilan sekä muun samanaikaisen hoidon mukaan.

Enimmäisvuorokausiannos

Seuraavia vuorokausiannoksia ei saa ylittää tavanomaisessa ylläpito-hoidossa.

Ikä	Annos (ml/kg/vrk)
1. elinpäivä	120
2. elinpäivä	120
3. elinpäivä	130
4. elinpäivä	150
5. elinpäivä	160
6. elinpäivä	180
1. elinkuukausi	160
2. elinkuukaudesta alkaen	150
1–2 vuotta	120
3–5 vuotta	100
6–12 vuotta	80
13–18 vuotta	70

Lisääntynyt nestehukka (esim. kuumeen, ripulin tai oksentelun vuoksi) on korvattava menetetyt nestemäärän suuruuden ja koostumuksen mukaan.

Infuusion enimmäisnopeus

Seuraavia infuusionopeuksia ei saa ylittää tavanomaisessa ylläpito-hoidossa.

Paino (kg)	ml/tunti
0-10	4/kg
11-20	40 + 2/kg per > 10 kg:aa ylittävä kg
> 20	60 + 1/kg per > 20 kg:aa ylittävä kg

Iäkkäät potilaat

Yleisesti voidaan käyttää aikuisten annosta, mutta varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on muita sairauksia, jotka usein liittyvät korkeaan ikään, kuten sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Ks. kohta 4.4.

Muut erityisryhmät

Jos glukoosin oksidatiivinen metabolia on heikentynyt (kuten hypoksiassa tai elinräiriössä), annostusta muutetaan niin, että veren glukoosipitoisuus pysyy mahdollisimman lähellä normaalitasoa. Ks. myös kohta 4.4.

Antotapa

Laskimoon.

4.3. Vasta-aiheet

Infuusionestettä ei saa antaa seuraavissa tapauksissa:

- hyperkalemia
- hyperhydraatio
- hypotoninen dehydraatio
- sydämen vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta, johon voi liittyä oliuria tai anuria
- hyperglykemia, jonka hoidossa insuliiniannos enintään 6 yksikköä/h ei ole riittävä
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hyponatremian riskin vuoksi valmistetta ei saa käyttää pediatriisille potilaille, joilla on antidiureettisen hormonin ei-osmoottinen erityis (kiputilojen, ahdistuneisuuden, postoperatiivisen tilan, pahoinvoinnin, oksentelun, kuumeen, kiertävän verimäärän pienenemisen, hengitystievaivojen, keskushermoston infektioiden ja metabolisten ja endokriinisten häiriöiden yhteydessä).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Liuosta ei saa käyttää korvaamaan nestehukkaa, koska tämä voi johtaa vaikeaan hyponatremiaan, jolla voi olla potilaille haitallisia vaikutuksia, esimerkiksi aivovaurio. Riski koskee erityisesti lapsia.

Liuosta saa antaa vain varoen ja potilasta on seurattava tarkkaan, jos

- potilaalla on hyponatremia
- potilaalla on munuaisten toiminnanvaja
- potilaalla on usein hyperkalemiaan liittyviä häiriötä, kuten Addisonin tauti tai sirppisoluanemia
- potilas käyttää samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka suurentavat seerumin kalsiumpitoisuutta (ks. kohta 4.5)
- potilaalla on jokin tila, joka vaatii natriumin saannin rajoittamista, kuten sydämen vajaatoiminta, yleistynyt turvotus, keuhkopöhö tai eklampsia.

Normofundin 50 mg/ml on hieman hypertoninen liuos. Elimistössä glukoosia sisältävät nesteet voivat kuitenkin muuttua erittäin fysiologisesti hypotonisiksi nopean glukoosiaineenvaihdunnan seurauksena (ks. kohta 4.2).

Glukoosin laskimonsisäinen anto voi aiheuttaa elektrolyyttihäiriöitä ja etenkin hypo- tai hyperosmoottista hyponatremiaa. Tähän vaikuttavat liuoksen toonisuus, infuusiotilavuus ja -nopeus, potilaan perussairaus sekä kyky metaboloida glukoosia.

Hyponatremia:

Potilailla, joilla on ei-osmoottista antidiureettisen hormonin vapautumista (jota aiheuttaa esim. akuutti sairaus, kipu, leikkauksenjälkeinen rasitus, infektiot, palovammat ja keskushermoston sairaudet), sydän-, maksa- tai munuaissairaus tai jotka ovat altistuneet vasopressiiniagonisteille (ks. kohta 4.5), on erityisen suuri hyponatremian riski hypotonisten nesteiden infuusion yhteydessä.

Akuutti hyponatremia voi aiheuttaa akuutin hyponatremisen enkefalopatian (aivoturvotuksen), jonka oireita ovat päänsärky, pahoinvointi, kohtaukset, letargia ja oksentelu. Potilailla, joilla on aivoturvotusta, on erityisen suuri vakavan, palautumattoman ja hengenvaarallisen aivovamman riski.

Lapsilla, hedelmällisessä iässä olevilla naisilla ja potilailla, joiden aivojen komplianssi on heikentynyt (esim. aivokalvotulehduksen, kallonsisäisen verenvuodon tai aivoruhjeen vuoksi), on erityisen suuri akuutin hyponatremian aiheuttaman vakavan ja hengenvaarallisen aivoturvotuksen riski.

Kliinisen tilan seurantaan pitää sisältyä seerumin glukoosi- ja elektrolyyttipitoisuuden, happo-

emästasapainon ja nestetasapainon tarkkailu.

Normofundinia saa antaa vain erittäin varoen, jos asetaattipitoisuus on suuri tai asetaatin hyväksikäyttö on heikentynyt, kuten vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Jos potilaan glukoosinsietokyky on heikentynyt, liuoksen antoa suositellaan vain, jos verensokeria seurataan riittävästi (ks. myös kohta 4.2).

Hypertensiotapauksissa natriumkloridin ja nesteen saanti pitää sovittaa hypertensioasteen mukaan.

Kaliumia sisältäviä liuoksia saa antaa vain varoen sydänglykosidihoitoa saaville potilaille (ks. myös kohta 4.5).

Glukoosia sisältäviä liuoksia ei saa antaa samalla infuusiolaitteella veren kanssa samanaikaisesti tai ennen tai jälkeen verensiirron pseudoagglutinaation vaaran vuoksi. Ks. kohta 6.2.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden laskimonsisäistä nestehoitoa on seurattava tarkkaan, koska elimistön neste- ja elektrolyyttitasapainon säätelykyky voi olla heikentynyt. Riittävä virtsaneritys on varmistettava, ja nestetasapainon sekä plasman ja virtsan elektrolyyttipitoisuuksien seuranta on välttämätöntä.

Vastasyntyneillä ja ennenaikaisesti syntyneillä, joiden syntymäpaino on pieni, on suurentunut hypo- ja hyperglykemian riski. Veren glukoosipitoisuutta pitää ehdottomasti tarkkailla glukoosia sisältävien liuosten annon aikana, jotta vältetään pitkäaikaiset haittavaikutukset.

Iäkkäät potilaat

Sydämen vajaatoimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa esiintyy todennäköisemmin iäkkäillä, joten näitä potilaita pitää seurata tarkkaan hoidon aikana. Annos on säädettävä huolellisesti, jotta vältetään nesteylikuormituksesta johtuvat kardiosirkulatoriset ja munuaisiin kohdistuvat komplikaatiot.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, jotka aiheuttavat kaliumin kertymistä elimistöön

Kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, tulehduskipulääkkeet, siklosporiini, takrolimuusi tai suksametoni voivat suurentaa seerumin kaliumipitoisuutta. Näiden lääkevalmisteiden ja kaliumia sisältävien liuosten samanaikainen anto voi aiheuttaa merkittävää hyperkalemiaa, joka voi puolestaan aiheuttaa sydämen rytmihäiriötä.

Kaliumin anto voi heikentää sydänglykosidien terapeuttista vaikutusta.

Lääkevalmisteet, jotka aiheuttavat natriumin kertymistä elimistöön

Natriumin kertymistä aiheuttavien lääkevalmisteiden (esimerkiksi kortikosteroidien tai tulehduskipulääkkeiden) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa turvotusta.

Glukoosimetaboliaan vaikuttavat lääkevalmisteet

Lääkevalmisteiden (esimerkiksi kortikosteroidien) yhteisvaikutukset on otettava huomioon.

Vasopressiinin vaikutusta tehostavat lääkevalmisteet

Seuraavat lääkevalmisteet tehostavat vasopressiinin vaikutusta, mikä vähentää elektrolyyttittömän veden eritystä munuaisista ja lisää hoitoperäisen hyponatremian riskiä virheellisesti tasapainotetun laskimoon annetun infuusionestehoidon jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Vasopressiinin vapautumista stimuloivat lääkkeet, joita ovat esimerkiksi seuraavat: klooripropamidi, klofibraatti, karbamatsepiini, vinkristiini, selektiiviset serotoniinin takaisinoton

estäjät, 3,4-metyleenidioksi-N-metamfetamiini, ifosfamidi, psykoosilääkkeet ja narkoottiset aineet.

Vasopressiinin toimintaa vahvistavat lääkkeet, joita ovat esimerkiksi seuraavat:
klooripropamidi, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet ja syklofosfamidi

Vasopressiinanalogit, joita ovat esimerkiksi seuraavat:
desmopressiini, oksitosiini, vasopressiini ja terlipressiini

Muita hyponatremian riskiä lisääviä lääkevalmisteita ovat diureetit ja epilepsialääkkeet, kuten okskarbatsepiini.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) glukoosin, natriumkloridin ja kaliumasetaatin käytöstä raskaana oleville naisille.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Koska kaikkia Normofundin 50 mg/ml -valmisteen sisältämiä aineosia esiintyy elimistössä luonnostaan, valmistetta voi käyttää raskauden aikana, jos se on tarpeen.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hyponatremian riskin vuoksi, kun Normofundin 50 mg/ml -valmistetta annetaan raskaana oleville naisille synnytyksen aikana erityisesti, jos sitä annetaan yhdessä oksitosiinin kanssa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

Raskaudenaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö glukoosi, natriumkloridi ja kalsiumasetaatti / metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Koska kaikkia Normofundin 50 mg/ml -valmisteen sisältämiä aineosia esiintyy elimistössä luonnostaan, haitallisia vaikutuksia imetyksen aikana ei ole odotettavissa. Tästä syystä valmistetta voi käyttää, jos se on tarpeen.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Normofundin 50 mg/ml -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan 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	(saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Tuntematon: Hoitoperäinen hyponatremia**

Hermosto

Tuntematon: Hyponatreeminen enkefalopatia**

Yleisoiheet ja antopaikassa todettavat haitat:

Tuntematon: paikalliset reaktiot antopaikassa, mukaan lukien paikallinen kipu, suonen ärtyminen, tromboflebiitti ja ekstravasaatio.

** Hoitoperäinen hyponatremia voi aiheuttaa palautumattoman aivovamman ja kuoleman akuutin hyponatremisen enkefalopatian vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Oire

Yliannos voi johtaa hyperhydraatioon, johon liittyy ihon pingottumisen lisääntyminen, laskimovirtauksen heikkenemisestä aiheutunut verentungos ja edeeman kehittyminen mikä voi johtaa keuhkoedeemaan. Elektrolyytti- ja happo-emästasapainon häiriöitä sekä hyperglykemiaa voi ilmaantua.

Hoito

Infuusio lopetetaan välittömästi. Diureettien anto ja säännöllinen elektrolyyttitasapainon seuranta, elektrolyytti- tai happo-emästasapainohäiriöiden korjaaminen, tarvittaessa insuliini.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Elektrolyyttitasapainoon vaikuttavat liukset, elektrolyytit ja hiilihydraatit, ATC-koodi: B05BB02

Normofundin 50 mg/ml sopii elektrolyyttien ja veden perustarpeen tyydyttämiseen. Elektrolyyttisisältönsä suhteen se on hypotoninen, sisältäen suhteellisen alhaisen natriumosuuden. Siten posttraumaattisissa ja postoperatiivisissa tiloissa usein esiintyvä transmineralisaatio ja natriumretentio voidaan kompensoida.

Glukoosin hyväksikäyttöön liittyy kaliumin lisääntynyt tarve. Näiden tarpeiden tyydyttämättä jättäminen voi johtaa hypokalemiaan ja sitä seuraavaan sydämen rytmihäiriöön.

Asetaatti oksidoituu ja saa aikaan lievästi alkalisoidun vaikutuksen, kumoten asidoositaipumusta.

Lisäksi liuos sisältää 5 % hiilihydraatteja glukoosina. Asianmukainen annostus (40 millilitraa/painokilo/vuorokausi) kattaa hiilihydraattien pakollisen tarpeen eli 2 g glukoosia/painokilo/vuorokausi (hypokalorinen infuusiohoito).

5.2. Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annetun infuusion biologinen hyötyosuus on 100 %.

Jakautuminen

Elektrolyytit menevät elimistön vastaaviin elektrolyyttivarastoihin. Infuusion aikana glukoosi jakaantuu ensin intravaskulaariseen tilaan ja kulkeutuu sitten intrasellulaariseen tilaan.

Biotransformaatio

Elektrolyytit eivät varsinaisesti metaboloitu.

Plasman glukoosipitoisuus on tarkasti säädelty, ja sen vaihteluväli on vain noin 3,3-5,6 mmol/l (60-100 mg/dl). Glykolyysin aikana glukoosi metaboloituu pyruvaatiksi tai laktaatiksi. Laktaatti kulkeutuu osittain takaisin glukoosiaineenvaihduntaan (Corin kierto). Aerobisissa olosuhteissa pyruvaatti oksidoiduu täysin hiilidioksidiksi ja vedeksi. Glukoosin ja elektrolyyttien metabolia liittyvät läheisesti toisiinsa. Glukoosin hyväksikäyttöön liittyy kaliumin tarpeen suureneminen.

Eliminaatio

Glukoosin täydellisen oksidaation jälkeen lopputuotteet eliminoituvat keuhkojen (hiilidioksidi) ja munuaisten (vesi) kautta. Terveillä potilailla vain pieni määrä glukoosia eliminoituu munuaisten kautta. Tiloissa, joissa metabolia on häiriintynyt (esim. diabetes mellitus, postoperatiiviset ja posttraumaattiset tilat [post-aggression metabolism]) ja joihin liittyy hyperglykemia (veren sokeripitoisuus yli 120 mg/100 ml tai 6,7 mmol/l), glukoosi eliminoituu munuaisten kautta (glukosuria), kun maksimaalinen tubulaarinen kuljetuskapasiteetti (180 mg/100 ml tai 10 mmol/l) on ylitetty.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Normofundin 50 mg/ml -valmistetta on tutkittu ei-klinisissä tutkimuksissa. Liuoksen komponenttien ominaisuuksien perusteella yksittäisillä komponenteilla ei ole toksisia vaikutuksia, kun Normofundinia käytetään ohjeiden mukaan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Väkevä kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn), injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Pseudoagglutinaatoriskin vuoksi glukoosia sisältäviä nesteitä ei pidä antaa samanaikaisesti ja samalla nesteensiirtolaitteella verivalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Jos valmisteeseen lisätään muita aineita, on niiden yhteensopivuudesta varmistuttava etukäteen.

6.3. Kesto aika

Avaamaton pakkaus

Kesto aika on 3 vuotta.

Laimentamisen tai muiden aineiden lisäämisen jälkeen

Mikrobiologiset seikat huomioiden valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lasipullo 10x500 ml ja 6x1000 ml.

Ecoflac-muovipakkaus 10x500 ml ja 10x1000 ml.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käytä vain, jos liuos on kirkasta ja pakkaus ja sen suljin ovat ehjät.

Pakkaukset on tarkoitettu kertakäyttöön. Hävitä pakkaus ja mahdollisesti yli jäänyt liuos käytön jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B.Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, Saksa.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12087

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.7.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Normofundin 50 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1000 ml infusionsvätska innehåller: Glucos. monohydr. ad us. parenter. 55,0 g (respond. glucos. anhydr. 50 g), Natr.chlorid. 2,34 g, Kal.acet. 1,96 g.

Elektrolytinhåll (mmol/l):	Na ⁺ 40, K ⁺ 20, Cl ⁻ 41, CH ₃ COO ⁻ 20.
Energiinnehåll:	835 kJ/l (200 kcal/l).
Teoretisk osmolaritet:	400 mOsm/l
pH	5,0-6,5

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Läkemedlets utseende: Klar, färglös eller ljus gulaktig, steril och pyrogenfri vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Parenteralt för att uppfylla grundbehovet av vätska och elektrolyter. För att delvis uppfylla behovet av kolhydrater.

4.2. Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Doseringen anpassas individuellt enligt patientens behov av kolhydrater, vätska och elektrolyter. På grund av risken för hyponatremi kan vätskebalans, serumglukos, serumnatrium och andra elektrolyter behöva kontrolleras före och under administrering, särskilt hos patienter med ökad icke-osmotisk vasopressinfrisättning (inadekvat ADH-sekretion, SIADH) och hos patienter som samtidigt behandlas med vasopressinagonister.

Övervakning av natriumkoncentrationen i serum är särskilt viktigt vid användning av fysiologiskt hypotona vätskor. Normofundin 50 mg/ml kan bli mycket hypoton efter administrering. Detta beror på glukosmetabolismen i kroppen (se avsnitten 4.4, 4.5 och 4.8).

Maximal dygnsdos

Dygnsdosen ska inte överskrida 40 ml/kg kroppsvikt/dygn vid vanlig underhållsbehandling. Detta motsvarar 2 g glukos/kg kroppsvikt/dygn, 1,6 mmol natrium/kg kroppsvikt/dygn och 0,8 mmol kalium/kg kroppsvikt/dygn.

Ökad vätskeförlust (t.ex. på grund av feber, diarré eller kräkningar) ska ersättas i enlighet med volym och sammansättning av de förlorade vätskorna.

Maximal infusionshastighet

Infusionshastigheten ska inte överskrida 100 ml/timme vid vanlig underhållsbehandling.

Pediatrisk population

Specialistläkaren fastställer dosen baserat på barnets ålder, kroppsvikt, kliniska och biologiska (syra-basbalans) tillstånd samt annan samtidig behandling.

Maximal dygnsdos

Följande dygnsdoser får inte överskridas vid vanlig underhållsbehandling.

Ålder	Dos (ml/kg/dygn)
1:a levnadsdagen	120
2:a levnadsdagen	120
3:e levnadsdagen	130
4:e levnadsdagen	150
5:e levnadsdagen	160
6:e levnadsdagen	180
1:a levnadsmånaden	160
Från 2:a levnadsmånaden	150
1–2 år	120
3–5 år	100
6–12 år	80
13–18 år	70

Ökad vätskeförlust (t.ex. på grund av feber, diarré eller kräkningar) ska ersättas i enlighet med volym och sammansättning av de förlorade vätskorna.

Maximal infusionshastighet

Följande infusionshastigheter får inte överskridas vid vanlig underhållsbehandling.

Vikt (kg)	ml/timme
0-10	4/kg
11-20	40 + 2/kg för varje kg som överskrider 10 kg
> 20	60 + 1/kg för varje kg som överskrider 20 kg

Äldre patienter

I allmänhet gäller samma dosering som för vuxna, men försiktighet bör iaktas hos patienter som har andra sjukdomar som hjärtsvikt eller njursvikt som ofta kan förknippas med hög ålder. Se avsnitt 4.4.

Andra särskilda patientgrupper

Om den oxidativa metabolismen av glukos är nedsatt (t.ex. vid hypoxi eller organsvikt) ska doseringen justeras för att hålla blodglukosvärdet så nära normala värden som möjligt. Se även avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Intravenös användning.

4.3. Kontraindikationer

Infusionsvätskan får inte användas i följande fall:

- hyperkalemi
- hyperhydrering
- hypoton dehydrering
- hjärtsvikt
- svårt nedsatt njurfunktion som kan vara förknippad med oliguri eller anuri
- hyperglykemi som inte svarar på insulindoser på upp till 6 enheter insulin/timme
- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

På grund av risken för hyponatremi får läkemedlet inte administreras till pediatrika patienter med icke-osmotisk utsöndring av antidiuretiskt hormon (vid smärttillstånd, oro, postoperativt tillstånd, illamående, kräkningar, feber, minskad cirkulerande blodvolym, andningsproblem, infektioner i det centrala nervsystemet och metabola och endokrina rubbningar).

4.4. Varningar och försiktighet

Lösningen får inte användas för att ersätta vätskeförlust, eftersom detta kan leda till svår hyponatremi som kan ha skadliga konsekvenser för patienten, t.ex. hjärnskada. Risken gäller särskilt barn.

Lösningen ska användas med försiktighet och patientens tillstånd ska övervakas noga

- om patienten har hyponatremi
- om patienten har nedsatt njurfunktion
- om patienten har störningar som ofta är förknippade med hyperkalemi såsom Addisons sjukdom eller sicklecellanemi
- om patienten samtidigt använder läkemedel som ökar kalciumhalten i serum (se avsnitt 4.5)
- om patienten har något tillstånd där begränsning av natriumintaget är nödvändigt, såsom hjärtsvikt, generaliserat ödem, lungödem eller eklampsi.

Normofundin 50 mg/ml är en något hyperton lösning. I kroppen kan dock glukosinnehållande vätskor bli extremt fysiologiskt hypotona på grund av snabb metabolisering av glukos (se avsnitt 4.2).

Beroende på lösningens tonicitet, infusionens volym och infusionshastighet och patientens underliggande kliniska tillstånd och kapacitet att metabolisera glukos, kan intravenös administrering av glukos orsaka elektrolytstörningar, särskilt hypo- eller hyperosmotisk hyponatremi.

Hyponatremi:

Patienter med icke-osmotisk vasopressinfrisättning (t.ex. vid akut sjukdom, smärta, postoperativ stress, infektioner, brännskador och CNS-sjukdomar), patienter med hjärt-, lever- och njursjukdomar och patienter exponerade för vasopressinagonister (se avsnitt 4.5) löper särskilt stor risk för hyponatremi vid infusion av hypotona vätskor.

Akut hyponatremi kan leda till akut hyponatramisk encefalopati (hjärnödem) som kännetecknas av huvudvärk, illamående, krampanfall, letargi och kräkningar. Patienter med hjärnödem löper särskilt stor risk för allvarlig, irreversibel och livshotande hjärnskada.

Barn, kvinnor i fertil ålder och patienter med reducerad cerebral kontroll (t.ex. hjärnhinneinflammation, intrakraniell blödning och hjärnkontusion) löper särskilt stor risk för allvarlig och livshotande hjärnsvullnad orsakad av akut hyponatremi.

Klinisk övervakning bör omfatta serumglukos, serumelektrolyter samt vätske- och syra-basbalans.

Särskild försiktighet måste iaktas hos patienter med höga acetatkoncentrationer eller försämrad användning av acetat, såsom vid svårt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med nedsatt glukostolerans rekommenderas administrering endast i kombination med tillräcklig övervakning av blodsöcket (se även avsnitt 4.2).

Hos patienter med hypertoni ska intaget av natriumklorid och vätska anpassas enligt hypertoniens svårighetsgrad.

Försiktighet ska iaktas vid administrering av lösningar innehållande kalium till patienter som behandlas med hjärtglykosider (se även avsnitt 4.5).

På grund av risken för pseudoagglutinerings får vätskor som innehåller glukos inte ges samtidigt med blod eller före eller efter administrering av blod via samma infusionsset. Se avsnitt 6.2.

Pediatrik population

Pediatrika patienter som får intravenös vätsketerapi ska noggrant övervakas eftersom dessa patienter kan ha nedsatt förmåga att reglera vätskor och elektrolyter. Adekvat urinutsöndring bör säkras och övervakning av vätskebalans samt elektrolytkoncentrationer i plasma och urin är nödvändigt.

Nyfödda och för tidigt födda med låg födelsevikt har ökad risk för att utveckla hypo- och hyperglykemi. Övervakning av blodglukos är absolut nödvändigt vid behandling med intravenösa glukoslösningar för att undvika långvariga biverkningar.

Äldre patienter

Eftersom äldre patienter har ökad risk för hjärtsvikt och njursvikt, ska de övervakas noggrant under behandlingen. Doseringen ska justeras noggrant för att undvika kardiocirkulatoriska och njurrelaterade komplikationer orsakade av vätskeöverbelastning.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som leder till ansamling av kalium i kroppen

Kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, ciklosporin, takrolimus eller suxameton kan öka kaliumhalten i serum. Samtidig administrering av lösningar som innehåller kalium och dessa läkemedel kan leda till signifikant hyperkalemi, som i sin tur kan leda till hjärtarytmi.

Administrering av kalium kan minska de terapeutiska effekterna av hjärtglykosider.

Läkemedel som leder till ansamling av natrium i kroppen

Samtidig användning av läkemedel som orsakar ansamling av natrium i kroppen (t.ex. kortikosteroider eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) kan leda till ödem.

Läkemedel som påverkar glukosmetabolismen

Interaktioner med denna slags läkemedel (t.ex. kortikosteroider) ska beaktas.

Läkemedel som leder till ökad effekt av vasopressin

De läkemedel som anges nedan ökar effekterna av vasopressin, vilket leder till minskad utsöndring av elektrolytfritt vatten i njuren och ökad risk för sjukhusförvärvad hyponatremi efter olämpligt balanserad behandling med intravenösa vätskor (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Läkemedel som stimulerar frisättning av vasopressin, t.ex.:

klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektiva serotoninåterupptagshämmare, 3,4-metylendioxi-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsykotika och narkotika.

Läkemedel som förstärker effekten av vasopressin, t.ex.:

klorpropamid, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), cyklofosfamid

Vasopressinanaloger, t.ex.:
desmopressin, oxytocin, vasopressin, terlipressin

Andra läkemedel som ökar risken för hyponatremi inkluderar även diuretika i allmänhet och anti epileptika såsom oxkarbazepin.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av glukos, natriumklorid och kaliumacetat hos gravida kvinnor.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Eftersom alla innehållsämnen i Normofundin 50 mg/ml är naturligt förekommande ämnen i kroppen kan läkemedlet vid behov användas under graviditet.

Normofundin 50 mg/ml bör administreras med särskild försiktighet till gravida kvinnor under förlossning, särskilt om det administreras i kombination med oxytocin på grund av risken för hyponatremi (se avsnitten 4.4, 4.5 och 4.8).

Försiktighet ska iaktas hos gravida kvinnor.

Amning

Det är okänt om glukos, natriumklorid och kalciumacetat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Eftersom alla innehållsämnen i Normofundin 50 mg/ml är naturligt förekommande ämnen i kroppen förväntas inga skadliga effekter under amning. Läkemedlet kan därför användas om det behövs.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Normofundin 50 mg/ml har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Biverkningarna anges enligt följande frekvenser:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta	($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: Sjukhusförvärvad hyponatremi**

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: Hyponatremisk encefalopati**

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: lokala reaktioner vid administreringsstället, inklusive lokal smärta, venirritation, tromboflebit och extravasering.

** Sjukhusförvärvad hyponatremi kan orsaka irreversibel hjärnskada och död på grund av utveckling

av akut hyponatremisk encefalopati (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta- riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Symtom

Överdoser kan leda till hyperhydrering med ökad hudspänning, venstas till följd av minskad venös cirkulation och utveckling av ödem, vilket kan leda till lungödem. Patienten kan utveckla störningar i elektrolyt- och syra-basbalansen samt hyperglykemi.

Behandling

Infusionen ska avbrytas omedelbart. Administrering av diuretika och regelbunden övervakning av elektrolytbalansen, korrigerig av elektrolytrubbningar eller rubbingar i syra-basbalansen, vid behov administrering av insulin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lösningar som påverkar elektrolytbalansen, elektrolyter och kolhydrater, ATC-kod: B05BB02

Normofundin 50 mg/ml lämpar sig för att fylla grundbehovet av elektrolyter och vatten. Med avseende på elektrolytinhåll är lösningen hypoton och andelen natrium relativt låg. Detta kompenserar transmineraliseringen och natriumretentionen som ofta förekommer vid posttraumatiska och postoperativa tillstånd.

Utnyttjande av glukos är förknippat med ökat behov av kalium. Om dessa behov inte fylls kan patienten utveckla hypokalemi som i sin tur kan leda till hjärtarytmi.

Acetat oxideras och har en svagt alkaliserande effekt, vilket motverkar acidostensens.

Lösningen innehåller dessutom 5 % kolhydrater i form av glukos. Vid lämplig dosering (40 ml/kg kroppsvikt/dygn) uppfylls det obligatoriska behovet av kolhydrater d.v.s. 2 g glukos/kg kroppsvikt/dygn (kalorifattig infusionsbehandling).

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Eftersom infusionen administreras intravenöst är biotillgängligheten 100 %.

Distribution

Elektrolyterna transporteras till respektive elektrolytpool i kroppen. Vid infusion distribueras glukos först i det intravaskulära rummet och tas därefter upp i det intracellulära rummet.

Metabolism

Elektrolyter metaboliseras inte i strikt bemärkelse.

Glukoskoncentrationen i plasma regleras noga och variationsintervallet är endast ca 3,3-5,6 mmol/l (60-100 mg/dl). Vid glykolysen metaboliseras glukos till pyruvat eller laktat. Laktat kan delvis återintroduceras i glukosmetabolismen (Coricykeln). Under aeroba förhållanden oxideras pyruvat helt till koldioxid och vatten. Metabolismen av glukos och elektrolyter har ett nära samband. Utnyttjande av glukos är förknippat med ökat behov av kalium.

Eliminering

Slutprodukterna av den fullständiga glukosoxideringen elimineras via lungorna (koldioxid) och njurarna (vatten). Endast små mängder glukos utsöndras via njurarna hos friska personer. Vid patologiska metabola tillstånd (t.ex. diabetes mellitus, postoperativa och posttraumatiska tillstånd [postaggressionsmetabolism]) som förknippas med hyperglykemi (blodglukosnivåer som är högre än 120 mg/100 ml eller 6,7 mmol/l), utsöndras glukos via njurarna (glukosuri) när den maximala tubulära reabsorptionskapaciteten (180 mg/100 ml eller 10 mmol/l) överskrids.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Normofundin 50 mg/ml har undersökts i icke-kliniska studier. Baserat på deras egenskaper har de enskilda komponenterna inga toxiska effekter när Normofundin används enligt instruktionerna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Koncentrerad saltsyra (för justering av pH), vatten för injektionsvätskor.

6.2. Inkompatibiliteter

På grund av risken för pseudoagglutinerings får vätskor som innehåller glukos inte ges samtidigt med blod via samma infusionsset (se avsnitt 4.4).

Kompatibiliteten måste kontrolleras före tillsats av andra ämnen.

6.3. Hållbarhet

Oöppnad förpackning

Hållbarheten är 3 år.

Efter spädning eller tillsats av andra ämnen

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska 10x500 ml och 6x1000 ml.

Ecoflac plastförpackning 10x500 ml och 10x1000 ml.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd endast om lösningen är klar och förpackningen och dess förslutning är oskadade.
Förpackningen är avsedd för engångsbruk. Kassera förpackningen och eventuell överbliven lösning efter användning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B.Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, Tyskland.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12087

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.7.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 15.1.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.12.2019