

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lipoplus 200 mg/ml infuusioneste, emulsio

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1000 ml emulsiota sisältää:

|  |                  |
|--|------------------|
| keskipitkäketjuisia triglyseridejä                                 | 100,0 g          |
| puhdistettua soijaöljyä  | 80,0 g           |
| omega-3-hapon triglyseridejä                                       | 20,0 g           |
| <i>Triglyseridien määrä</i>  | 200 mg/ml (20 %) |
| <i>Monityydyttymättömien (välttämättömien) rasvahappojen määrä</i> |                  |
| linolihappo (omega-6)  | 38,4–46,4 g/l    |
| alfalinoleenihappo (omega-3)                                       | 4,0–8,8 g/l      |
| eikosapentaeenihappo ja dokosaheksaeenihappo (omega-3)             | 8,6–17,2 g/l     |

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1000 ml emulsiota sisältää 2,6 mmol natriumia (natriumhydroksidina ja natriumoleaattina).  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, emulsio

Maidonvalkoinen öljy-vesiemulsio.

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| Energia   | 7990 kJ/l $\pm$ 1910 kcal/l |
| Osmolaliteetti                                      | n. 410 mOsm/kg              |
| Happamuus tai emäksisyys<br>(titraus pH-arvoon 7,4) | < 0,5 mmol/l NaOH tai HCl   |
| pH  | 6,0–8,5                     |

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Energian, kuten helposti hyödynnettävän lipidikomponentin (keskipitkäketjuiset triglyseridit) ja välttämättömien omega-6- ja omega-3-rasvahappojen lähteeksi parenteraalisen ravitsemuksen osana, kun suun kautta tapahtuva tai enteraalinen ravitseminen on mahdotonta, riittämätöntä tai vasta-aiheista.

Lipoplus on tarkoitettu aikuisille, ennenaikaisille ja täysiaikaisille vastasyntyneille, imeväisille, pikkulapsille, lapsille ja nuorille.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annostusta säädetään potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan.

Suurinta sallittua vuorokausiannosta saa käyttää vasta kun annosta on suurennettu asteittain ja samalla seurattu tarkkaan infuusion siedettävyyttä.

Laskimoon annettavien lipidien hyväksikäyttöön vaikuttavat esimerkiksi perussairauden vaikeusaste, potilaan paino, gestaatio- ja postnataali-ikä sekä jotkin elintoiminnot.

Energiantarpeen mukaan suositellaan seuraavia vuorokausiannoksia:

### Aikuiset

Tavanomainen annos on 0,7–1,5 g lipidejä/painokilo/vrk. Suurinta sallittua annosta 2,0 g lipidejä/painokilo/vrk, esimerkiksi silloin kun energiantarve on suuri tai rasvan käyttö on lisääntynyt (esimerkiksi syöpäpotilaat), ei saa ylittää. Pitkäkestoisessa (yli 6 kk) kotona toteutettavassa parenteraalisessa ravitsemushoidossa ja lyhytsuolioireyhtymää sairastaville potilaille laskimoon annettavien lipidien määrä saa olla korkeintaan 1,0 g/painokilo/vrk. 70-kiloisen potilaan vuorokausiannos 2,0 g/painokilo/vrk vastaa enimmäisvuorokausiannosta, 700 ml:aa Lipoplus-infuusionestettä.

### Pediatriset potilaat

Lipidien saannin lisääminen asteittain 0,5–1,0 g/painokilo/vrk voi olla hyödyllistä, kun halutaan seurata plasman triglyseridiarvojen suurenemista ja estää hyperlipidemiaa.

### Ennenaikaiset ja täysiaikaiset vastasyntyneet, imeväisikäiset ja pikkulapset

Vuorokausiannokseksi suositellaan enintään 2,0–3,0 g lipidejä/painokilo/vrk. Ennenaikaisille ja täysiaikaisille vastasyntyneille, imeväisikäisille ja pikkulapsille vuorokausiannos annetaan yhtäjaksoisena noin 24 tuntia kestäväenä infuusiona.

### Lapset ja nuoret

Vuorokausiannokseksi suositellaan enintään 2,0–3,0 g lipidejä/painokilo/vrk.

### Ikäkkäät potilaat

Yleensä voidaan käyttää samaa annostusta kuin muille aikuisille. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, jos potilaalla on muita sairauksia, kuten sydämen tai munuaisten vajaatoiminta, jotka usein liittyvät korkeaan ikään.

### Potilaat, joilla on diabetes mellitus tai heikentynyt sydämen tai munuaisten toiminta

Ks. kohta 4.4.

### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Ks. kohta 4.4 (Potilaat, joiden rasva-aineenvaihdunta on heikentynyt).

## **Infuusionopeus**

Infuusio annetaan mahdollisimman alhaisella nopeudella. Ensimmäisten 15 minuutin aikana infuusionopeus saa olla vain 50 % suunnitellusta enimmäisnopeudesta. Potilasta on seurattava tarkkaan haittavaikutusten ilmenemisen varalta.

## **Enimmäisinfuusionopeus**

### Aikuiset

Enintään 0,15 g lipidejä/painokilo/h.

70-kiloiselle potilaalle tämä vastaa enimmäisinfuusionopeutta 52,5 ml Lipoplus-infuusionestettä/h, jolloin annettujen lipidien määrä on 10,5 g/h.

### Ennenaikaiset ja täysiaikaiset vastasyntyneet, imeväisikäiset ja pikkulapset

Enintään 0,15 g lipidejä/painokilo/h.

### Lapset ja nuoret

Enintään 0,15 g lipidejä/painokilo/h.

### Antotapa

Laskimoon.

Lipidiemulsiot sopivat annettavaksi ääreislaskimoon, ja ne voidaan antaa myös erikseen ääreislaskimoon osana täydellistä parenteraalista ravitsemusta.

Jos lipidiemulsio annetaan samanaikaisesti aminohappo- ja hiilihydraattiliuosten kanssa, kolmitiehana tai yhdysletku asetetaan niin lähelle potilasta kuin mahdollista. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

Kun lääkettä käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, liuos (pulloissa ja antovälineistössä) on suojattava valolta, kunnes liuoksen antaminen on saatettu loppuun (ks. kohdat 4.4, 6.3 ja 6.6).

### *Hoidon kesto*

Kliininen kokemus Lipoplus-infuusionesteen käytöstä on vähäistä, joten antoa ei yleensä pidä jatkaa yhtä viikkoa kauempaa. Jos parenteraalinen ravitsemus lipidiemulsioilla on edelleen aiheellista, Lipoplus-infuusiota voi jatkaa pidempään, kunhan asianmukaisesta seurannasta huolehditaan.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, kananmunalle, kalalle, maapähkinälle tai soijaproteiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea hyperlipidemia, jota osoittaa hypertriglyseridemia ( $\geq 1000$  mg/dl tai 11,4 mmol/l)
- Vaikea koagulopatia
- Intrahepaattinen kolestaasi
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, jos potilaalle ei voida antaa munuaisten korvaushoitoa
- Akuutti tromboembolinen sairaus, rasvaembolia
- Asidoosi

Yleisiä vasta-aiheita parenteraaliselle ravitsemukselle ovat:

- epästabili hengenvaarallinen verenkierron tila (kollapsi ja sokkitilat)
- akuutissa vaiheessa oleva sydäninfarkti tai aivohalvaus
- epästabili aineenvaihdunnallinen tila (kuten diabetes mellitus, vaikea sepsis, tuntemattomasta syystä johtuva kooma)
- solujen riittämätön hapensaanti
- elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt
- akuutti keuhkopöhö
- epätasapainossa oleva sydämen vajaatoiminta.

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

Seerumin triglyseridipitoisuutta on seurattava Lipoplus-infuusion annon aikana.

Jos potilaalla epäillään olevan jokin rasva-aineenvaihdunnan häiriö, on paastohyperlipidemia poissuljettava ennen infuusion aloittamista.

Hypertriglyseridemiaa voi toisinaan esiintyä riippuen potilaan metabolisesta tilasta. Jos aikuispotilaan plasman triglyseridipitoisuus ylittää 4,6 mmol/l (400 mg/dl) lipidien annon aikana, antonopeuden hidastaminen on suositeltavaa. Infuusio on keskeytettävä, jos plasman triglyseridipitoisuus ylittää 11,4 mmol/l (1000 mg/dl), koska tällaisiin pitoisuuksiin liittyy akuutin pankreatiitin suurentunut vaara.

Neste-, elektrolyytti tai happo-emästasapainon häiriöt pitää korjata ennen infuusion aloittamista.

Aliravittujen potilaiden ravitsemustilan korjaus saattaa aiheuttaa hypokaleemiaa, hypofosfatemiaa ja hypomagnesemiaa. Riittävä elektrolyyttisisän antaminen sen mukaan, miten potilaan arvot poikkeavat normaaliarvoista, on tarpeen.

Seerumin elektrolyyttien, elimistön nestetasapainon, happo-emästasapainon sekä veren kuvan, veren hyytymisen ja maksan toiminnan seuranta on aiheellista.

Jos potilaalla ilmenee anafylaktisen reaktion oireita tai löydöksiä (kuten kuumetta, väristyksiä, ihottumaa tai hengenahdistusta), infuusio on keskeytettävä välittömästi.

Lipidiemulsion käyttö ainoana energianlähteenä voi johtaa metaboliseen asidoosiin. Siksi on suositeltavaa infusoida riittävästi hiilihydraatteja tai hiilihydraatteja sisältävää aminohappoliuosta samanaikaisesti rasvaemulsion kanssa.

Jos potilas tarvitsee täydellistä parenteraalista ravitsemusta, infuusionesteen lisäksi on annettava hiilihydraatteja, aminohappoja, elektrolyyttejä, vitamiineja ja hivenainelisiä. Lisäksi on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä.

Heikentynyt kyky eliminoida triglyseridejä voi johtaa rasvarasitusoireyhtymään, joka voi johtua yliannostuksesta (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Yhteensopimattomien aineiden sekoittaminen infuusionesteeseen saattaa johtaa emulsion hajoamiseen tai hiukkasten saostumiseen (ks. kohdat 6.2 ja 6.6). Molempiin liittyy suuri emboliariski.

Lipoplus-infuusion käytöstä yli seitsemän päivän ajan on toistaiseksi vain vähän tietoa.

Kuten kaikkia laskimoon annettavia ja etenkin parenteraaliseen ravitsemushoitoon tarkoitettuja liuoksia käytettäessä, myös Lipoplus-infuusion annon yhteydessä on aseptisiä varotoimia noudatettava tarkasti.

#### *Potilaat, joilla on diabetes mellitus tai heikentynyt sydämen tai munuaisten toiminta*

Kuten kaikkia suurivolyymissä infuusionesteitä, Lipoplus-infuusionestettä on annettava varoen potilaille, joiden sydämen tai munuaisten toiminta on heikentynyt.

Käyttökokemus valmisteesta diabetes mellitusta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa on vähäinen.

#### *Potilaat, joiden rasva-aineenvaihdunta on heikentynyt*

Lipoplus-infuusionestettä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin rasva-aineenvaihdunnan häiriö, johon liittyy seerumin triglyseridien kohoaminen, esimerkiksi munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, pankreatiitti, heikentynyt maksan toiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta (ja hypertriglyseridemia), sepsis tai metabolinen oireyhtymä. Jos Lipoplus-infuusionestettä annetaan edellä mainituille potilaille, seerumin triglyseridejä on seurattava tavallista useammin ja varmistettava näin triglyseridien eliminaatio sekä triglyseridipitoisuuden pysyminen tason 11,4 mmol/l (1000 mg/dl) alapuolella.

Kombinoituneessa hyperlipidemiassa ja metabolisessa oireyhtymässä glukoosi, lipidit ja ylipitsemus vaikuttavat triglyseridipitoisuuteen. Annosta säädetään vastaavasti. Muiden lipidien ja glukoosin lähteet sekä rasva- ja glukoosiaineenvaihduntaan vaikuttavat lääkkeet arvioidaan ja niitä seurataan.

Myös hypertriglyseridemia 12 tunnin kuluttua lipidien annosta osoittaa rasva-aineenvaihdunnan häiriön.

#### *Pediatriiset potilaat*

Vapaat rasvahapot kilpailevat bilirubiinin kanssa albumiinin sitoutumiskohdista. Erityisesti erittäin pienillä ennenaikaisilla vastasyntyneillä voi olla suurentunut hyperbilirubinemiavaara triglyserideistä

vapautuvien vapaiden rasvahappojen suuren määrän takia, mikä aiheuttaa korkean vapaiden rasvahappojen ja albumiinin välisen suhteen. Parenteraalista ravitsemusta saavien vauvojen, joilla on hyperbilirubinemian vaara, seerumin triglyseridi- ja bilirubiinipitoisuutta on seurattava ja lipidien infuusionopeutta muutettava tarpeen mukaan.

Lipoplus on suojattava valohoitovalolta infuusion aikana. Tämä vähentää mahdollisesti haitallisten triglyseridihydroperoksidien muodostumista.

Seerumin triglyseridipitoisuutta on seurattava säännöllisesti Lipoplus-infuusion aikana (etenkin hyvin pieniä keskusia hoidettaessa), erityisesti jos on olemassa suurentunut hyperlipidemia-vaara (esim. stressitilanteet tai infektiot). Vuorokausiannoksen asteittainen suurentaminen voi olla aiheellista.

Potilaan metabolisen tilan mukaan ajoittaista hypertriglyseridemiaa voi ilmetä. Vauvojen annoksen pienentämistä on harkittava, jos plasman triglyseridipitoisuus infuusion aikana on yli 2,8 mmol/l (250 mg/dl). Vanhempien lasten annoksen pienentämistä on harkittava, jos plasman triglyseridipitoisuus infuusion aikana on yli 4,6 mmol/l (400 mg/dl).

Laskimonsisäisen parenteraalisen ravinneliuoksen altistaminen valolle voi, erityisesti hivenaimeiden ja/tai vitamiinien mukaan sekoittamisen jälkeen, vaikuttaa haitallisesti vastasyntyneiden hoitotulokseen peroksidien ja muiden hajoamistuotteiden muodostumisen takia. Kun Lipoplus-valmistetta käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, sitä on suojattava ympäristön valolta, kunnes valmisteen antaminen on saatettu loppuun (ks. kohdat 4.2, 6.3 ja 6.6).

#### **Apuaineita koskevat erityisvaroitukset/-varotoimet**

Tämä lääkevalmiste sisältää 59,8 mg natriumia per 1000 ml, joka vastaa 3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### **Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin**

Lipidit saattavat häiritä tiettyjä laboratoriotutkimuksia (kuten bilirubiini, laktaattidehydrogenaasi, happisaturaatio), jos verinäyte otetaan ennen kuin lipidit ovat poistuneet verenkierrosta. Tämä voi viedä 4–6 tuntia.

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

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Hoitoannoksina annettu hepariini aiheuttaa lipoproteiini-lipaasin ohimenevän vapautumisen verenkiertoon. Tämä saattaa ensiksi johtaa lisääntyneeseen plasman lipolyysiin, jota seuraa triglyseridipuhdistuman ohimenevä pientyminen.

Soijaöljy sisältää luontaisesti K<sub>1</sub>-vitamiinia. Se saattaa häiritä kumariinijohdannaisien terapeuttista tehoa, jota on seurattava tarkkaan hoidettaessa potilaita, jotka ovat saaneet kyseisiä lääkkeitä.

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

##### *Raskaus*

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Lipoplus-infuusionesteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa, joissa käytetty rasvaemulsio sisälsi kaksinkertaisen määrän omega-3-rasvahappoja ja vastaavasti vähemmän pitkäketjuisia triglyseridejä kuin Lipoplus, ei havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Parenteraalinen ravitsemus voi olla välttämätöntä raskauden aikana. Lipoplus-valmistetta saa antaa raskauden aikana ainoastaan huolellisen hyöty–riski-arvion jälkeen.

##### *Imetys*

Lipoplus-infuusionesteen ainesosat/metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon, mutta terapeuttisia annoksia käytettäessä ei ole odotettavissa rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia

vaikutuksia. Yleisesti ottaen imettämistä ei suositella parenteraalisen ravitsemuksen aikana.

#### *Hedelmällisyys*

Tietoja ei ole saatavilla.

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

Ei oleellinen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa on lueteltu systeemisiä haittavaikutuksia, jotka voivat liittyä Lipoplus-infuusionesteen käyttöön. Kun valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti (annostus, seuranta ja turvallisuutta koskevat rajoitukset ja ohjeet), useimmat haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia (< 1/10 000).

Haittavaikutukset on lueteltu niiden esiintymistiheyksien 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        | (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |

#### **Veri ja imukudos**

|                    |                             |
|--------------------|-----------------------------|
| Hyvin harvinaiset: | Liiallinen hyytymistäipumus |
| Tuntematon:        | Leukopenia, trombosytopenia |

#### **Immuunijärjestelmä**

|                    |   |
|--------------------|---|
| Hyvin harvinaiset: | Allergiset reaktiot (esim. anafylaktiset reaktiot, iho-oireet, nielun, suun ja kasvojen turpoaminen). |
|--------------------|---|

#### **Aineenvaihdunta ja ravitus**

|                    |   |
|--------------------|---|
| Hyvin harvinaiset: | Hyperlipidemia, metabolinen asidoosi  |
|                    | Näiden haittavaikutusten esiintymistiheys on annoksesta riippuvainen ja voi olla suurempi absoluuttisen tai suhteellisen yliannostuksen yhteydessä. |
| Hyvin harvinaiset: | Hyperglykemia   |

#### **Hermosto**

|                    |                        |
|--------------------|------------------------|
| Hyvin harvinaiset: | Päänsärky, uneliaisuus |
|--------------------|------------------------|

#### **Verisuonisto**

|                    |  |
|--------------------|--|
| Hyvin harvinaiset: | Hypertensio tai hypotensio, punastuminen |
|--------------------|--|

#### **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| Hyvin harvinaiset: | Hengenahdistus, syanoosi |
|--------------------|--------------------------|

#### **Ruoansulatuselimistö**

|                    |   |
|--------------------|---|
| Hyvin harvinaiset: | Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus |
|--------------------|---|

#### **Iho ja ihonalainen kudos**

|                    |                   |
|--------------------|-------------------|
| Hyvin harvinaiset: | Eryteema, hikoilu |
|--------------------|-------------------|

#### **Maksa ja sappi**

|              |             |
|--------------|-------------|
| Tuntematon : | Kolestaaasi |
|--------------|-------------|

#### **Luusto, lihakset ja sidekudos**

Hyvin harvinaiset: Selkä-, luu-, rinta- ja lannerankakipu

### **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Hyvin harvinaiset: Lämmönnousu, kylmäntunne, vilunväristykset, rasvarasitusoireyhtymä (ks. jäljempänä)

Jos haittavaikutuksia ilmenee, infuusio on keskeytettävä.

Jos triglyseridipitoisuus nousee infuusion aikana suuremmaksi kuin 11,4 mmol/l (1000 mg/dl), infuusio on keskeytettävä. Jos pitoisuus on yli 4,6 mmol/l (400 mg/dl), infuusiota voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (ks. kohta 4).

Jos antoa päätetään jatkaa, on potilaan tilaa etenkin annon alussa seurattava huolellisesti ja seerumin triglyseridipitoisuus on määritettävä riittävän usein.

### **Tietoa tietystä haittavaikutuksista**

Pahoinvointi, oksentelu ja ruokahalun menetys ovat usein viitteitä tilasta, jossa parenteraalinen ravitsemus on aiheellista. Toisaalta ne voivat liittyä myös parenteraaliseen ravitsemukseen.

#### *Rasvarasitusoireyhtymä*

Triglyseridien eliminaation häiriintyminen voi johtaa rasvarasitusoireyhtymään, joka voi johtua yliannostuksesta. Aineenvaihdunnallisen rasiustilan mahdollisia oireita pitää tarkkailla.

Rasvarasitusoireyhtymän syy voi olla geneettinen (yksilölliset aineenvaihdunnan erot), tai rasva-aineenvaihdunta voi olla häiriintynyt aikaisemman tai senhetkisen sairauden vuoksi.

Rasvarasitusoireyhtymä voi ilmetä myös vakavan hypertriglyseridemian aikana, vaikka infuusionopeus olisi suositusten mukainen. Se voi myös ilmetä tapauksissa, joissa potilaan kliininen tila muuttuu nopeasti, kuten munuaisten vajaatoiminnassa tai infektion aikana.

Rasvarasitusoireyhtymän oireita ovat hyperlipidemia, kuume, rasvan kertyminen, hepatomegalia, johon voi liittyä keltaisuutta, pernan suureneminen, anemia, leukopenia, trombositopenia, veren hyytymishäiriöt, hemolyysi, retikulosytoosi, epänormaalit maksa-arvot ja kooma. Oireet yleensä häviävät, kun rasvaemulsioinfuusio keskeytetään.

Jos potilaalla ilmenee rasvarasitusoireyhtymän oireita, Lipoplus-infuusio pitää keskeyttää välittömästi.

#### 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**

### *Oireet*

Hyperlipidemia, metabolinen asidoosi

Myös rasvarasitusoireyhtymää voi esiintyä. Ks. kohta 4.8.

### *Hoito*

Yliannostustapauksessa infuusio on lopetettava välittömästi. Jatkotoimenpiteet riippuvat potilaan oireista ja niiden vakavuudesta. Kun infuusio aloitetaan uudelleen oireiden rauhoittuttua, on suositeltavaa lisätä infuusionopeutta asteittain ja seurata tilannetta säännöllisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parenteraaliset ravintovalmisteet, rasvaemulsiot  
ATC-koodi: B05BA02

Lipoplus on tarkoitettu energian ja monityydyttymättömien (välttämättömien) omega-6- ja omega-3-rasvahappojen lähteeksi osana parenteraalista ravitsemusta. Tästä syystä valmiste sisältää keskipitkäketjuisia triglyseridejä, soijaöljyä (pitkäketjuisia triglyseridejä, pääasiassa omega-6-rasvahappoja) sekä omega-3-rasvahappoja sisältäviä triglyseridejä (pitkäketjuisia triglyseridejä).

Keskipitkäketjuiset triglyseridit hydrolysoituvat ja eliminoituvat verenkierrosta nopeammin ja hapettuvat täydellisemmin kuin pitkäketjuiset triglyseridit. Tämän vuoksi ne ovat ensisijaisia energiasubstraatteja erityisesti silloin, kun pitkäketjuisten triglyseridien hajoamisessa ja/tai hyväksikäytössä on häiriötä, esim. lipoproteinaasipuutoksessa, lipoproteinaasikofaktorien puutoksessa, karnitiinipuutoksessa ja karnitiinin kuljetushäiriössä.

Pitkäketjuiset monityydyttämättömät omega-3-rasvahapot ovat anti-inflammatoristen eikosanoidien esiasteita. Ne vähentävät proinflammatoristen sytokiinien tuotantoa arakidonihaposta ja lisäävät anti-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa eikosapentaeenihaposta ja dokosaheksaeenihaposta. Tästä voi olla hyötyä potilaille, joilla on hyperinflammatorisen tilan ja sepsiksen kehittymisen vaara.

Ainoastaan pitkäketjuiset omega-6- ja omega-3-triglyseridit ovat monityydyttymättömien rasvahappojen lähteitä, joten ne on pääasiassa sisällytetty valmisteeseen välttämättömien rasvahappojen puutteen ehkäisyä ja hoitoa varten ja ainoastaan toissijaisesti energianlähteeksi. Lipoplus-infuusionesteen sisältämät välttämättömät omega-6-rasvahapot ovat pääosin peräisin linoleenihaposta, omega-3-rasvahapot alfa-linoleenihaposta, eikosapentaeenihaposta ja dokosaheksaeenihaposta.

Sen lisäksi, että fosfatidit toimivat triglyseridien emulgaattoreina, ne ovat solukalvojen rakenneosia, jotka vaikuttavat näiden kalvojen juoksevuuuteen sekä mahdollistavat niiden biologisia toimintoja.

Glyseroli, jota on lisätty emulsioon, jotta se olisi isotoninen veren kanssa, on glukoosin ja lipidien metaboliassa syntyvä fysiologinen välituote. Elimistössä glyseroli joko osallistuu energiantuotantoon metaboloitumalla glykolyysin kautta tai sitä hyödynnetään glukoosin, glykokeenin ja triglyseridien synteessissä.

Omega-6-/omega-3-rasvahappojen suhde Lipoplus-valmisteessa on noin 2,5:1.

Farmakologista turvallisuutta koskevissa tutkimuksissa ei havaittu muista erityisiä vaikutuksia edellä mainittujen ravitsemuksellisten vaikutusten lisäksi, jotka ovat samat kuin jos kyseisiä substraatteja annettaisiin suun kautta.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Jakautuminen

Annos, infuusionopeus, metabolinen tila ja yksilölliset potilasta koskevat tekijät (paastotaso) ovat tärkeimmät seerumin enimmästriglyseridipitoisuuteen vaikuttavat tekijät. Istukan kudokset valikoivat pitkäkestoiset monityydyttymättömät rasvahapot äidin verenkierrosta ja säätelevät niiden siirtymistä sikiön verenkiertoon.

#### Biotransformaatio

Infuusion jälkeen triglyseridit hydrolysoituvat glyseroliksi ja rasvahapoiksi. Molemmat ovat mukana energian tuotannon, biologisesti aktiivisten molekyylien synteessin, glukoneogeneesin ja lipidien resynteessin fysiologisissa reiteissä.



### Eliminaatio

Sekä soijaöljyn triglyseridit että keskipitkäketjuiset triglyseridit metaboloituvat täydellisesti hiilidioksidiksi ja vedeksi. Omega-3-hapon triglyseridit joko hapettuvat täydellisesti hiilidioksidiksi ja vedeksi tai sitoutuvat solukalvoihin ja metaboloituvat eikosanoideiksi ja sytokiineiksi. Jopa 30–70 % infusoiduista lipideistä hapettuu 24 tunnin kuluessa, kun taas eliminaationopeuteen vaikuttavat pitkälti mm. ravitsemustila, hormonitasapaino ja glukoosiliuoksen samanaikainen anto. Erittymistä munuaisten kautta ei käytännössä tapahdu.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kaksinkertaisen määrän omega-3-rasvahappoja ja vastaavasti vähemmän pitkäketjuisia omega-6-triglyseridejä sisältävällä lipidiemulsiolla tehdyissä prekliinisissä farmakologista turvallisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei löytynyt muita merkittäviä vaikutuksia kuin ne, joita on odotettavissa suurten lipidiannosten antamisen jälkeen. Kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei saatu viitteitä sikiötoksisista tai teratogeenisista vaikutuksista annoksella 2 g lipidejä/painokilo/vrk 12 vuorokauden ajan.

Fytoestrogeneja, kuten  $\beta$ -sitosterolia, on erilaisissa kasviöljyissä, erityisesti soijaöljyssä. Kun  $\beta$ -sitosterolia on annosteltu ihon alle ja emättimeen, on havaittu rotilla ja kaneilla hedelmällisyyden heikkenemistä. Puhtaan  $\beta$ -sitosterolin antamisen jälkeen urosrotilla todettiin kivesten painon vähenemistä ja sperman siittiöpitoisuuden pienenemistä sekä naaraskaneilla raskauksien määrän vähenemistä. Tämänhetkisen tiedon perusteella eläimissä havaituilla vaikutuksilla ei kuitenkaan vaikuta olevan kliinistä merkitystä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Fosfolipidit (kananmuna) injektionestettä varten  
Glyseroli  
Natriumoleaatti  
all-*rac*- $\alpha$ -tokoferoli  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

*Avaamaton pakkaus*  
2 vuotta.

*Pakkauksen avaamisen jälkeen*  
Valmiste pitää käyttää välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen.

Kun valmistetta käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, liuos (pulloissa ja antovälineistössä) on suojattava valolta, kunnes liuoksen antaminen on saatettu loppuun (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 6.6).

### *Yhteensopivien lisättävien aineiden sekoittamisen jälkeen*

Mikrobiologisesti kannalta valmiste on käytettävä välittömästi lisättävien aineiden sekoittamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti lisättävien sekoittamisen jälkeen, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä. Hävitä pakkaus, jos se vahingossa jäätyy.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyytit ja pakkauskoost**

Lasipullo (tyypin II lasia), jossa on halogeenibutylikumitulppa.

Pakkauskoost:

100 ml, pakkauksessa 10 x 100 ml

250 ml, pakkauksessa 1 x 250 ml tai 10 x 250 ml

500 ml, pakkauksessa 1 x 500 ml tai 10 x 500 ml

1000 ml, pakkauksessa 1 x 1000 ml tai 6 x 1000 ml

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Jos käytetään suodattimia, niiden pitää olla lipidejä läpäiseviä.

Ennen kuin lipidiemulsiota infusoidaan muiden liuosten kanssa kolmitiehanan kautta tai muun yhdysletkun avulla, liuosten yhteensopivuus pitää varmistaa. Yhteensopivuus pitää erityisesti varmistaa, jos annetaan samanaikaisesti kantajaliuosta, johon on lisätty lääkeaine. Erityistä varovaisuutta pitää noudattaa, jos infusoidaan samanaikaisesti liuosta, joka sisältää kahdenarvoisia kationeja (kuten kalsiumia tai magnesiumia).

Ravistettava varovasti ennen käyttöä.

Ennen infuusiota Lipoplus-emulsion on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi avustamatta, ts. valmistetta ei saa asettaa lämmityslaitteeseen (kuten uuniin tai mikroaaltouuniin).

Vain kertakäyttöön. Pakkaus ja käyttämättä jäänyt emulsiio on hävitettävä käytön jälkeen. Osittain käytettyjä pakkauksia ei saa yhdistää.

Käytä vain, jos pakkaus on vahingoittumaton ja emulsiio on homogeeninen ja maidonvalkoinen.

Tarkista silmämääräisesti ennen antoa, että emulsion faasit eivät ole erottuneet toisistaan (öljypisarat, öljykerros) eikä siinä ole värimuutoksia.

Kun valmistetta käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, se on suojattava valolta, kunnes sen antaminen on saatettu loppuun. Lipoplus-valmisteen altistaminen ympäristön valolle, erityisesti hivenaineiden ja/tai vitamiinien mukaan sekoittamisen jälkeen, tuottaa peroksideja ja muita hajoamistuotteita, joiden määrää voidaan vähentää suojaamalla valmiste valolta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 6.3).

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen  
Saksa

Postiosoite:  
34209 Melsungen  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

19646

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.4.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:18.5.2009

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.3.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lipoplus 200 mg/ml infusionsvätska, emulsion

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1000 ml emulsion innehåller:

|  |                  |
|--|------------------|
| Triglycerider, medellångkedjiga                  | 100,0 g          |
| Sojaolja, raffinerad                             | 80,0 g           |
| Omega-3-syratriglycerider                        | 20,0 g           |
| <i>Innehåll av triglycerider</i>                 | 200 mg/ml (20 %) |
| <i>Innehåll av essentiella fettsyror</i>         |                  |
| Linolsyra (omega-6)                              | 38,4 – 46,4 g/l  |
| Alfalinolensyra (omega-3)                        | 4,0 – 8,8 g/l    |
| Eikosapentaensyra och dokosahexaensyra (omega-3) | 8,6 - 17,2 g/l   |

#### Hjälpämne(n) med känd effekt:

1000 ml emulsion innehåller 2,6 mmol natrium (som natriumhydroxid och natriumoleat).  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, emulsion

Mjölkaktigt vit olja-i-vatten-emulsion.

|  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| Energi   | 7990 kJ/l $\cong$ 1910 kcal/l         |
| Osmolalitet                                      | ca 410 mOsm/kg                        |
| Aciditet eller alkalitet (titrering till pH 7,4) | mindre än 0,5 mmol NaOH/l eller HCl/l |
| pH   | 6,0–8,5                               |

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tillförsel av energi, inkluderande en lipidkomponent som är lätt att utnyttja (medellångkedjiga triglycerider) samt essentiella omega-6-fettsyror och omega-3-fettsyror, som del av parenteral nutrition då oral eller enteral nutrition är omöjlig, otillräcklig eller kontraindicerad.

Lipoplus är indicerat för vuxna, prematura och fullgångna nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

Doseringen måste anpassas till patientens individuella behov.

De maximala dygnsdoserna får endast ges efter stegvis ökning av dosen och med noggrann övervakning av toleransen för infusionen.

Utnyttjandet av intravenösa lipider beror på bl.a. svårighetsgraden för underliggande sjukdom, patientens kroppsvikt, gestationsålder och postnatal ålder samt vissa kroppsfunktioner.

Beroende på energibehovet rekommenderas följande dygnsdoser:

### Vuxna

Vanlig dos är 0,7–1,5 g lipider per kg kroppsvikt per dygn. En maximal dos på 2,0 g lipider per kg kroppsvikt per dygn, t.ex. vid högt energibehov eller ökat utnyttjande av fetter (t.ex. cancerpatienter), ska inte överskridas. Vid långvarig parenteral nutritionsbehandling i hemmet (> 6 månader) och hos patienter med korttarmssyndrom ska tillförsel av intravenösa lipider inte överstiga 1,0 g per kg kroppsvikt per dygn.

För en patient som väger 70 kg motsvarar en dygnsdos på 2,0 g per kg kroppsvikt per dygn en maximal dygnsdos på 700 ml Lipoplus.

### Pediatrisk population

En gradvis ökning av lipidintaget i steg om 0,5–1,0 g per kg kroppsvikt per dygn kan vara fördelaktigt med avseende på möjligheten att övervaka ökningen av triglyceridnivån i plasma och förhindra hyperlipidemi.

### Prematura och fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn

Det rekommenderas att inte överskrida en dygnsdos på 2,0–3,0 g lipider per kg kroppsvikt per dygn. Hos prematura nyfödda, fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn ska dygnsdosen lipider ges som en kontinuerlig infusion över cirka 24 timmar.

### Barn och ungdomar

Det rekommenderas att inte överskrida en dygnsdos på 2,0–3,0 g lipider per kg kroppsvikt per dygn.

### Äldre patienter

I regel kan samma dos som för andra vuxna ges, men försiktighet ska iaktas om patienten lider av andra sjukdomar, såsom hjärtsvikt eller njursvikt som ofta är förknippade med hög ålder.

### Patienter med diabetes mellitus, hjärtsvikt eller njursvikt

Se avsnitt 4.4.

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.4 ("Patienter med störningar i lipidmetabolismen").

## **Infusionshastighet**

Infusionen ska ges vid så låg hastighet som möjligt. Under de första 15 minuterna ska infusionshastigheten endast vara 50 % av den maximala infusionshastighet som ska användas. Patienten ska övervakas noga med avseende på biverkningar.

### **Maximal infusionshastighet**

#### Vuxna

Upp till 0,15 g lipider per kg kroppsvikt per timme.

För en patient som väger 70 kg motsvarar detta en maximal infusionshastighet på 52,5 ml Lipoplus per timme. Administrerad mängd lipider är således 10,5 g per timme.

### Prematura och fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn

Upp till 0,15 g lipider per kg kroppsvikt per timme.

### Barn och ungdomar

Upp till 0,15 g lipider per kg kroppsvikt per timme.

### Administreringsätt

Intravenös användning.

Lipidemulsioner lämpar sig för administrering i perifera vener och kan även administreras separat i perifera vener som en del av fullständig parenteral nutrition.

Om lipidemulsionen ges samtidigt med aminosyralösningar och kolhydratlösningar ska trevägskranen eller bypass-setet placeras så nära patienten som möjligt. För ytterligare anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska lösningen (i flaskor och administreringsset) skyddas från ljusexponering fram till dess att administreringen är avslutad (se avsnitten 4.4, 6.3 och 6.6).

### Behandlingens längd

Lipoplus bör normalt inte ges under längre tid än en vecka, eftersom den kliniska erfarenheten av långtidsanvändning av Lipoplus är begränsad. Om patienten behöver fortsatt parenteral nutrition med lipidemulsioner, kan dock Lipoplus ges under längre tid förutsatt att lämplig övervakning utförs.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot ägg, fisk, jordnötter eller sojaprotein eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår hyperlipidemi som kännetecknas av hypertriglyceridemi ( $\geq 1000$  mg/dl eller 11,4 mmol/l)
- Svår koagulopati
- Intrahepatisk kolestas
- Svår leversvikt
- Svår njursvikt, om patienten inte kan ges njurersättningsterapi.
- Akuta tromboemboliska händelser, fettembolism
- Acidosis

Allmänna kontraindikationer för parenteral nutrition innefattar:

- Instabil cirkulationsstatus med hotade vitalfunktioner (tillstånd med kollaps och chock)
- Akuta faser av hjärtinfarkt eller stroke
- Instabil metabol status (såsom okompenserad diabetes mellitus, svår sepsis, koma av okänd orsak)
- Otillräcklig syretillförsel till cellerna
- Störningar i elektrolyt- och vätskebalansen
- Akut lungödem
- Okompenserad hjärtsvikt

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Under infusion av Lipoplus ska halten av triglycerider i serum följas.

Hos patienter med misstänkta rubbningar i lipidmetabolismen ska hyperlipidemi i fasta uteslutas innan infusionen startas.

Beroende på patientens metaboliska tillstånd kan hypertriglyceridemi ibland uppstå. Om triglyceridhalten i plasma överstiger 4,6 mmol/l (400 mg/dl) hos vuxna under tillförsel av lipider rekommenderas en sänkning av infusionshastigheten. Infusionen ska stoppas om triglyceridhalten i

plasma överstiger 11,4 mmol/l (1000 mg/dl) eftersom dessa halter har förknippats med en ökad risk för akut pankreatit.

Störningar i vätske-, elektrolyt- eller syra-basbalansen ska korrigeras innan infusionen påbörjas.

Åternäring av undernärda patienter kan orsaka hypokalemi, hypofosfatemi och hypomagnesemi. Adekvat komplettering av elektrolyter är nödvändigt beroende på avvikelse från normala värden.

Kontroller av serumelektrolyter, vätskebalans, syra-basbalans, blodbild, koagulationsstatus samt lever- och njurfunktionen är nödvändiga.

Infusionen måste omedelbart avbrytas vid tecken eller symtom på anafylaktisk reaktion (såsom feber, frossa, hudutslag eller andnöd).

Energitillförsel med enbart lipidemulsioner kan leda till metabolisk acidosis. Därför rekommenderas att en tillräcklig mängd kolhydrater eller kolhydrathaltiga aminosyralösningar ges samtidigt med lipidemulsionen.

Hos patienter som behöver fullständig parenteral nutrition krävs kompletterande tillskott med kolhydrater, aminosyror, elektrolyter, vitaminer och spårämnen. Man bör även säkerställa att det totala vätskeintaget är tillräckligt.

Försämrad förmåga att eliminera triglycerider kan leda till "Fat overload syndrome", vilket kan orsakas av en överdos (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Blandning med inkompatibla ämnen kan leda till brytning av emulsionen eller utfällning av partiklar (se avsnitt 6.2 och 6.6), vilka båda resulterar i en hög risk för emboli.

För närvarande finns det bara begränsad erfarenhet av behandling med Lipoplus under längre tid än sju dagar.

Som vid administrering av alla intravenösa lösningar är stränga aseptiska försiktighetsåtgärder nödvändiga vid administrering av Lipoplus.

#### *Patienter med diabetes mellitus, hjärtsvikt eller njursvikt*

Liksom för alla infusionslösningar med stor volym ska Lipoplus administreras försiktigt till patienter med försämrad hjärt- eller njurfunktion.

Det finns endast begränsad erfarenhet av användningen hos patienter med diabetes mellitus eller njursvikt.

#### *Patienter med störningar i lipidmetabolismen*

Lipolus ska administreras försiktigt till patienter med störningar i lipidmetabolismen som innebär ökad halt av triglycerider i serum, t.ex. njurinsufficiens, diabetes mellitus, pankreatit, försämrad leverfunktion, hypotyreos (med hypertriglyceridemi), sepsis och metabolt syndrom. Om Lipoplus administreras till patienter med dessa tillstånd krävs mer frekvent kontroll av serumtriglyceriderna för att säkerställa eliminering av triglycerider samt stabila triglyceridhalter under 11,4 mmol/l (1000 mg/dl).

Vid samtidig förekomst av hyperlipidemi och metabolt syndrom påverkas triglyceridhalten av glukos, lipider och övernäring. Dosen ska justeras på lämpligt sätt. Utvärdera och övervaka andra lipid- och glukoskällor samt läkemedel som påverkar lipid- och glukosmetabolismen.

Hypertriglyceridemi 12 timmar efter lipidadministrering indikerar också störning i lipidmetabolismen.

#### *Pediatrik population*

Fria fettsyror konkurrerar med bilirubin om bindningsställena för albumin. I synnerhet mycket

prematura spädbarn kan löpa ökad risk för hyperbilirubinemi på grund av frisättning av höga halter av fria fettsyror från triglycerider, vilket resulterar i ett högt förhållande mellan fria fettsyror och albumin. Hos spädbarn som får parenteral nutrition och löper risk för hyperbilirubinemi ska triglyceridhalt i serum samt bilirubinhalt övervakas och infusionshastigheten av lipidpreparatet vid behov justeras. Under infusionen ska Lipoplus skyddas från ljuset som används vid ljusbehandling för att minska uppkomsten av potentiellt skadliga triglyceridhydroperoxider.

Triglyceridhalten i serum ska övervakas regelbundet under infusion av Lipoplus (särskilt hos mycket små prematura spädbarn), särskilt om patienten löper ökad risk för hyperlipidemi (t.ex. vid stressituationer eller infektion). En stegvis ökning av dygnsdosen kan vara tillrådligt.

Beroende på patientens metaboliska tillstånd kan hypertriglyceridemi ibland uppstå. Hos spädbarn ska minskning av dosen övervägas om triglyceridhalten i plasma överstiger 2,8 mmol/l (250 mg/dl) under infusionen. Hos äldre barn och ungdomar ska minskning av dosen övervägas om triglyceridhalten i plasma överstiger 4,6 mmol/l (400 mg/dl).

Ljusexponering av lösningar för intravenös parenteral nutrition, särskilt efter tillsats av spårelement och/eller vitaminer, kan ha negativa effekter på det kliniska resultatet hos nyfödda på grund av bildningen av peroxider och andra nedbrytningsprodukter. Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska Lipoplus skyddas från omgivande ljus fram till dess att administreringen är avslutad (se avsnitten 4.2, 6.3 och 6.6).

#### **Särskilda varningar/försiktighetsmått gällande hjälpämnen**

Detta läkemedel innehåller 59,8 mg natrium per 1000 ml, motsvarande 3 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

#### **Effekter på laboratorieprov**

Lipider kan störa vissa laboriemätningar (t.ex. bilirubin, laktatdehydrogenas, syresaturation) om blodprovet är taget innan lipiderna har eliminerats från blodbanan, vilket kan ta 4–6 timmar.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Heparin administrerat i kliniska doser orsakar en kortvarig frisättning av lipoproteinlipas till cirkulationen. Detta kan inledningsvis leda till ökad plasmalipolys med en åtföljande, tillfällig minskning av triglyceridclearance.

Sojaolja har ett naturligt innehåll av vitamin K<sub>1</sub>. Detta kan störa den terapeutiska effekten av kumarinderivat, vilket bör kontrolleras noggrant hos patienter som behandlas med sådana läkemedel.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### *Graviditet*

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Lipoplus i gravida kvinnor. Data från djurstudier med en fettemulsion som innehöll den dubbla mängden omega-3-syratriglycerider och i motsvarande grad en mindre mängd omega-6-syratriglycerider jämfört med Lipoplus tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Parenteral nutrition kan vara nödvändigt under graviditet. Lipoplus bör administreras till gravida kvinnor endast efter noggrant övervägande av nytta/risk.

#### *Amning*

Substanserna/metaboliterna i Lipoplus utsöndras i bröstmjölk, men vid terapeutiska doser av Lipoplus förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn. Amning rekommenderas i allmänhet inte för mödrar som får parenteral nutrition.

#### *Fertilitet*



Det finns inga data från användningen av Lipoplus.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

#### **4.8 Biverkningar**

Följande lista inkluderar ett antal systemiska reaktioner som kan vara förknippade med användning av Lipoplus. Vid korrekt användning gällande dosering, uppföljning, iakttagande av säkerhetsbegränsningar och instruktioner är de flesta av dem mycket sällsynta (<1/10 000).

Biverkningarna är angivna enligt följande frekvenser:

Mycket vanliga (≥1/10)

Vanliga (≥1/100, <1/10)

Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)

Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)

Mycket sällsynta (<1/10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

##### **Blodet och lymfsystemet**

Mycket sällsynta: hyperkoagulation

Ingen känd frekvens: leukopeni, trombocytopeni

##### **Immunsystemsjukdomar**

Mycket sällsynta: allergiska reaktioner (t.ex. anafylaktiska reaktioner, hudsymtom, svullnad i struphuvud, mun eller ansikte)

##### **Metabolism och nutrition**

Mycket sällsynta: hyperlipidemi, metabolisk acidosis

Frekvensen för dessa biverkningar är dosberoende och kan vara högre vid absolut eller relativ överdosering.

Mycket sällsynta: hyperglykemi

##### **Centrala och perifera nervsystemet**

Mycket sällsynta: huvudvärk, dåsighet

##### **Vaskulära sjukdomar**

Mycket sällsynta: hypertension eller hypotension, blodvällning

##### **Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar**

Mycket sällsynta: andnöd, cyanos

##### **Mag-tarmkanalen**

Mycket sällsynta: illamående, kräkning, aptitförlust

##### **Sjukdomar i hud och subkutan vävnad**

Mycket sällsynta: erytem, svettningar

##### **Lever och gallvägar**

Ingen känd frekvens: gallstas

##### **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Sällsynta: smärta i rygg, skelett, bröst och ländrygg

##### **Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället**

Mycket sällsynta: temperaturökning, köldkänsla, frossa, ”Fat overload syndrome” (se stycket nedan)

Om biverkningar inträffar ska infusionen med Lipoplus avbrytas.

Om triglyceridhalten stiger till över 11,4 mmol/l (1000 mg/dl) under infusionen ska infusionen avbrytas. Om halten stiger till över 4,6 mmol/l (400 mg/dl) kan infusionen fortgå med en lägre dos (se avsnitt 4.4).

Om infusionen återupptas ska patienterna övervakas noggrant, särskilt i början, och serumtriglyceridkoncentrationer ska kontrolleras med korta intervall.

### **Information om särskilda biverkningar**

Illamående, kräkning och aptitlöshet är symtom som ofta är förknippade med tillstånd som kräver parenteral nutrition. Dessa symtom kan även vara förknippade med parenteral nutrition.

#### *”Fat overload syndrome”*

Försämrad förmåga hos patienten att eliminera triglycerider kan leda till ”fat overload syndrome” beroende på överdos. Möjliga tecken på metabolisk ”overload” måste observeras. Anledningen kan vara genetisk (individuella skillnader i metabolismen). Fettmetabolismen kan också vara påverkad av pågående eller tidigare sjukdom. Detta syndrom kan också uppträda vid uttalad hypertriglyceridemi och kan uppstå även vid rekommenderad infusionshastighet i samband med plötslig förändring av patientens tillstånd, såsom försämring av njurfunktionen eller infektion. ”Fat overload syndrome” kännetecknas av hyperlipidemi, feber, fettinfiltration, hepatomegali med eller utan ikterus, splenomegali, anemi, leukopeni, trombocytopeni, koagulationsrubbningar, hemolys och retikulocytos, onormala leverfunktionstest samt koma. Symtomen försvinner oftast om behandlingen avbryts. Om symtom på ”fat overload syndrome” uppstår ska infusionen av Lipoplus avbrytas omedelbart.

#### 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 (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### *Symtom*

Hyperlipidemi, metabolisk acidosis.

Även ”fat overload syndrome” kan uppkomma (se avsnitt 4.8).

### *Behandling*

Vid överdosering ska infusionen omedelbart avbrytas. Övriga terapeutiska åtgärder beror på de särskilda symtomen och deras svårighetsgrad. När infusion återupptas efter det att symtomen avtagit, rekommenderas det att infusionshastigheten höjs gradvis under övervakning med täta intervaller.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Lösningar för parenteral nutrition, fettemulsioner  
ATC-kod: B05BA02

Lipoplus är avsett för tillförsel av energi och fleromättade ("essentiella") omega-6- och omega-3-fettsyror som en del av parenteral nutrition. Därför innehåller Lipoplus medellångkedjiga triglycerider, sojaolja (långkedjiga triglycerider, huvudsakligen omega-6) och triglycerider med omega-3-fettsyror (långkedjiga triglycerider).

Medellångkedjiga triglycerider hydrolyseras snabbare, elimineras snabbare från cirkulationen och oxideras fullständigare än långkedjiga triglycerider. De är således det primära energisubstratet, speciellt vid störningar i nedbrytningen och/eller utnyttjandet av långkedjiga triglycerider, t.ex. vid brist på lipoproteinlipas, brist på lipoproteinlipaskofaktorer, karnitinbrist och försämring av det karnitinberoende transportsystemet.

Långkedjiga fleromättade omega-3-fettsyror fungerar som prekursorer för antiinflammatoriska eikosanoider. De minskar produktionen av proinflammatoriska cytokiner från arakidonsyra och ökar produktionen av antiinflammatoriska cytokiner från eikosapentaensyra och dokosahexaensyra. Detta kan vara till nytta för patienter med risk för att utveckla ett hyperinflammatoriskt tillstånd och sepsis.

Eftersom endast de långkedjiga omega-6- och omega-3-triglyceriderna tillför fleromättade fettsyror är dessa i första hand inkluderade för profylax och behandling av brist på essentiella fettsyror och i andra hand som energikälla. Lipoplus tillför essentiella omega-6-fettsyror, huvudsakligen i form av linolsyra, och omega-3-fettsyror i form av alfalinolensyra, eikosapentaensyra samt dokosahexaensyra.

Utöver sin funktion som emulgeringsmedel för triglyceriderna fungerar fosfatider som beståndsdelar i cellmembranet där de garanterar cellmembranets fluiditet och biologiska funktioner.

Glycerol, som har tillsatts för att göra emulsionen isotonisk med blod, är en fysiologisk mellanprodukt i glukos- och lipidmetabolismen. Det metaboliseras för att ge energi eller används för syntes av glukos, glykogen och triglycerider.

Förhållandet omega-6-/omega-3-fettsyror i Lipoplus är ca 2,5:1.

Säkerhetsfarmakologiska undersökningar har inte visat några särskilda effekter utöver de näringsmässiga effekterna som nämns ovan och som är desamma som vid oral administrering av substraten.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Distribution

Dosen, infusionshastigheten, det metabola tillståndet och individuella faktorer hos patienten (t.ex. fastenivån) är de viktigaste faktorerna som bestämmer den maximala triglyceridhalten i serum. Placentavävnad tar företrädesvis upp långkedjiga fleromättade fettsyror från moderns cirkulation och reglerar överföring av dessa till fostrets cirkulation.

### Metabolism

Efter infusionen hydrolyseras triglyceriderna till glycerol och fettsyror. Båda används för energiproduktion, syntes av biologiskt aktiva molekyler, glukoneogenes och resyntes av lipider.

### Eliminering

Både triglyceriderna i sojaolja och de medellångkedjiga triglyceriderna metaboliseras fullständigt till CO<sub>2</sub> och H<sub>2</sub>O. Triglycerider med omega-3-fettsyror oxideras antingen fullständigt till CO<sub>2</sub> och vatten eller tas upp i cellmembran och metaboliseras därefter till eikosanoider och cytokiner. Upp till 30–70 % av de infunderade lipiderna oxideras inom 24 timmar, medan elimineringshastigheten i hög grad beror på patientens näringstillstånd, hormonbalans, samtidig infusion av glukoslösning etc. Praktiskt taget ingen utsöndring sker via njurarna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska studier som inkluderade studier avseende säkerhetsfarmakologi, reproduktionstoxicitet och

utvecklingstoxicitet med en lipidemulsion innehållande dubbla mängden omega-3-syratriglycerider och motsvarande mindre mängd av långkedjiga omega-6-syratriglycerider jämfört med slutprodukten visade inga andra effekter än dem som kunde väntas efter administrering av höga doser av lipider. En reproduktionstoxicitetsstudie på kanin gav inga belägg för embryotoxicitet eller teratogenicitet vid dosen 2 g lipid/kg kroppsvikt/dygn under 12 dagar.

Fytoöstrogener såsom  $\beta$ -sitosterol återfinns i olika vegetabiliska oljor, speciellt i sojaolja. När  $\beta$ -sitosterol administrerades subkutant och i vagina hos råttor och kaniner observerades en minskning av fertiliteten. Efter administrering av rent  $\beta$ -sitosterol sågs en minskning av testikelvikten och spermiekoncentration hos hanråttor och en minskad dräktighetsfrekvens hos honkaniner. Enligt nuvarande kunskaper saknar de hos djur observerade effekterna dock sannolikt klinisk betydelse.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Äggfosfolipider för injektion  
Glycerol  
Natriumoleat  
all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

*Öppnad förpackning*  
2 år

*Öppnad förpackning*  
Lipoplus ska användas omedelbart efter öppnandet av förpackningen.

Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska lösningen (i flaskor och administreringsset) skyddas från ljusexponering fram till dess att administreringen är avslutad (se avsnitten 4.2, 4.4 och 6.6).

*Efter blandning av kompatibla tillsatser*

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart efter blandning av tillsatser. Om den inte används omedelbart efter blandning av tillsatser är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.  
Får ej frysas. Kassera förpackningen, om den av misstag fryses.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Glasflaska (typ II glas) med halogenbutylgummipropp.

Förpackningsstorlekar:  
100 ml, tillhandahålls i förpackningar med 10 x 100 ml

250 ml, tillhandahålls i förpackningar med 1 x 250 ml och 10 x 250 ml  
500 ml, tillhandahålls i förpackningar med 1 x 500 ml och 10 x 500 ml  
1000 ml, tillhandahålls i förpackningar med 1 x 1000 ml och 6 x 1000 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Om filter används vid infusionen ska det vara ett filter genom vilket lipider kan passera.

Kompatibilitet måste kontrolleras innan fettemulsionen och andra lösningar administreras samtidigt via en trevägskran eller ett bypass-set. Detta gäller särskilt vid samtidig administrering av bärarlösningar till vilka läkemedel har tillsatts. Speciell försiktighet bör iakttagas vid samtidig infusion med lösningar som innehåller divalenta katjoner (såsom kalcium eller magnesium).

Skaka försiktigt före användning.

Emulsionen ska uppnå rumstemperatur av sig själv före infusion, d.v.s. produkten ska inte placeras i en uppvärmningsanordning (såsom ugn eller mikrovågsugn).

Endast för engångsbruk. Förpackning och oanvända rester ska kasseras efter användning. Återanslut inte delvis använda förpackningar.

Använd endast om förpackningen är oskadd och om emulsionen är homogen och mjölkaktigt vit. Undersök emulsionen visuellt med avseende på fassparation (oljedroppar, oljelager) och missfärgning före administrering.

Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska produkten skyddas från ljusexponering fram till dess att administreringen är avslutad. Om Lipoplus exponeras för omgivande ljus, särskilt efter tillsats av spårelement och/eller vitaminer, bildas det peroxider och andra nedbrytningsprodukter, som kan minskas om produkten skyddas mot ljusexponering (se avsnitten 4.2, 4.4 och 6.3).

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
Melsungen, Tyskland

Postadress:  
34209 Melsungen  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

19646

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20.4.2005  
Datum för den senaste förnyelsen: 18.5.2009

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

6.3.2024