

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Numeta G13E infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä lääkevalmiste on pakattu kolmiosastoiseen pussiin. Yksi pussi sisältää steriiliä pyrogeenitonta glukoosiliuosta, elektrolyyttejä sisältävää pediatria aminohappoliuosta ja lipidiemulsiota seuraavat määrät:

Pussin koko	Glukoosiliuos, 50 g/100 ml	Elektrolyyttejä sisältävä aminohappoliuos, 5,9 g/100 ml	Lipidie mulsio, 12,5 g/100 ml
300 ml	80 ml	160 ml	60 ml

Jos potilaalle ei haluta antaa lipidejä, pussista voidaan avata vain elektrolyyttejä sisältävän aminohappoliuososaston ja glukoosiliuososaston välinen sauma ja jättää aminohappoliuos- ja lipidiemulsio-osaston välinen sauma ehjäksi. Pussin sisältö voidaan siis infusoida lipidien kanssa tai ilman niitä. Seuraava taulukko sisältää lääkevalmisteen koostumuksen, kun pussista on sekoitettu kahden osaston sisältö (aminohappo- ja glukoosiliuos, kaksi osastoa sekoitettu, 240 ml liuosta) tai kolmen osaston sisältö (aminohappo- ja glukoosiliuos sekä lipidiemulsio, kolme osastoa sekoitettu, 300 ml emulsiota).

Koostumus		
Vaikuttava aine	Kaksi osastoa sekoitettu (240 ml)	Kolme osastoa sekoitettu (300 ml)
Aminohappoliuososasto		
Alaniini	0,75 g	0,75 g
Arginiini	0,78 g	0,78 g
Asparagiinihappo	0,56 g	0,56 g
Kysteini	0,18 g	0,18 g
Glutamiinihappo	0,93 g	0,93 g
Glysiini	0,37 g	0,37 g
Histiidiini	0,35 g	0,35 g
Isoleusiini	0,62 g	0,62 g
Leusiini	0,93 g	0,93 g
Lysiini monohydraatti (lysiiniä)	1,15 g (1,03 g)	1,15 g (1,03 g)
Metioniini	0,22 g	0,22 g
Ornitiinihydrokloridi (ornitiiniä)	0,30 g (0,23 g)	0,30 g (0,23 g)
Fenyylialaniini	0,39 g	0,39 g
Proliini	0,28 g	0,28 g
Seriini	0,37 g	0,37 g
Tauriini	0,06 g	0,06 g
Treoniini	0,35 g	0,35 g
Tryptofaani	0,19 g	0,19 g
Tyrosiini	0,07 g	0,07 g
Valiini	0,71 g	0,71 g
Kaliumasettaatti	0,61 g	0,61 g

Koostumus		
Vaikuttava aine	Kaksi osastoa sekoitettu (240 ml)	Kolme osastoa sekoitettu (300 ml)
Kalsiumklorididihydraatti	0,55 g	0,55 g
Magnesiumasetaattitetrahydraatti	0,10 g	0,10 g
Natriumglyserofosfaatti, hydratoitu	0,98 g	0,98 g
Glukoosiliuososasto		
Glukoosimonohydraatti (vedettömänä glukoosina)	44,00 g (40,00 g)	44,00 g (40,00 g)
Lipidie mulsio-osasto		
Puhdistettu oliiviöljy (n. 80 %) + puhdistettu soijaöljy (n. 20 %)	-	7,5 g

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.
Sekoitetun liuoksen/emulsion koostumus:

Koostumus				
	Kaksi osastoa sekoitettu		Kolme osastoa sekoitettu	
	240	100	300	100
Tilavuusyksikköä kohden (ml)				
Tyyppi (g)	1,4	0,59	1,4	0,47
Aminohapot (g)	9,4	3,9	9,4	3,1
Glukoosi (g)	40,0	16,7	40,0	13,3
Lipidit (g)	0	0	7,5	2,5
<u>Energia</u>				
Kokonaiskalorit (kcal)	198	82	273	91
Proteiinittomat kalorit (kcal)	160	67	235	78
Glukoosikalorit (kcal)	160	67	160	53
Lipidikalorit ^a (kcal)	0	0	75	25
Proteiinittomien kalorien kalori-typpisuhde (kcal/g tyyppi)	113	113	165	165
Lipidikaloreiden osuus proteiinittomista kaloreista (%)	Ei oleellinen	Ei oleellinen	32	32
Lipidikaloreiden osuus kokonaiskaloreista (%)	Ei oleellinen	Ei oleellinen	28	28
<u>Elektrolyytit</u>				
Natrium (mmol)	6,4	2,7	6,6	2,2
Kalium (mmol)	6,2	2,6	6,2	2,1
Magnesium (mmol)	0,47	0,20	0,47	0,16
Kalsium (mmol)	3,8	1,6	3,8	1,3
Fosfaatti ^b (mmol)	3,2	1,3	3,8	1,3
Asetaatti (mmol)	7,2	3,0	7,2	2,4
Malaatti (mmol)	3,2	1,3	3,2	1,1
Kloridi (mmol)	9,3	3,9	9,3	3,1
pH (n.)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolaarisuus n. (mOsm/l)	1400	1400	1150	1150

^a Sisältää kananmunan fosfolipidien (injektioestettä varten) kalorit.

^b Sisältää lipidiemulsion sisältämän kananmunan fosfolipidien (injektioestettä varten) fosfaatin.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, emulsio.

Ulkonäkö ennen sekoitusta:

- Aminohappo- ja glukoosiliuokset ovat kirkkaita, värittömiä tai hieman kellertäviä.
- Lipidiemulsio on homogeeninen ja maitomainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Numeta G13E on tarkoitettu parenteraaliseen ravinnon antoon ennenaikaisille vastasyntyneille, kun ravinnon anto oraalisesti tai enteraalisesti on mahdotonta, riittämätöntä tai vasta-aiheista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos valitaan potilaan energiankulutuksen, painon, iän ja kliinisen tilan mukaan. Annos riippuu myös potilaan kyvystä metaboloida Numeta G13E-valmisteen aineita sekä oraalisesti tai enteraalisesti annetusta lisäenergiasta tai lisäproteiinista. Elektrolyyttien ja makroravintoaineiden kokonaismäärä määräytyy sekoitettujen osastojen lukumäärän mukaan (ks. kohta 2).

Päivittäistä enimmäisannosta ei saa ylittää. Monikammion pussin valmiin koostumuksen vuoksi voi olla mahdollista, että potilaan kaikkia ravitsemustarpeita ei voida tyydyttää. Voi olla kliinisiä tilanteita, joissa potilaille pitää antaa eri määriä ravitsemusta kuin mitä valmiin pussin koostumuksessa on.

Suurin suositeltu infuusionopeus tunnissa ja saantitilavuus vuorokaudessa riippuvat koostumuksesta. Suurin vuorokausiannos määräytyy näistä ensimmäiseksi saavutettavan raja-arvon mukaan. Suurin suositeltu infuusionopeus tunnissa ja saantitilavuus vuorokaudessa:

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

^a Rajoittava parametri ESPEN-ESPGHAN-ohjeiden mukaan.

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

Antotapa

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

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

1,2 mikronin suodattimen käyttöä suositellaan Numeta G13E -valmisteen annostelussa.

Korkean osmolaarisuutensa takia laimentamaton Numeta G13E-valmiste voidaan antaa vain keskuslaskimoon. Jos Numeta G13E-valmistetta kuitenkin laimennetaan riittävästi injektioneisteisiin käytettävällä vedellä, sen osmolaarisuus laskee ja se voidaan antaa ääreislaskimoon. Alla olevalla kaavalla esitetään, miten laimennus vaikuttaa pussien sisällön osmolaarisuuteen:

$$\text{Lopullinen osmolaarisuus} = \frac{\text{Pussin tilavuus} * \text{Alkuosmolaarisuus}}{\text{Lisätty vesi} + \text{Pussin tilavuus}}$$

Alla olevassa taulukossa on esimerkkejä pussien osmolaarisuudesta injektioneisteisiin käytettävän veden lisäämisen jälkeen, kun pussista on sekoitettu kahden tai kolmen osaston sisältö:

	Aminohappo- ja glukoosiliuos (kaksi osastoa sekoitettu)	Aminohappo- ja glukoosiliuos sekä lipidie mulsio (kolme osastoa sekoitettu)
Pussin alkutilavuus (ml)	240	300
Pussin alkuosmolaarisuus (mOsm/l, n.)	1400	1150
Lisätyn veden tilavuus (ml)	240	300
Lopullinen tilavuus lisäysten jälkeen (ml)	480	600
Osmolaarisuus lisäysten jälkeen (mOsm/l, n.)	700	575

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

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

Parenteraalisen ravinnon antoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaan kliininen tila sitä edellyttää. Valmiste sisältää elektrolyyttejä, ja siihen voidaan lisätä kaupallisia elektrolyytti-valmisteita lääkärin harkinnan ja potilaan kliinisten tarpeiden mukaan (ks. kohta 6.6).

Valmisteeseen voidaan lisätä vitamiineja ja hivenaineita lääkärin harkinnan ja potilaan kliinisten tarpeiden mukaan (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Laskimonsisäisen Numeta G13E-infuusionesteen annolla (pussista, josta on sekoitettu kahden osaston sisältö) on seuraavia yleisiä vasta-aiheita:

- yliherkkyys kananmuna-, soja- ja maapähkinäproteiineille, vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille tai pussin ainesosille

- synnynnäinen epänormaali aminohappoaineenvaihdunta
- natriumin, kaliumin, magnesiumin, kalsiumin ja/tai fosforin epänormaalin suuri pitoisuus plasmassa
- samanaikainen keftriaksonihoito, vaikka käytettäisiin erillisiä infuusioletkuja. Katso kohdat 4.4, 4.5 ja 6.2.
- vaikea hyperglykemia.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusio on lopetettava välittömästi, jos potilaalla esiintyy allergisten reaktioiden oireita (kuten kuumetta, hikoilua, vilunväreitä, päänsärkyä, ihottumaa tai hengenahdistusta).

Numeta G13E sisältää glukoosia, joka on peräisin maissitärkkelyksestä. Tämän vuoksi Numeta G13E-valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka ovat allergisia maissille tai maissituotteille.

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

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

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

Infusionesteen tarkistamisen lisäksi infuusiovälineistö ja katetri on tarkistettava säännöllisesti saostumien varalta.

Mikäli hengitysvaikeuksia esiintyy, infuusio pitää lopettaa ja tehdä lääketieteellinen arvio.

Pussiin ei saa lisätä muita aineita, ennen kuin niiden yhteensopivuus on varmistettu, koska saostuminen tai lipidiemulsion tasapainon häiriintyminen voi johtaa verisuonitukokseen (ks. kohdat 6.2 ja 6.6).

Laskimonsisäisten katetrien käyttö parenteraalisten valmisteiden antoon tai katetrien puutteellinen hoito voi aiheuttaa infektion ja sepsiksen. Sairauden tai lääkkeiden immunosuppressiiviset vaikutukset voivat edistää infektion ja sepsiksen syntyä. Infektiot voidaan havaita varhaisessa vaiheessa kuumeen ja vilunväreiden, leukosytoosin, verivälineiden teknisten ongelmien ja hyperglykemian oireiden huolellisella tarkkailulla ja laboratoriotesteillä. Parenteraalista ravintoa tarvitsevat potilaat altistuvat usein infektioiden komplikaatioille aliravitsemuksesta ja/tai perussairaudesta johtuen. Sepsisten komplikaatioiden esiintymistä voidaan vähentää korostamalla aseptisen tekniikan merkitystä katettrin asetuksessa ja hoidossa sekä ravintovalmisteiden valmistelussa.

Rasvakuormitusoireyhtymää on raportoitu muiden parenteraalisten ravintovalmisteiden käytön yhteydessä. Heikentynyt tai rajoittunut kyky metabolisoida Numeta G13E-valmisteen sisältämiä lipidejä voi aiheuttaa rasvakuormitusoireyhtymän.

Ravinnon anto vaikeasti aliravituille potilaille voi johtaa refeeding-oireyhtymään, jossa kaliumia, fosforia ja magnesiumia siirtyy solun sisään potilaan siirtyessä anaboliseen tilaan. Seurauksena voivat olla myös tiamiinin puutos ja nesteen kertyminen elimistöön. Parenteraalinen ravinnon anto tulee

aloittaa varovasti ja hitaasti, ja nesteiden, elektrolyyttien, hivenaineiden ja vitamiinien määrää on tarkkailtava huolellisesti.

Numeta G13E on annettava ainoastaan keskuslaskimon kautta, paitsi jos asianmukainen laimennus on suoritettu (katso kohta 4.2). Jos valmisteeseen lisätään muita aineita, seoksen lopullinen osmolaarisuus on laskettava, ennen kuin valmiste annetaan ääreislaskimoon. Näin estetään laskimon ärsytys ja kudusvaurio ekstravasaatiotapauksissa. Numeta G13E-valmisteen anto ääreislaskimoon on aiheuttanut ekstravasaatiota, joka on johtanut pehmytkudosvaurioon ja ihokuolioon.

Pusseja ei saa kytkeä sarjaan, koska ensimmäiseen pussiin mahdollisesti jäänyt ilma voi aiheuttaa ilmaemboliavaaran.

Lipidejä, vitamiineja, lisäelektrolyyttejä ja hivenaineita on annettava tarvittaessa.

VAROTOIMET

Älä lisää muita lääkkeitä tai muita aineita mihinkään pussin kolmesta osastosta tai sekoitettuun liuokseen/emulsioon, ennen kuin olet varmistanut niiden yhteensopivuuden ja sekoitetun valmisteen stabiiliuden (erityisesti lipidiemulsion stabiiliuden) (ks. kohdat 6.2 ja 6.6).

Laskimonsisäisen parenteraalisen ravinneliuoksen altistaminen valolle voi, erityisesti hivenaineiden ja/tai vitamiinien mukaan sekoittamisen jälkeen, vaikuttaa haitallisesti vastasyntyneiden hoitotulokseen peroksidien ja muiden hajoamistuotteiden muodostumisen takia. Kun Numeta G13E-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).

Tarkkaile säännöllisesti potilaan neste- ja elektrolyyttitasapainoa, kuten magnesiumtasoa, seerumin osmolaarisuutta, seerumin triglyseridejä, happo-emästasapainoa, verensokeria, maksan ja munuaisten toimintaa, verenkuvaa, myös trombosyyttien määrää ja hyytymisarvoja, koko hoidon ajan. Epästabiileissa tiloissa (esimerkiksi vaikea posttraumaattinen tila, epätasapainossa oleva diabetes mellitus, akuutti verenkiertosokki, akuutti sydäninfarkti, vaikea metabolinen asidoosi, vaikea sepsis ja hyperosmolaarinen kooma) Numeta G13E-valmisteen antoa on tarkkailtava ja annostusta on säädettävä potilaan kliinisten tarpeiden mukaan.

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

Sydän ja verisuonet

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

Munuaiset

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

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

Maksa/maha-suolikanava

Käytä valmistetta varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kolestaasi tai joiden maksan entsyymipitoisuus on kohonnut. Maksan toimintakokeiden tuloksia on tarkkailtava huolellisesti.

Umpirauhaset ja aineenvaihdunta

Potilaalla voi esiintyä aineenvaihdintahäiriöitä, jos ravintoaineiden saantia ei säädetä potilaan tarpeiden mukaan tai jos ruokavalion jonkin osan metaboliakapasiteettia ei arvioida tarkasti. Jos potilaalle annetaan liian vähän tai liikaa ravintoaineita tai jos annettavan valmisteen koostumus ei sovellu nimenomaisen potilaan tarpeisiin, aineenvaihdunnassa voi esiintyä häiriöitä.

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

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

Hematologia

Käytä valmistetta varoen potilaille, joilla on vaikeita veren hyytymishäiriöitä. Verenkuva ja hyytymisarvoja on tarkkailtava huolellisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Numeta G13E-valmisteella ei ole tehty farmakodynaamisia yhteisvaikutustutkimuksia.

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

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

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

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

Emulsion sisältämät lipidit voivat vääristää tiettyjen laboratoriotestien tuloksia (kuten bilirubiini, laktaattidehydrogenaasi, happisaturaatio, veren hemoglobiini), jos verikoe otetaan ennen lipidien eliminoitumista. Lipidit ovat yleensä eliminoituneet, kun potilaalle ei ole annettu lipidejä 5–6 tuntiin.

Ks. myös kohta 6.2.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei oleellinen, sillä tuote on tarkoitettu käytettäväksi vain keskosille.

Imetys

Ei oleellinen, sillä tuote on tarkoitettu käytettäväksi vain keskosille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

4.8.1 Kliinisessä tutkimuksessa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Numeta-valmisteen turvallisuutta ja antoa arvioitiin yhdessä vaiheen III tutkimuksessa. Tutkimuksessa oli mukana sataviisikymmentäyhdeksän (159) lapsipotilasta, jotka saivat Numeta-valmistetta.

Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen saadut tiedot viittaavat Numeta-valmisteen käyttöön liittyvän seuraavia haittavaikutuksia:

Kliinisessä tutkimuksessa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset		
Elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Suositteltu MedDRA-termi	Yleisyys^b
AINEENVAIHDUNTA JA RAVITSEMUS	Hypofosfatemia ^a	Yleinen
	Hyperglykemia ^a	Yleinen
	Hypokalsemia ^a	Yleinen
	Hypertriglyseridemia ^a	Yleinen
	Hyperlipidemia ^a	Melko harvinainen
	Hyponatremia ^a	Yleinen
MAKSA JA SAPPI	Kolestaasi	Melko harvinainen
IHO JA IHONALAINEN KUDOS	Ihokuolio ^c	Tuntematon
	Pehmytkudosvaurio ^c	Tuntematon
YLEISOIREET JA ANTOPAIKASSA TODETTAVAT HAITAT	Ekstravasaatio ^c	Tuntematon

^a Verinäytteet otettiin infuusion aikana (ei paaston aikana).

^b Yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

^c Näitä haittavaikutuksia on raportoitu vain Numeta G13E ja G16E-valmisteille, kun valmisteita on annettu ääreislaskimoon riittämättömällä laimenuksella (ks. kohta 4.4)

4.8.2 Muut haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu muihin parenteraalisiin ravitsemusliuoksiin liittyen:

- Rasvakuormitusoireyhtymä: saattaa johtua virheellisestä lääkkeen annosta (esim. yliannostuksesta ja/tai suositeltua suuremmasta infuusionopeudesta, ks. kohta 4.9), mutta tämän oireyhtymän merkkejä ja oireita voi esiintyä myös silloin, kun valmiste annetaan ohjeiden mukaan. Heikentynyt tai rajoittunut kyky metaboloida Numeta G13E-valmisteen sisältämiä lipidejä yhdessä pitkittyneen plasmapuhdistuman kanssa voi aiheuttaa rasvakuormitukseksi kutsutun oireyhtymän (fat overload syndrome). Oireyhtymässä potilaan tila heikkenee äkillisesti, ja sen oireita ovat hyperlipidemia, kuume, rasvan kertyminen maksaan (hepatomegalia), heikentynyt maksan toiminta, anemia, leukopenia, trombositopenia, hyytymishäiriöt ja keskushermosto-oireet (esim. kooma). Oireyhtymä häviää tavallisesti, kun lipidiemulsioinfuusio lopetetaan.
- Keuhkoverenkierron saostumat (keuhkoverenkierron veritulppa ja hengitysvaikeudet) (ks. kohta 4.4.)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

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

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

Heikentynyt tai rajoittunut kyky metaboloida lipidejä saattaa aiheuttaa rasvakuormitukseksi kutsutun oireyhtymän (fat overload syndrome), jonka seuraukset tavallisesti häviävät, kun lipidiemulsioinfuusio lopetetaan (ks. myös kohta 4.8).

Yliannostustapauksissa ei ole erityistä vasta-ainetta. Ensihoidossa on tuettava yleisesti elintoimintoja, etenkin hengitystä ja verenkiertoa. Joissakin vaikeissa tapauksissa tarvitaan hemodialyysia, hemofiltraatiota tai hemodiafiltraatiota.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parenteraaliset ravintovalmisteet / yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: B05BA10

Numeta G13E-valmisteen sisältämä typpi (20 L-sarjan aminohappoa, joista 8 välttämätöntä aminohappoa) ja energia (glukoosi ja triglyseridit) ylläpitävät typpi/ energiatasapainoa. Typpi ja energia ovat välttämättömiä elimistön kaikkien solujen normaalille toiminnalle, ja niillä on tärkeä merkitys proteiinisynteesissä, kasvussa, haavan paranemisessa, immuunijärjestelmän ja lihasten toiminnassa sekä monissa muissa solun toiminnoissa.

Lääkevalmiste sisältää myös elektrolyyttejä.

Aminohappojakauma:

- välttämättömät aminohapot / aminohapot yhteensä: 47,5 %
- haaraketjuiset aminohapot / aminohapot yhteensä: 24,0 %

Numeta G13E-valmisteen sisältämä lipidiemulsio on puhdistetun oliiviöljyn ja puhdistetun soijaöljyn seos (suhde noin 80/20), jonka suhteellinen rasvahappojakauma on seuraava:

- 15 % tyydyttyneitä rasvahappoja (SFA)
- 65 % kertatyydyttymättömiä rasvahappoja (MUFA)
- 20 % monitydyttymättömiä rasvahappoja (PUFA)

Fosfolipidi-triglyseridisuhde on 0,06. Välttämättömien rasvahappojen (EFA) kohtalaisen osuuden ansiosta ne pystytään hyödyntämään paremmin. Tämä vahvistaa rasvahappojohdannaisien oikeaa statusta ja korjaa rasvahappovajausta.

Oliiviöljyssä on huomattava määrä alfatokoferolia, joka yhdessä kohtuullisen PUFA-saannin kanssa auttaa lisäämään E-vitamiinin määrää ja vähentämään lipidiperoksidaatiota.

Hiihihydraattilähde on glukoosi. Glukoosi on elimistön tärkein energianlähde.

5.2 Farmakokineetiikka

Infuusionesteen, emulsion, aineet (aminohapot, elektrolyytit, glukoosi, lipidit) jakaantuvat, hajoavat ja poistuvat elimistöstä samalla tavoin kuin ne tekisivät erikseen annettuina. Koska valmiste annetaan laskimoon, sen hyötyosuus on 100 %, ja aineet jakaantuvat elimistön kaikkiin soluihin ja metaboloituvat kaikissa soluissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kolmiosastaisen pussin sisältämällä ainesosilla tehdyt prekliiniset tutkimukset eivät ole viitanneet muihin riskeihin, jo valmisteyhteenvedon muissa kohdissa mainittujen lisäksi.

Numeta G13E-valmisteella (kaksi tai kolme osastoa sekoitettu) ei ole tehty eläinkokeita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Apuaineet:	Aminohappo-osasto	Glukoosiosasto	Lipidiosasto
L-omenahappo ^a	X	-	-
Kloorivetyhappo ^a	-	X	-
Fosfolipidit (muna) injektionestettä varten	-	-	X
Glyseroli	-	-	X
Natriumoleaatti	-	-	X
Natriumhydroksidi ^a	-	-	X
Injektionesteisiin käytettävä vesi	X	X	X

^a pH:n säätöön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mikäli yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, ks. kohta 6.6.

Kuten mitä tahansa parenteraalista ravintovalmistetta annettaessa, kalsiumin ja fosfaatin suhde on huomioitava. Jos valmisteeseen lisätään liikaa kalsiumia ja fosfaattia, etenkin mineraalisuoloina, valmisteeseen voi saostua kalsiumfosfaattia.

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

Saostumisriskin vuoksi Numeta G13E-valmistetta ei saa antaa saman infuusiolinjan kautta ampisilliinin, fosfenytoinin tai furosemidin kanssa.

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

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

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

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

Kestoaika sekoituksen jälkeen

Valmisteen käyttämistä suositellaan välittömästi, kun kahden tai kolmen osaston väliset saumat on avattu. Käyttövalmiiksi sekoitetun valmisteen on kuitenkin osoitettu säilyvän enintään 7 päivän ajan 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen enintään 48 tuntia 30 °C:n lämpötilassa.

Kestoaika lisäysten (elektrolyytit, hivenaineet, vitamiinit, vesi) jälkeen:

Tiettyjen aineiden lisäämisen jälkeen Numeta G13E-valmisteen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti stabiilina enintään 7 päivän ajan 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen enintään 48 tuntia 30 °C:n lämpötilassa. Lisätietoja näistä lisäyksistä on kohdassa 6.6.

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

Ks. myös kohta 4.2 ja kohta 6.6.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Säilytettävä päällyspussissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kolmiosastoisessa pussissa, joka ei sisällä PVC:tä, on seuraavat osat:

- monikerroksinen muovipussi
- täyttöpotti lipidiemulsio-osastossa; se suljetaan täyttämisen jälkeen, jotta osastoon ei voi lisätä aineita
- kaksi porttia aminohappoliuos- ja glukoosiliuososastoissa
 - injektioportti, joka sulkee glukoosiliuososaston
 - annosteluportti, joka sulkee aminohappoliuososaston.

Kaikki osat ovat lateksittomia.

Jotta ilmaa ei pääse valmisteeseen, pussi on pakattu happitiiviiseen päällyspussiin, jossa on happea imevä tyyny ja happi-indikaattori.

Pakkauskoot:

300 ml:n pussi: 10 pussia laatikossa.

1 pussi, jossa 300 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kerta-antoon.

Älä käytä vaurioituneita pusseja.

Varmista, että pussi ja avautuvat saumat ovat ehjät.

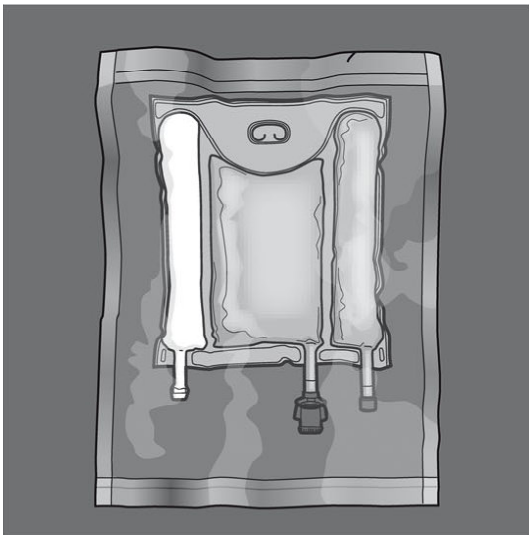
Käytä valmistetta vain, jos aminohappo- ja glukoosiliuokset ovat kirkkaita, värittömiä tai hieman kellertäviä eikä niissä ole näkyviä hiukkasia ja jos lipidiemulsio on homogeeninen ja maitomainen.

1,2 mikronin suodattimen käyttöä suositellaan Numeta G13E -valmisteen annostelussa.

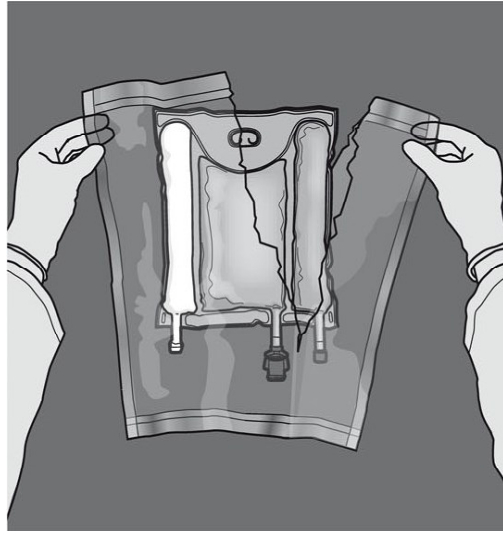
Ennen kuin avaat päällyspussin, tarkista happi-indikaattorin väri.

- Vertaa väriä OK-symbolin vieressä näkyvään ja indikaattorin etiketin tulostetulla alueella olevaan vertailuväriin.
- Älä käytä valmistetta, jos happi-indikaattorin väri ei ole sama kuin OK-symbolin vieressä näkyvä vertailuväri.

Kuvassa 1 ja 2 kuvataan kuinka suojaava päällyspussi poistetaan. Hävitä päällyspussi, happi-indikaattori ja happea imevä tyyny.



Kuva 1



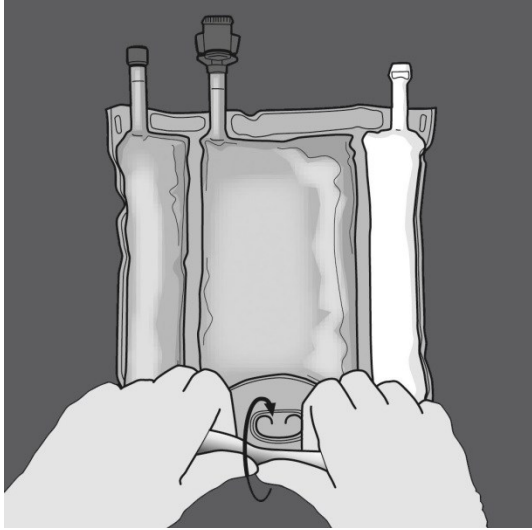
Kuva 2

Sekoitetun emulsion valmisteleminen:

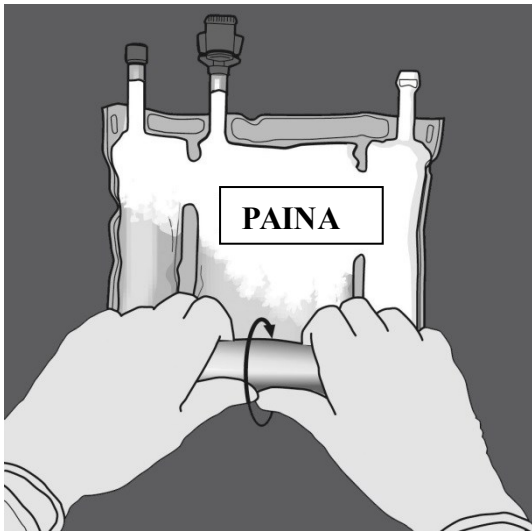
- Varmista, että valmiste on huoneenlämpöinen, ennen kuin avaat osastojen väliset saumat.
- Aseta pussi vaakasuoralle ja puhtaalle alustalle.

Kolmen osaston sisällön sekoittaminen (kolmen liuoksen sekoittaminen kaksi saumaa avaamalla)

Vaihe 1: Ala rullata pussia D-ripustinpästä.



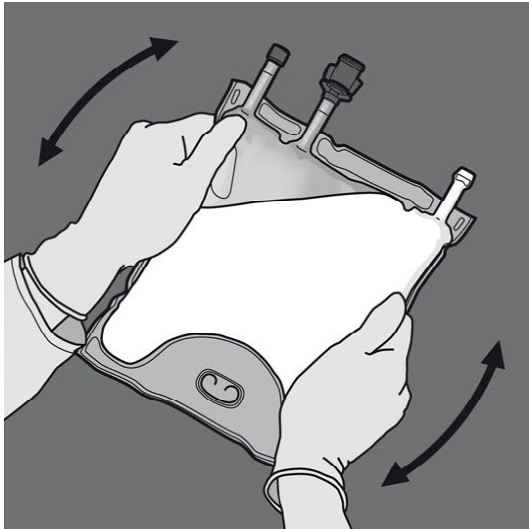
Vaihe 2: Avaa sauma painamalla.



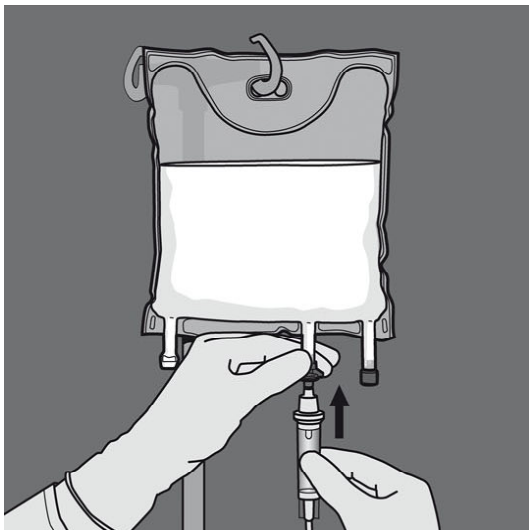
Vaihe 3: Muuta sitten suuntaa rullaamalla pussia kohti D-ripustinta
Jatka rullaamista kunnes sauma on täysin auki.
Etene samaan suuntaan toisen sauman avaamiseksi.



Vaihe 4: Sekoita pussin sisältö huolellisesti kääntämällä pussi ylösalaisin vähintään kolme kertaa. Sekoitettu liuos on maitomainen emulsio.

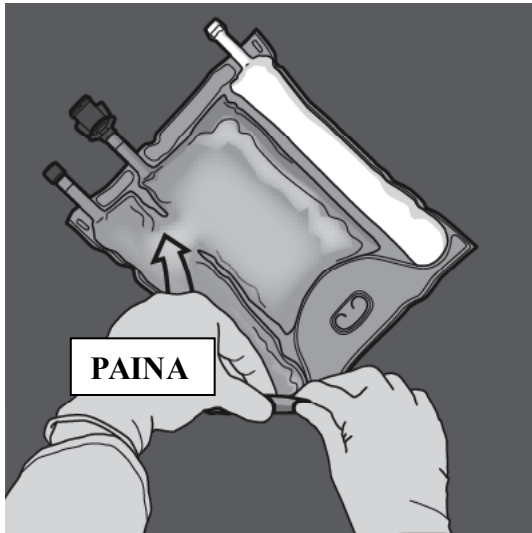


Vaihe 5: Irrota suojaus annosteluportista ja kiinnitä siihen infuusioletkusto.

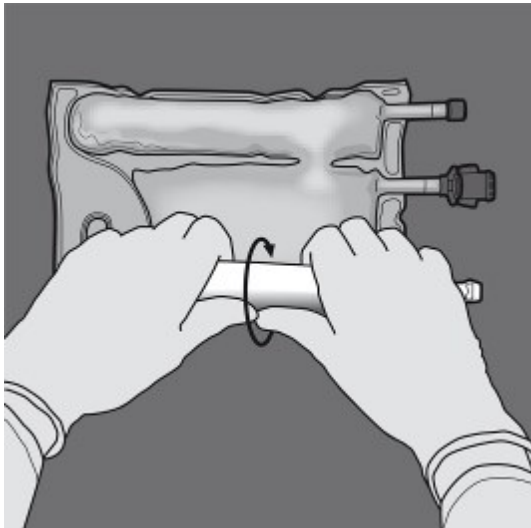


Kahden osaston sisällön sekoittaminen (kahden liuoksen sekoittaminen avaamalla aminohappo- ja glukoosikammioiden välinen sauma)

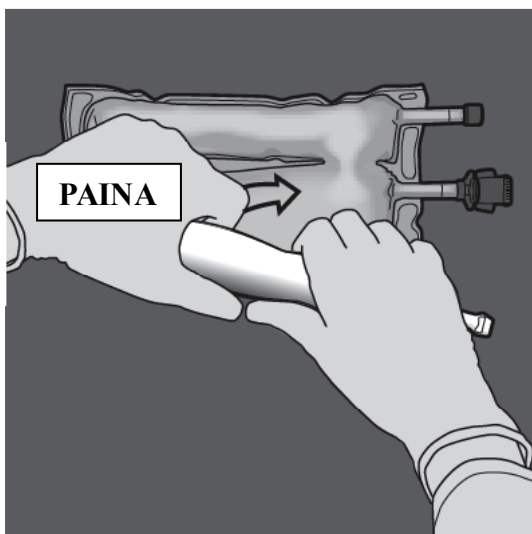
Vaihe 1: Jos haluat sekoittaa vain aminohappo- ja glukoosiliuokset, ala rullata pussia D-ripustinpäästä aminohappo- ja glukoosiliuososaston välisen sauman nurkasta ja avaa osastojen välinen sauma painamalla.



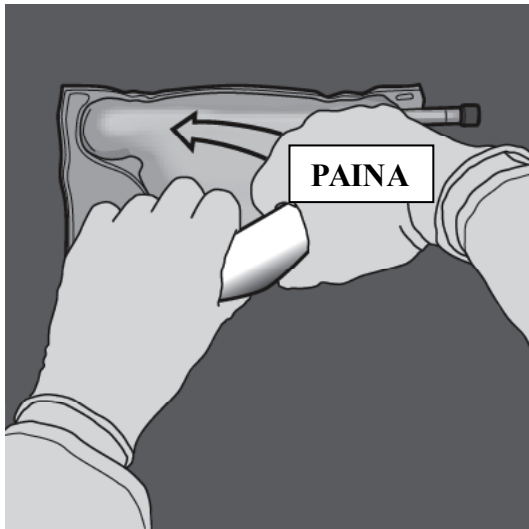
Vaihe 2: Aseta pussi niin, että lipidiemulsio-osasto on lähimpänä itseäsi. Rullaa pussia ja suojaa samalla lipidiemulsio-osastoa kämmenillä.



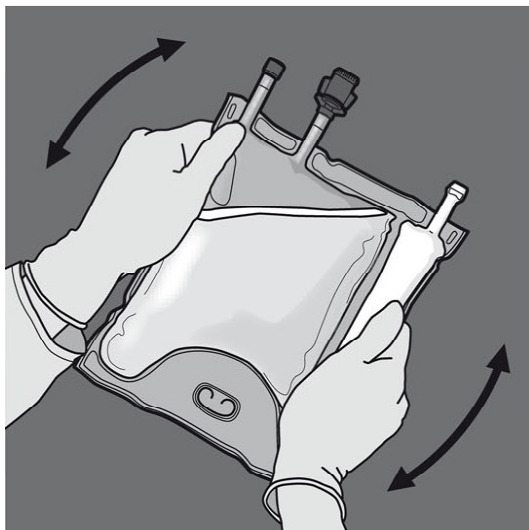
Vaihe 3: Rullaa ja paina pussia toisella kädellä porttien suuntaan.



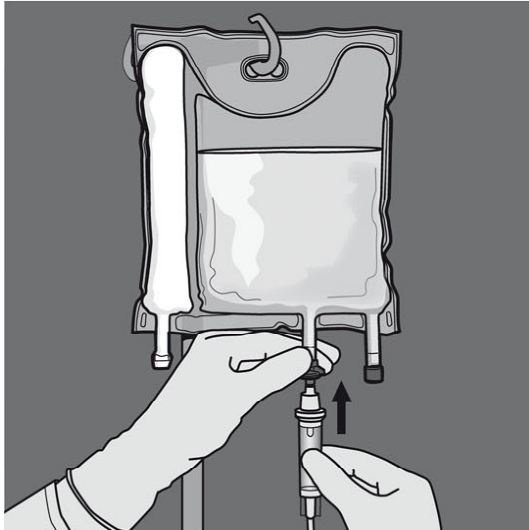
Vaihe 4: Vaihda sitten suuntaa ja rullaa pussia D-ripustimen suuntaan toisella kädellä painamalla, kunnes aminohappo- ja glukoosiliuosastojen välinen sauma on kokonaan auki.



Vaihe 5: Sekoita pussin sisältö huolellisesti kääntämällä pussi ylösalaisin vähintään kolme kertaa. Sekoitettu liuos on kirkasta, väritöntä tai hieman kellertävää.



Vaihe 6: Irrota suojus annosteluportista ja kiinnitä siihen infuusioletkusto.



Lisäykset

Kun valmistetta käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, se on suojattava valolta, kunnes sen antaminen on saatettu loppuun. Numeta G13E-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).

Yhteensopivien aineiden lisäykset voidaan tehdä injektioportin kautta käyttökuntoon saatettuun seokseen (kun osastojen väliset saumat on avattu ja kahden tai kolmen pussin sisältö on sekoitettu).

Vitamiineja voidaan lisätä myös glukoosia sisältävään osastoon ennen sekoittamista (ennen saumojen avaamista ja liuoksen ja emulsion sekoittamista).

Mahdolliset kaupallisten hivenainevalmisteiden (eli HA1- ja HA4-valmisteiden), vitamiinivalmisteiden (eli V1- ja V2-kuiva-aineiden) ja elektrolyyttien lisäykset tietyissä määrissä on esitetty alla olevissa taulukossa 1–4.

1. Yhteensopivuus HA4-, V1- ja V2-valmisteiden kanssa

Taulukko 1: Yhteensopivuus, kun kolmen osaston sisältö on sekoitettu laimennettuna tai ilman laimennusta veden kanssa

Per 300 ml (aminohapot, glukoosi ja lipidit (kolme osastoa sekoitettu))						
Lisäykset	Laimentamaton seos			Laimennettu seos		
	Valmis-teessa	Enimmäis-lisäys	Sisältää enintään	Valmis-teessa	Enimmäis-lisäys	Sisältää enintään
Natrium (mmol)	6,6	5,0	11,6	6,6	5,0	11,6
Kalium (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	4,2	10,4
Magnesium (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,83	1,3
Kalsium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	3,5	7,3
Fosfaatti* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	2,5	6,3
Hivenaineet ja vitamiinit	-	15 ml HA4-valmistetta + 1,5 injektio-pulloa V1-valmistetta + 25 ml V2-valmistetta	15 ml HA4-valmistetta + 1,5 injektio-pulloa V1-valmistetta + 25 ml V2-valmistetta	-	15 ml HA4-valmistetta + 1,5 injektio-pulloa V1-valmistetta + 25 ml V2-valmistetta	15 ml HA4-valmistetta + 1,5 injektio-pulloa V1-valmistetta + 25 ml V2-valmistetta
Injektionesteisiin käytetty vesi	-	-	-	-	300 ml	300 ml

* Orgaaninen fosfaatti

Taulukko 2: Yhteensopivuus, kun kahden osaston sisältö on sekoitettu laimennettuna tai ilman laimennusta veden kanssa

Per 240 ml (aminohapot ja glukoosi (kaksi osastoa sekoitettu))						
Lisäykset	Laimentamaton seos			Laimennettu seos		
	Valmis-teessa	Enimmäis-lisäys	Sisältää enintään	Valmis-teessa	Enimmäis-lisäys	Sisältää enintään
Natrium (mmol)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Kalium (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47
Kalsium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8
Fosfaatti* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Hivenaineet ja vitamiinit	-	2,5 ml HA4-valmistetta + ¼ injktiopulloa V1-valmistetta	2,5 ml HA4-valmistetta + ¼ injktiopulloa V1-valmistetta	-	2,5 ml HA4-valmistetta + ¼ injktiopulloa V1-valmistetta	2,5 ml HA4-valmistetta + ¼ injktiopulloa V1-valmistetta
Injektionesteisiin käytetty vesi	-	-	-	-	240 ml	240 ml

* Orgaaninen fosfaatti

2. Yhteensopivuus HA1-, V1- ja V2-valmisteiden kanssa

Taulukko 3: Yhteensopivuus, kun kolmen osaston sisältö on sekoitettu laimennettuna tai ilman laimennusta veden kanssa

Per 300 ml (aminohapot, glukoosi ja lipidit (kolme osastoa sekoitettu))						
Lisäykset	Laimentamaton seos			Laimennettu seos		
	Valmis-teessa	Enimmäis-lisäys	Sisältää enintään	Valmis-teessa	Enimmäis-lisäys	Sisältää enintään
Natrium (mmol)	6,6	5,0	11,6	6,6	0,0	6,6
Kalium (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	0,0	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,0	0,47
Kalsium (mmol)	3,8	1,9	7,3	3,8	0,0	3,8
Fosfaatti* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	0,0	3,8
Hivenaineet ja vitamiinit	-	2,5 ml HA1-valmistetta + ¼ injktiopulloa V1-valmistetta + 2,5 ml V2-valmistetta	2,5 ml HA1-valmistetta + ¼ injktiopulloa V1-valmistetta + 2,5 ml V2-valmistetta	-	2,5 ml HA1-valmistetta + ¼ injktiopulloa V1-valmistetta + 2,5 ml V2-valmistetta	2,5 ml HA1-valmistetta + ¼ injktiopulloa V1-valmistetta + 2,5 ml V2-valmistetta
Injektionesteisiin käytetty vesi	-	-	-	-	300 ml	300 ml

* Orgaaninen fosfaatti

Taulukko 4: Yhteensopivuus, kun kahden osaston sisältö on sekoitettu laimennettuna tai ilman laimennusta veden kanssa

Per 240 ml (aminohapot ja glukoosi (kaksi osastoa sekoitettu))						
Lisäykset	Laimentamaton seos			Laimennettu seos		
	Valmis-teessa	Enimmäis-lisäys	Sisältää enintään	Valmis-teessa	Enimmäis-lisäys	Sisältää enintään
Natrium (mmol)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Kalium (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47

Kalsium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8
Fosfaatti* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Hivenaineet ja vitamiinit	-	2,5 ml HA1-valmistetta + ¼ injektiopulloa V1-valmistetta	2,5 ml HA1-valmistetta + ¼ injektiopulloa V1-valmistetta	-	2,5 ml HA1-valmistetta + ¼ injektiopulloa V1-valmistetta	2,5 ml HA1-valmistetta + ¼ injektiopulloa V1-valmistetta
Injektioneesteisiin käytetty vesi	-	-	-	-	240 ml	240 ml

* Orgaaninen fosfaatti

Vitamiini- ja hivenainevalmisteiden koostumus on esitetty alla olevissa taulukoissa 5 ja 6.

Taulukko 5: Käytettyjen kaupallisten hivenainevalmisteiden koostumus:

Injektiopullon koostumus	HA1-valmiste (10 ml)	HA4-valmiste (10 ml)
Sinkki	38,2 mikromol tai 2,5 mg	15,3 mikromol tai 1 mg
Seleeni	0,253 mikromol tai 0,02 mg	0,253 mikromol tai 0,02 mg
Kupari	3,15 mikromol tai 0,2 mg	3,15 mikromol tai 0,2 mg
Jodi	0,0788 mikromol tai 0,01 mg	0,079 mikromol tai 0,01 mg
Fluori	30 mikromol tai 0,57 mg	-
Mangaani	0,182 mikromol tai 0,01 mg	0,091 mikromol tai 0,005 mg

Taulukko 6: Käytettyjen kaupallisen vitamiinivalmisteen koostumus:

Injektiopullon koostumus	V1-valmiste	V2-valmiste
B ₁ -vitamiini	2,5 mg	-
B ₂ -vitamiini	3,6 mg	-
Nikotiiniamidi	40 mg	-
B ₆ -vitamiini	4,0 mg	-
Pantoteenihappo	15,0 mg	-
Biotiini	60 mikrog	-
Foolihappo	400 mikrog	-
B ₁₂ -vitamiini	5,0 mikrog	-
C-vitamiini	100 mg	-
A-vitamiini	-	2300 KY
D-vitamiini	-	400 KY
E-vitamiini	-	7 KY
K-vitamiini	-	200 mikrog

Lisää aineet seuraavasti:

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

Infuusion valmistelu:

- Huolehdi aseptisistä olosuhteista.
- Ripusta pussi.
- Irrota annosteluportin muovisuojus.
- Työnnä infuusioletkuston piikkiliitin tiiviisti annosteluporttiin.

Infuusion antaminen:

- Aloita valmisteen antaminen potilaalle vasta, kun kahden tai kolmen osaston väliset saumat on avattu ja kahden tai kolmen osaston sisältö on sekoittunut.
Varmista, että käyttövalmiissa infuusiioemulsiossa (pussissa, josta on sekoitettu kolmen osaston sisältö) ei näy merkkejä faasien erottumisesta tai että käyttövalmiissa infuusioliuoksessa (pussissa, josta on sekoitettu kahden osaston sisältö) ei näy hiukkasia.
- Valmisteen käyttämistä suositellaan välittömästi, kun osastojen väliset saumat on avattu.
Valmistetta ei saa säilyttää myöhempää infuusiota varten.
- Osittain käytettyä pussia ei saa käyttää uudelleen.
- Pusseja ei saa kytkeä sarjaan, koska ensimmäiseen pussiin mahdollisesti jäänyt ilma voi aiheuttaa ilmaemboliavaaran.
- Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33327

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.5.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Numeta G13E, infusionsvätska, emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Detta läkemedel tillhandahålls i en påse med tre kamrar. Varje påse innehåller en steril, icke-pyrogen kombination av en glukoslösning, en pediatrik aminosyralösning med elektrolyter samt en lipidemulsion enligt beskrivningen nedan.

Påsens storlek	50 g/100 ml glukoslösning	5,9 g/100 ml aminosyralösning med elektrolyter	12,5 g/100 ml lipide mulsion
300 ml	80 ml	160 ml	60 ml

Om lipidadministrering inte är önskvärd ger påsens utformning möjlighet att endast aktivera förslutningen mellan aminosyra-/elektrolyt- och glukoskamrarna och låta förslutningen mellan aminosyra- och lipidsektionerna vara intakt. Innehållet i påsen kan därefter infunderas med eller utan lipider. Läkemedlets sammansättning efter blandning av två (aminosyror och glukos, 2-kammarpåse, 240 ml lösning) eller tre (aminosyror, glukos och lipid, 3-kammarpåse, 300 ml emulsion) kamrar framgår av följande tabell.

Sammansättning		
Aktiva ämnen	Aktiverad tvåkammarpåse (240 ml)	Aktiverad trekammarpåse (300 ml)
Aminosyrakammaren		
Alanin	0,75 g	0,75 g
Arginin	0,78 g	0,78 g
Asparaginsyra	0,56 g	0,56 g
Cystein	0,18 g	0,18 g
Glutaminsyra	0,93 g	0,93 g
Glycin	0,37 g	0,37 g
Histidin	0,35 g	0,35 g
Isoleucin	0,62 g	0,62 g
Leucin	0,93 g	0,93 g
Lysinmonohydrat (motsvarar lysin)	1,15 g (1,03 g)	1,15 g (1,03 g)
Metionin	0,22 g	0,22 g
Ornitinhydroklorid (motsvarar ornitin)	0,30 g (0,23 g)	0,30 g (0,23 g)
Fenylalanin	0,39 g	0,39 g
Prolin	0,28 g	0,28 g
Serin	0,37 g	0,37 g
Taurin	0,06 g	0,06 g
Treonin	0,35 g	0,35 g
Tryptofan	0,19 g	0,19 g
Tyrosin	0,07 g	0,07 g
Valin	0,71 g	0,71 g
Kaliumacetat	0,61 g	0,61 g
Kalciumkloridihydrat	0,55 g	0,55 g

Sammansättning		
Aktiva ämnen	Aktiverad tvåkammarpåse (240 ml)	Aktiverad trekammarpåse (300 ml)
Magnesiumacetattetrahydrat	0,10 g	0,10 g
Natriumglycerofosfat, hydratiserat	0,98 g	0,98 g
Glukoskammaren		
Glukosmonohydrat (motsvarar vattenfri glukos)	44,00 g (40,00 g)	44,00 g (40,00 g)
Lipidkammaren		
Raffinerad olivolja (ca. 80 %) + Raffinerad sojaolja (ca. 20 %)	-	7,5 g

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Den färdigberedda lösningen/emulsionen består av följande:

	Aktiverad tvåkammarpåse		Aktiverad trekammarpåse	
Per volymenhet (ml)	240	100	300	100
Kväve (g)	1,4	0,59	1,4	0,47
Aminosyror (g)	9,4	3,9	9,4	3,1
Glukos (g)	40,0	16,7	40,0	13,3
Lipider (g)	0	0	7,5	2,5
<u>Energi</u>				
Kalorier totalt (kcal)	198	82	273	91
Icke-proteinkalorier (kcal)	160	67	235	78
Glukoskalorier (kcal)	160	67	160	53
Lipidkalorier ^a (kcal)	0	0	75	25
Icke-protein kalorier/kväve (kcal/g kväve)	113	113	165	165
Lipidkalorier/icke-proteinkalorier (g/100 ml)	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	32	32
Lipidkalorier/kalorier totalt (g/100 ml)	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	28	28
<u>Elektrolyter</u>				
Natrium (mmol)	6,4	2,7	6,6	2,2
Kalium (mmol)	6,2	2,6	6,2	2,1
Magnesium (mmol)	0,47	0,20	0,47	0,16
Kalcium (mmol)	3,8	1,6	3,8	1,3
Fosfat ^b (mmol)	3,2	1,3	3,8	1,3
Acetat (mmol)	7,2	3,0	7,2	2,4
Malat (mmol)	3,2	1,3	3,2	1,1
Klorid (mmol)	9,3	3,9	9,3	3,1
pH (ca.)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolaritet, ca. (mOsm/l)	1400	1400	1150	1150

^a Inkluderar kalorier från äggfosfolipider för injektion.

^b Inkluderar fosfat som kommer från lipidemulsionens äggfosfolipidkomponent för injektion.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, emulsion.

Utseende före beredning:

- Aminosyra- och glukoslösningarna är klara, färglösa eller lätt guldfärgade
- Lipidemulsionen är en homogen vätska med mjölkliknande utseende

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Numeta G13E är indicerat för parenteral nutrition till för tidigt födda spädbarn när oral eller enteral nutrition är omöjlig, otillräcklig eller kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen beror på energiförbrukningen, på patientens vikt, ålder, kliniska status samt förmåga att metabolisera innehållsämnen i Numeta G13E, liksom på extra energi- eller proteintillskott som administreras oralt/enteralt. Total sammansättning av elektrolyter och makronäringsämnen beror på antalet aktiverade kamrar (se avsnitt 2).

Maximal daglig dos får inte överskridas. På grund av flerkammarpåsens fasta komposition kan patientens totala nutritionsbehov inte alltid tillgodoses. Vid vissa kliniska situationer kan patienten behöva doser av näringsämnen som inte täcks av den fasta kompositionen i påsen.

Högsta rekommenderade infusionshastighet per timme och volym per dag beror på sammansättningen. Den maximala dagliga dosen baseras på den av dessa gränser som nås först. Riktlinjerna för högsta rekommenderade infusionshastighet per timme och volym per dag är:

	Aktiverad tvåkammarpåse (240 ml)	Aktiverad tre kammarpåse (300 ml)
Maximal infusionshastighet i ml/kg/tim	5,1	6,4
Vilket motsvarar:		
Aminosyror i g/kg/tim	0,20 ^a	0,20 ^a
Glukos i g/kg/tim	0,85	0,85
Lipider i g/kg/tim	0	0,16

	Aktiverad tvåkammarpåse (240 ml)	Aktiverad trekammarpåse (300 ml)
Total mängd i ml/kg/dygn	102,3	127,9
Vilket motsvarar:		
Aminosyror i g/kg/dygn	4,0 ^a	4,0 ^a
Glukos i g/kg/dygn	17,1	17,1
Lipider i g/kg/dygn	0	3,2

^aBegränsande parameter enligt ESPEN/ESPGHAN-riktlinjerna

Numeta G13E kanske inte är lämpligt för vissa för tidigt födda barn om deras kliniska tillstånd kräver individanpassade näringslösningar för att möta de särskilda näringsbehov som har fastställts av läkaren.

Administreringssätt

Anvisningar om beredning och hantering av infusionsvätskan/emulsionen finns i avsnitt 6.6.

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

Användning av ett 1,2 micron filter rekommenderas vid administrering av Numeta G13E.

På grund av dess höga osmolaritet kan ospädd Numeta G13E endast administreras via en central ven. Dock kan tillräcklig spädning av Numeta G13E med vatten för injektionsvätskor minska osmolariteten och möjliggöra perifer infusion. Formeln nedan anger hur spädning påverkar osmolariteten i påsarna:

$$\text{Slutlig osmolaritet} = \frac{\text{Påsens volym} * \text{Initial osmolaritet}}{\text{Tillsatt vattenvolym} + \text{Påsens volym}}$$

Tabellen nedan visar exempel på osmolaritet för aktiverade 2SP- och aktiverade 3SP-blandningar efter tillsats av vatten för injektion:

	Aminosyror och glukos (aktiverad tvåkammarpåse)	Aminosyror, glukos och lipider (aktiverad trekammarpåse)
Initial volym i påsen (ml)	240	300
Initial osmolaritet (mOsm/l, ca.)	1400	1155
Tillsatt vattenmängd (ml)	240	300
Slutlig volym efter tillsatser (ml)	480	600
Osmolaritet efter tillsatser (mOsm/l, ca.)	700	575

Flödes hastigheten ökas gradvis under den första timmen. Vid avbrytande av behandling med Numeta G13E bör flödes hastigheten minskas gradvis under den sista timmen. Administrerings hastigheten ska anpassas med hänsyn till doseringen, den dagliga tillförda volymen och infusionens varaktighet, se avsnitt 4.9.

Hos för tidigt födda barn rekommenderas i allmänhet kontinuerlig parenteral administrering under 24 timmar. Samma påse får emellertid inte aktiveras, hänga uppe och infunderas längre än 24 timmar. Cyklisk infusion ska ges enligt patientens metaboliska tolerans. Behandling med parenteral nutrition kan fortsätta så länge som patientens kliniska tillstånd kräver det.

Denna produkt innehåller elektrolyter och kan kompletteras med kommersiella elektrolytberedningar enligt läkares bedömning och patientens kliniska behov, se avsnitt 6.6.

Vitaminer och spårämnen kan tillsättas enligt läkares bedömning och patientens kliniska behov, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

De allmänna kontraindikationerna för administrering av Numeta G13E som en aktiverad tvåkammarpåse för intravenös infusion är följande:

- Överkänslighet mot ägg, soja- eller jordnötsprotein eller mot någon av de aktiva substanserna eller något hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1 eller mot behållarens beståndsdelar
- Medfödd störning i aminosyrametabolismen
- Patologiskt förhöjda plasmakoncentrationer av natrium, kalium, magnesium, kalcium och/eller fosfor
- Samtidig behandling med ceftriaxon även om separata infusionsslangar används. Se avsnitten 4.4, 4.5 och 6.2.
- Allvarlig hyperglykemi

Tillsats av lipider (administrering av Numeta G13E som en aktiverad trekammarpåse för intravenös emulsion) är kontraindicerad i följande kliniska situationer:

- Allvarlig hyperlipidemi eller svåra störningar av lipidmetabolismen som karaktäriseras av hypertriglyceridemi

4.4 Varningar och försiktighet

Infusionen måste avbrytas omedelbart om några tecken eller symtom på allergisk reaktion (som feber, svettningar, frossa, huvudvärk, hudutslag eller dyspné) utvecklas.

Numeta G13E innehåller glukos framställd av majsstärkelse. Numeta G13E ska användas med försiktighet till patienter med känd allergi mot majs eller majsprodukter.

Fall av fatala reaktioner med kalciumceftriaxonutfällningar i lungor och njurar hos för tidigt födda barn har beskrivits.

Hos för tidigt födda barn är samtidig behandling med ceftriaxon kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pulmonära vaskulära utfällningar som kan orsaka lungembolism och andningssvårigheter har rapporterats hos patienter som får parenteral nutrition, i vissa fall med fatal utgång. Tillsats av kalcium och fosfat i större mängd ökar risken för att det bildas kalciumfosfatutfällningar (se avsnitt 6.2). Misstänkta utfällningar i blodet har också rapporterats.

Förutom att lösningen inspekteras ska även infusionsaggregatet och katetern kontrolleras avseende utfällningar med jämna mellanrum.

Om tecken på andningssvårigheter uppstår ska infusionen avbrytas och medicinsk utvärdering påbörjas.

Inga tillsatser får göras till påsen utan att först kontrollera kompatibiliteten, eftersom bildandet av utfällningar eller destabilisering av lipidemulsionen kan leda till vaskulär ocklusion, se avsnitt 6.2 och 6.6.

Infektion och sepsis kan uppstå på grund av användandet av intravenösa katetrar för administrering av parenterala formuleringar eller dåligt underhåll av katetrar. Immunosuppressiva effekter av sjukdom eller läkemedel kan främja infektion och sepsis. Noggrann övervakning av symtom och laboratorievärden för feber/frossa, leukocytos, tekniska komplikationer rörande aggregat och hyperglykemi kan bidra till tidig upptäckt av infektioner. Patienter som behöver parenteral nutrition är ofta predisponerade för infektiösa komplikationer på grund av undernäring och/eller underliggande sjukdomstillstånd. Förekomsten av septiska komplikationer kan minskas genom ökad noggrannhet med aseptisk teknik vid kateterplacering, underhåll samt aseptisk teknik vid beredningen av nutritionsberedningar.

Fettöverbelastningssyndrom har rapporterats för andra produkter för parenteral nutrition. Nedsatt eller begränsad förmåga att metabolisera lipiderna som finns i Numeta G13E kan leda till "fettöverbelastningssyndrom".

Nutritionsbehandling av svårt undernärda patienter kan leda till återuppfödningssyndrom som kännetecknas av förändringar i kalium-, fosfor- och magnesiumbalansen intracellulärt eftersom patienten blir anabol. Tiaminbrist och vätskeretention kan också utvecklas. Det rekommenderas att parenteral nutrition inleds försiktigt och sakta med noggrann övervakning av vätskor, elektrolyter, spårämnen och vitaminer.

Numeta G13E får endast administreras via en central ven, om inte lämplig spädning gjorts (se avsnitt 4.2). När tillsatser görs till beredningen måste blandningens slutliga osmolaritet beräknas före administrering genom en perifer ven för att undvika venirritation eller vävnadsskada för den händelse att extravasering av lösningen skulle ske. Administrering av Numeta G13E i en perifer ven har lett till extravasering med mjukdelsskada och hudnekros som följd.

Seriekoppla inte påsarna. Det finns risk för att luftemboli kan uppstå på grund av luftrester i den primära påsen.

Lipider, vitaminer, ytterligare elektrolyter och spårämnen ska administreras efter behov.

VARNING

Tillsätt inte andra läkemedel eller substanser till någon av påsarnas tre kamrar eller till den färdigberedda lösningen/emulsionen utan att först kontrollera deras kompatibilitet och stabiliteten hos den slutliga beredningen (särskilt lipidemulsionens stabilitet och bildandet av utfällningar) (se avsnitt 6.2 och 6.6).

Ljusexponering av lösningar för intravenös parenteral nutrition, särskilt efter tillsats av spårämnen 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 Numeta G13E skyddas från omgivande ljus fram till dess att administreringen är avslutad (se avsnitten 4.2, 6.3 och 6.6).

Övervaka regelbundet vatten- och elektrolytbalans, inklusive magnesium, serumosmolaritet, serumtriglycerider, syra-basbalans, blodglukos, lever- och njurfunktion samt blodvärden, inklusive blodplättar och koaguleringsparametrar under hela behandlingen.

Vid instabila förhållanden (till exempel efter svåra posttraumatiska tillstånd, obehandlad diabetes mellitus, akutfasen av cirkulatorisk chock, akut myokardiell infarkt, svår metabol acidosis, svår sepsis och hyperosmolär koma) ska tillförseln av Numeta G13E övervakas och justeras efter patientens kliniska behov.

Det finns begränsad information om administration av Numeta G13E till för tidigt födda barn som är födda tidigare än i vecka 28.

Hjärta/Kärl

Används med försiktighet hos patienter med lungödem eller hjärtsvikt. Vätskestatusen ska övervakas noga.

Njurar

Används med försiktighet hos patienter med njursvikt. Vätske- och elektrolytstatus, inklusive magnesium ska noga övervakas hos dessa patienter.

Allvarliga rubbningar i elektrolyt- och vätskebalans, svår vätskeöverbelastning och svåra ämnesomsättningsrubbningar ska korrigeras innan infusionen startas.

Lever/Magtarmkanalen

Används med försiktighet hos patienter med svår leverinsufficiens, inklusive kolestas eller förhöjda leverenzymvärden. Leverfunktionsparametrarna ska övervakas noga.

Hormoner/Ämnesomsättning

Metaboliska komplikationer kan inträffa om näringsintaget inte anpassas efter patientens behov eller om förmågan att metabolisera något nutritionsämne inte utvärderats tillräckligt. Oönskade metabola effekter kan uppstå till följd av administrering av inadekvat eller överdriven näringstillförsel eller olämplig sammansättning av en blandning för en viss patients behov.

Serumtriglyceridkoncentrationer och kroppens förmåga att metabolisera lipider måste kontrolleras regelbundet. Om en störning i lipidmetabolismen misstänks rekommenderas övervakning av serumtriglyceriderna efter kliniska behov.

I händelse av hyperglykemi måste infusionshastigheten av Numeta G13E justeras och/eller insulin administreras, se avsnitt 4.9.

Blod

Används med försiktighet hos patienter med allvarliga blodkoaguleringsstörningar. Blodvärdena och koagulationsparametrarna ska övervakas noga.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts med Numeta G13E.

Numeta G13E får inte administreras tillsammans med blod genom samma infusionsaggregat på grund av risken för pseudoagglutination.

Liksom för andra infusionslösningar som innehåller kalcium är samtidig behandling med ceftriaxon och Numeta G13E hos för tidigt födda barn kontraindicerad (se avsnitt 4.3, 4.4 och 6.2).

Oliv- och sojaolja har ett naturligt innehåll av vitamin K₁ som kan motverka den antikoagulerande effekten av kumarin (eller kumarinderivat, inklusive warfarin).

På grund av innehållet av kalium i Numeta G13E måste särskild försiktig vidtas för patienter som samtidigt behandlas med kaliumsparande diuretika (t ex amilorid, spironolakton, triamteren) eller ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister, eller de immunosuppressiva läkemedlen takrolimus och cyklosporin på grund av risken för hyperkalemi.

Lipiderna i denna emulsion kan störa resultaten från vissa laborietester (till exempel bilirubin, laktatdehydrogenas, syremättnad, blodhemoglobin) om blodprovet är taget innan lipiderna har eliminerats. Lipider elimineras i allmänhet efter 5 till 6 timmar om inga ytterligare lipider ges.

Se även avsnitt 6.2.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ej relevant eftersom läkemedlet avses för för tidigt födda barn.

Amning

Ej relevant eftersom läkemedlet avses för för tidigt födda barn.

Fertilitet

Läkemedlet innehåller glukos, en pediatrik aminosyralösning, elektrolyter och lipidemulsion. Effekter på fertilitet är osannolikt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

4.8.1 Biverkningar vid kliniska prövningar och erfarenheter efter att produkten kommit ut på marknaden

Säkerheten och administreringen av Numeta utvärderades i en fas III-studie. 159 pediatrika patienter ingick i studien och behandlades med Numeta.

Sammanlagda data vid kliniska prövningar och erfarenheterna efter att produkten kommit ut på marknaden antyder att följande biverkningar står i relation till Numeta:

Biverkningar vid klinisk prövning och enligt erfarenheter efter att produkten kommit ut på marknaden		
MedDRA organsystem	Biverkningar vid klinisk prövning	Frekvens^b
METABOLISM OCH NUTRITION	Hypofosfatemi ^a	Vanliga
	Hyperglykemi ^a	Vanliga
	Hyperkalcemi ^a	Vanliga
	Hypertriglyceridemi ^a	Vanliga
	Hyperlipidemi ^a	Mindre vanliga
	Hyponatremi ^a	Vanliga
LEVER OCH GALLVÄGAR	Kolestas	Mindre vanliga
HUD OCH SUBKUTAN VÄVNAD	Hudnekros ^c	Ingen känd frekvens
	Mjukdelsskada ^c	Ingen känd frekvens
ALLMÄNNA SYMTOM OCH/ELLER SYMTOM VID ADMINSTRERINGSSTÄLLET	Extravasering ^c	Ingen känd frekvens

^a Blodprover tas under infusionen (ej på fastande mage).

^b Frekvensen delas in i följande kategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

^c Dessa biverkningar har endast rapporterats för Numeta G13E och G16E som administrerats perifert och i otillräcklig spädning (se avsnitt 4.4).

4.8.2 Övriga biverkningar (i samma läkemedelsklass)

Följande biverkningar har rapporterats för andra blandningar för parenteral nutrition:

- Fettöverbelastningssyndrom: Kan orsakas av felaktig administrering (t ex överdos och/eller högre infusionshastighet än rekommenderat, se avsnitt 4.9). Tecken och symtom kan dock uppstå även om läkemedlet administreras enligt instruktionerna. Nedsatt eller begränsad förmåga att metabolisera lipiderna i Numeta G13E åtföljt av förlängd plasmaclearance kan leda till "fettöverbelastningssyndrom". Syndromet är förenat med en plötslig försämring av patientens kliniska tillstånd och karaktäriseras av symtom såsom hyperlipidemi, feber, fettinfiltration i levern (hepatomegali), försämrad leverfunktion, anemi, leukopeni, trombocytopeni, koagulationsrubbningar och manifestationer från centrala nervsystemet (t ex koma). Syndromet är oftast reversibelt när infusionen av lipidemulsionen avbryts.
- Pulmonära vaskulära utfällningar (lungembolism och akut respiratoriskt stressyndrom) (se avsnitt 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 nyttariskförhållande. 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

Vid felaktig administrering (överdos och/eller högre infusionshastighet än den rekommenderade) kan illamående, kräkningar, frossa, elektrolytrubbningar och tecken på hypervolemi och acidosis inträffa och kan leda till dödliga konsekvenser. I sådana fall måste infusionen avbrytas omedelbart. Ytterligare åtgärder kan vara indicerade om det är medicinskt lämpligt.

Hyperglykemi, glukosuri och hyperosmolärt syndrom kan utvecklas om glukosinfusionshastigheten överskrider clearance.

Nedsatt eller begränsad förmåga att metabolisera lipider kan leda till ett fettöverbelastningssyndrom, vars resultat oftast är reversibla efter att infusionen av lipidemulsionen har avbrutits, se avsnitt 4.8.

Det finns ingen särskild antidot vid överdos. Akutåtgärderna bör vara allmänna stödjande åtgärder med särskild uppmärksamhet på de respiratoriska och kardiovaskulära systemen. I vissa allvarliga fall kan hemodialys, hemofiltration eller hemodiafiltration bli nödvändigt.

Täta biokemiska kontroller är nödvändigt och särskilda avvikelser bör behandlas på lämpligt sätt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lösningar för parenteral nutrition, kombinationer

ATC-kod: B05BA10

Numeta G13E's innehåll av kväve (20 aminosyror i L-serien, inklusive 8 essentiella aminosyror) och energi (glukos och triglycerider) gör det möjligt att upprätthålla rätt kväve-/energilans. Kväve och

energi krävs för normal funktion hos alla celler i kroppen och är viktiga för proteinsyntes, tillväxt, sårhäkning, immunsystemets funktion, muskelfunktion och många andra cellulära aktiviteter.

Dessutom innehåller blandningen elektrolyter.

Aminosyraprofilen är följande:

- essentiella aminosyror/aminosyror totalt: 47,5%
- aminosyror med sidokedjor/aminosyror totalt: 24,0%

Lipidemulsionen i Numeta G13E är en blandning av raffinerad olivolja och raffinerad sojaolja (förhållande cirka 80/20) med följande relativa fördelning av fettsyror:

- 15 % mättade fettsyror (SFA)
- 65 % enkelomättade fettsyror (MUFA)
- 20 % fleromättade fettsyror (PUFA)

Kvoten fosfolipid/triglycerid är 0,06. Det måttliga innehållet av essentiella fettsyror (EFA) förbättrar statusen för de essentiella fettsyornas övre derivat och korrigerar bristen på EFA.

Olivolja innehåller signifikanta mängder alfa-tokoferol som i kombination med ett måttligt PUFA-intag bidrar till att förbättra E-vitaminstatusen och är betydelsefullt för att begränsa lipidperoxidationen.

Kolhydratkällan är glukos. Glukos är en av kroppens primära energikällor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Innehållsämnen i emulsionen för infusion (aminosyror, elektrolyter, glukos, lipider) distribueras, metaboliseras och elimineras på samma sätt som om de administrerats separat. Denna produkt ges intravenöst och är därmed 100 % biologiskt tillgänglig. Innehållsämnen distribueras till och metaboliseras av samtliga celler i kroppen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier gjorda på de ingående komponenterna i trekammarpåsen har inte visat några ytterligare risker utöver dem redan nämnda i andra avsnitt i produktresumén.

Djurstudier med Numeta G13E (två- eller trekammarpåse kombination) har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hjälpämnen:	Aminosyrakammaren	Glukoskammaren	Lipidkammaren
L-äppelsyra ^a	X	-	-
Saltsyra ^a	-	X	-
Äggfosfolipider för injektion	-	-	X
Glycerol	-	-	X
Natriumoleat	-	-	X
Natriumhydroxid ^a	-	-	X
Vatten för injektionsvätskor	X	X	X
^a för pH justering			

6.2 Inkompatibiliteter

Om blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, se avsnitt 6.6.

Liksom alla parenterala näringsblandningar måste kalcium- och fosfatkvoten beaktas. Tillsats av kalcium och fosfat i större mängd, speciellt i form av mineralsalter, kan leda till att kalciumfosfatutfällningar bildas.

Liksom för andra infusionslösningar som innehåller kalcium är samtidig behandling med ceftriaxon och Numeta G13E kontraindicerad hos för tidigt födda barn (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

På grund av risken för utfällning, får Numeta G13E inte administreras genom samma infusions slang med ampicillin, fosfentyoin eller furosemid.

Numeta G13E får inte administreras tillsammans med blod genom samma infusionsaggregat, se avsnitt 4.5.

Numeta G13E innehåller kalciumjoner som kan medföra risk för att utfällning i blod eller komponenter som antikoagulerats/konserverats med citrat.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

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

Hållbarhet efter beredning

Det rekommenderas att produkten används omedelbart efter att de icke-permanenta förslutningarna mellan de två eller tre kamrarna har öppnats. Den färdigberedda emulsionen har dock påvisats vara stabil i maximalt 7 dagar vid 2 °C till 8 °C, följt av maximalt 48 timmar vid högst 30 °C.

Hållbarhet efter tillsatser (elektrolyter, spårämnen, vitaminer, vatten):

För specifika tillsatsblandningar har fysisk stabilitet för Numeta G13E påvisats i 7 dagar mellan 2 °C och 8 °C följt av 48 timmar vid högst 30 °C. Information om dessa tillsatser specificeras i avsnitt 6.6.

Från mikrobiologisk synvinkel ska blandningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ligger ansvaret för lagringstid och lagringsförhållanden före användning på användaren. Lagringstiden bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte beredning/spädning/tillsats skett enligt kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Se även avsnitt 4.2 och avsnitt 6.6.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förvaras i ytterpåsen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Den helt PVC-fria trekammarpåsen består av följande komponenter:

- Ett hölje av flerskiktad plast.
- En slangförsedd port till kammaren med fettlösning. Porten har förslutits efter påfyllning för att förhindra tillsatser till denna kammare.

- Två slangförsedda portar; en till kammaren med aminosyralösning och en till kammaren med glukoslösning.
 - Porten till glukoskammaren är avsedd för tillsatser.
 - Administrering till patient sker via porten från aminosyrakammaren.

Alla komponenter är fria från naturligt latexgummi.

För att undvika kontakt med luft är påsen förpackad i en ytterpåse med en syrebarriär som innehåller en liten syreabsorberande påse och en syreindikator.

Förpackningsstorlekar:

300 ml påse: 10 påsar i varje kartong.

1 påse med 300 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Använd inte om påsen är skadad.

Kontrollera att påsen och de icke-permanenta förslutningarna är oskadade.

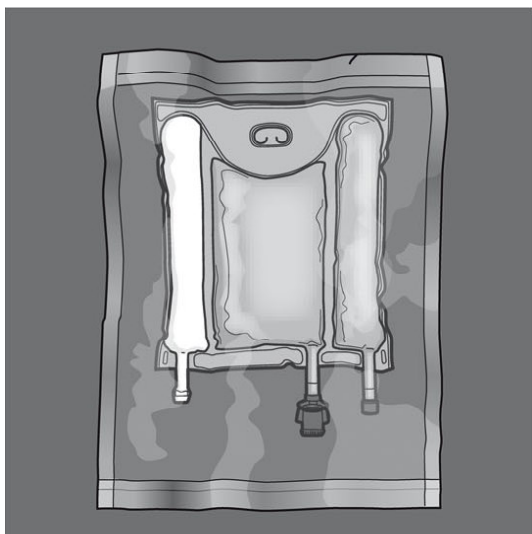
Använd endast om aminosyrakammaren och lösningen i glukoskammaren är klara, färglösa eller lätt guldfärgade, praktiskt taget fria från synliga partiklar och om lipidemulsionen är en homogen vätska med mjölkliknande utseende.

Användning av ett 1,2 micron filter rekommenderas vid administrering av Numeta G13E.

Innan du öppnar ytterpåsen, kontrollera färgen på syreindikatorn.

- Jämför den med referensfärgen som finns tryckt bredvid OK-symbolen på indikatorns etikett.
- Använd inte produkten om syreindikatorns färg inte överensstämmer med referensfärgen som finns tryckt bredvid OK-symbolen.

I figur 1 och 2 illustreras hur den skyddande ytterpåsen avlägsnas. Kasta ytterpåsen, syreindikatorn och syreabsorberaren.



Figur 1

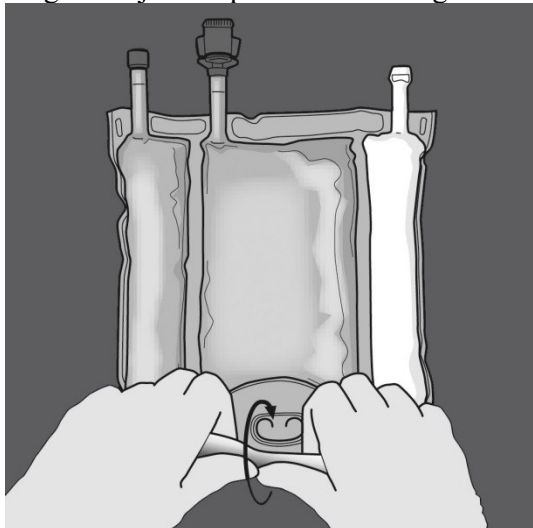
Figur 2

Beredning av den blandade emulsionen:

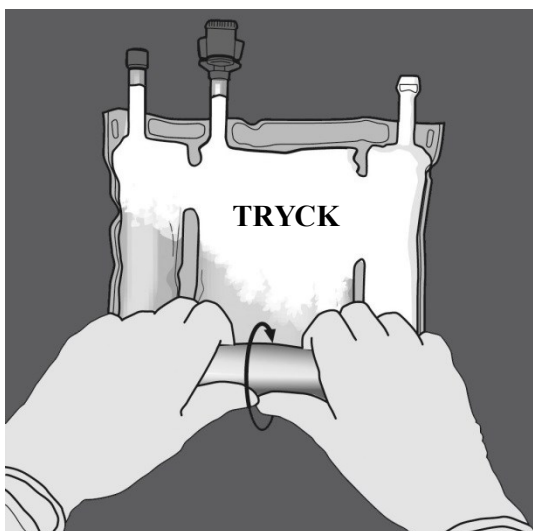
- Kontrollera att produkten är rumstempererad när de icke-permanenta förslutningarna bryts.
- Placera påsen på en plan ren yta.

Aktivering av trekammarpåse (brytning av de två icke-permanenta förslutningarna)

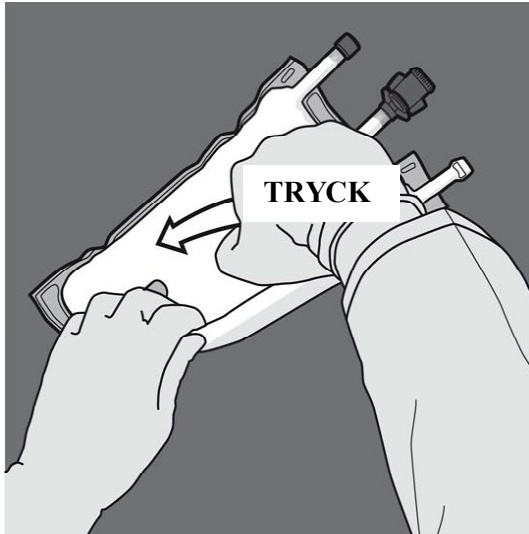
Steg 1: Börja rulla påsen från D-hängarsidan.



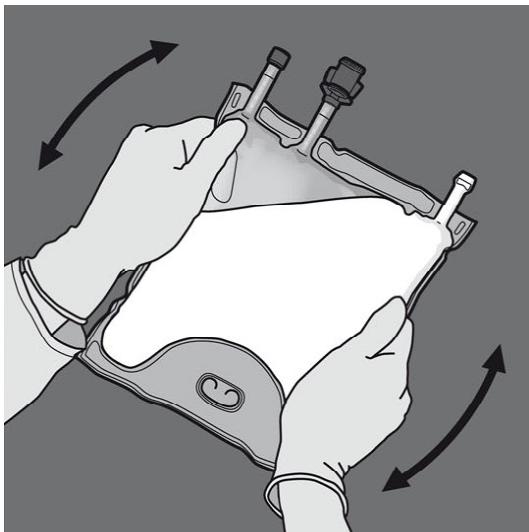
Steg 2: Tryck tills förslutningen öppnas.



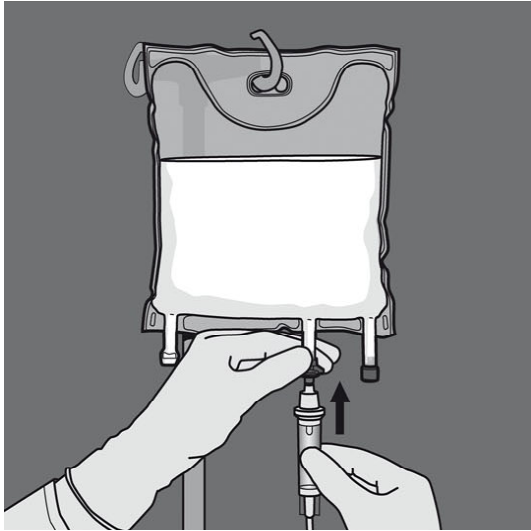
Steg 3: Byt sedan riktning genom att rulla påsen mot D-hängaren.
Fortsätt tills förslutningen är helt öppen.
Fortsätt på samma sätt för att öppna den andra förslutningen.



Steg 4: Vänd på påsen minst tre gånger för att blanda innehållet ordentligt.
Blandningens utseende efter beredning är en mjölkliknande emulsion.



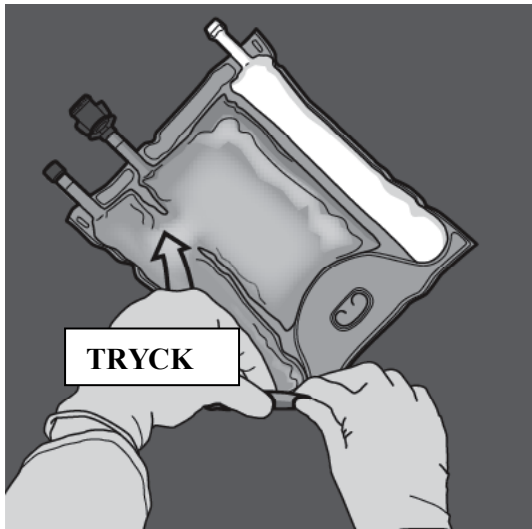
Steg 5: Avlägsna skyddslocket från administreringsporten och för in IV-infusionsaggregatet.



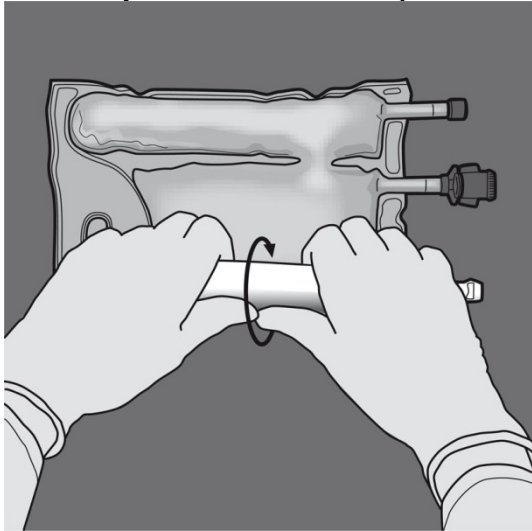
Aktivering av tvåkammarpåse (brytning av den icke-permanenta förslutningen mellan kamrarna med aminosyror och glukos).

Steg 1: För att endast öppna förslutningen mellan aminosyrakammaren och glukoskammaren börjar du rulla påsen från D-hängarhörnet på den förslutning som skiljer aminosyrakammaren och glukoskammaren från varandra.

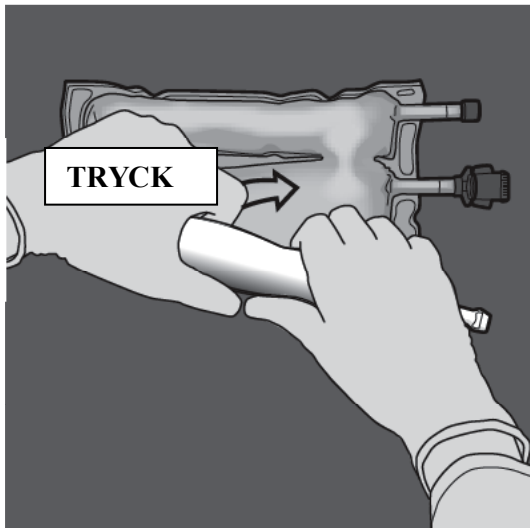
Tryck för att öppna förslutningen mellan glukoskammaren och aminosyrakammaren.



Steg 2: Vänd påsen så att du har kammaren med lipidemulsion närmast dig och rulla påsen, samtidigt som du skyddar kammaren med lipidemulsionen med händerna.

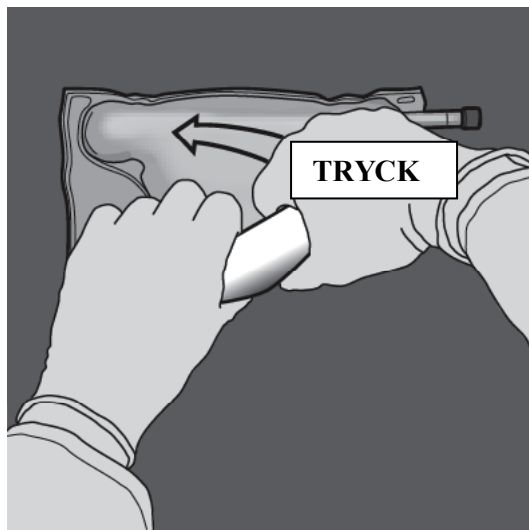


Steg 3: Tryck genom att rulla påsen med ena handen mot portarna.

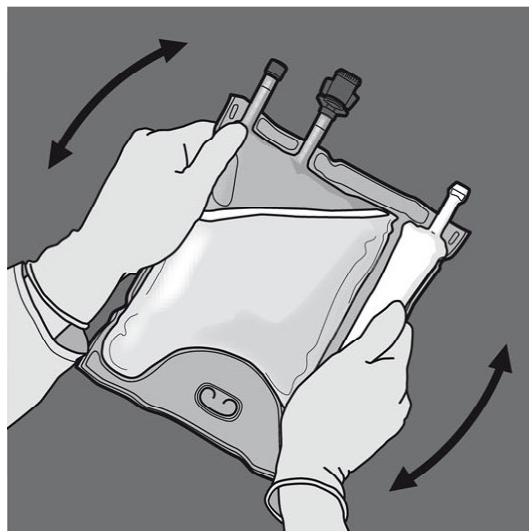


Steg 4: Ändra sedan riktning genom att rulla påsen mot D-hängaren och trycka på den med den andra handen.

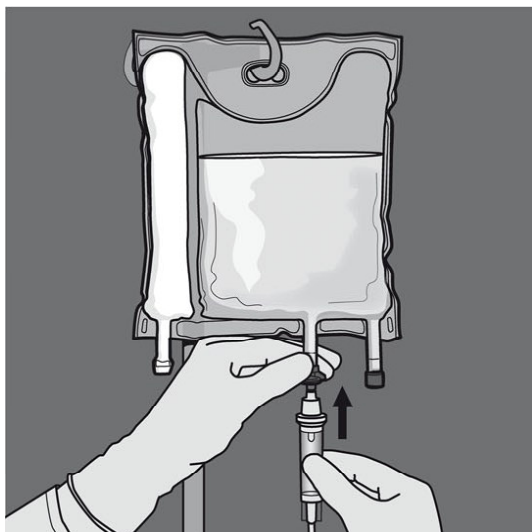
Fortsätt tills förslutningen mellan aminosyrakammaren och glukoskammaren har öppnats helt.



Steg 5: Vänd på påsen minst tre gånger för att blanda innehållet ordentligt. Efter beredning ska blandningen vara klar, färglös eller svagt gul.



Steg 6: Avlägsna skyddslocket från administreringsporten och för in IV - infusionsaggregatet.



Tillsatser

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 Numeta G13E 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).

Kompatibla tillsatser kan göras via injektionsport i den färdigberedda blandningen (efter att de icke-permanenta förslutningarna har öppnats och innehållet i de två eller tre kamrarna har blandats).

Vitaminer kan också tillsättas i glukoskammaren innan blandningen har beretts (innan de icke-permanenta förslutningarna har öppnats och innan lösningarna och emulsionen har blandats).

Kompatibilitetstabellen 1–4 nedan anger hurdana kommersiellt tillgängliga spårämneslösningar (identifierade som SÄ1 och SÄ4), vitaminer (vitaminlyofilisat, identifierade som V1 och V2) och elektrolyter kan tilläggas i nämnda kvantiteter.

1. Kompatibilitet med SÄ4, V1 och V2

Tabell 1: Kompatibilitet när tre kamrar är öppnad ("3 i 1") med eller utan spädning med vatten

Per 300 ml (3 i 1 tillägg med lipider)						
Tillsatser	Blandning utan utspädning			Blandning med utspädning		
	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd
Natrium (mmol)	6,6	5,0	11,6	6,6	5,0	11,6
Kalium (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	4,2	10,4
Magnesium (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,83	1,3
Kalcium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	3,5	7,3
Fosfat* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	2,5	6,3
Spårämnen och vitaminer	-	15 ml SÄ4 + 1,5 injektionsflaskor V1 + 25 ml V2	15 ml SÄ4 + 1,5 injektionsflaskor V1 + 25 ml V2	-	15 ml SÄ4 + 1,5 injektionsflaskor V1 + 25 ml V2	15 ml SÄ4 + 1,5 injektionsflaskor V1 + 25 ml V2
Vatten för injektionsvätskor	-	-	-	-	300 ml	300 ml

* Organiskt fosfat

Tabell 2: Kompatibilitet när två kamrar är öppnad ("2 i 1") med eller utan spädning med vatten

Per 240 ml (2 i 1 tillägg utan lipider)						
Tillsatser	Blandning utan utspädning			Blandning med utspädning		
	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd
Natrium (mmol)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Kalium (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47
Kalcium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8
Fosfat* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Spårämnen och vitaminer	-	2,5 ml SÄ4 + ¼ injektionsflaska V1	2,5 ml SÄ4 + ¼ injektionsflaska V1	-	2,5 ml SÄ4 + ¼ injektionsflaska V1	2,5 ml SÄ4 + ¼ injektionsflaska V1
Vatten för injektionsvätskor	-	-	-	-	240 ml	240 ml

* Organiskt fosfat

2. Kompatibilitet med SÄ1, V1 och V2

Tabell 3: Kompatibilitet när tre kamrar är öppnad ("3 i 1") med eller utan spädning med vatten

Per 300 ml (3 i 1 tillägg med lipider)						
Tillsatser	Blandning utan utspädning			Blandning med utspädning		
	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd
Natrium (mmol)	6,6	5,0	11,6	6,6	0,0	6,6
Kalium (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	0,0	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,0	0,47
Kalcium (mmol)	3,8	1,9	5,7	3,8	0,0	3,8
Fosfat* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	0,0	3,8
Spårämnen och vitaminer	-	2,5 ml SÄ1 + ¼ injektionsflaska V1 + 2,5 ml V2	2,5 ml SÄ1 + ¼ injektionsflaska V1 + 2,5 ml V2	-	2,5 ml SÄ1 + ¼ injektionsflaska V1 + 2,5 ml V2	2,5 ml SÄ1 + ¼ injektionsflaska V1 + 2,5 ml V2
Vatten för injektionsvätskor	-	-	-	-	300 ml	300 ml

* Organiskt fosfat

Tabell 4: Kompatibilitet när två kamrar är öppnad ("2 i 1") med eller utan spädning med vatten

Per 240 ml (2 i 1 tillägg utan lipider)						
Tillsatser	Blandning utan utspädning			Blandning med utspädning		
	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd
Natrium (mmol)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Kalium (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47
Kalcium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8
Fosfat* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Spårämnen och vitaminer	-	2,5 ml SÄ1 + ¼ injektionsflaska V1	2,5 ml SÄ1 + ¼ injektionsflaska V1	-	2,5 ml SÄ1 + ¼ injektionsflaska V1	2,5 ml SÄ1 + ¼ injektionsflaska V1

			flaska V1			
Vatten för injektionsvätskor	-	-	-	-	240 ml	240 ml

* Organiskt fosfat

Sammansättning av de kommersiella vitaminberedningar och spårämnesberedningar som används illustreras i tabellerna 5 och 6.

Tabell 5: Sammansättning av de kommersiella spårämnesberedningar (SÄ) som används

Sammansättning per flaska	SÄ1 (10 ml)	SÄ4 (10 ml)
Zink	38,2 mikromol eller 2,5 mg	15,3 mikromol eller 1 mg
Selen	0,253 mikromol eller 0,02 mg	0,253 mikromol eller 0,02 mg
Koppar	3,15 mikromol eller 0,2 mg	3,15 mikromol eller 0,2 mg
Jod	0,0788 mikromol eller 0,01 mg	0,079 mikromol eller 0,01 mg
Fluor	30 mikromol eller 0,57 mg	-
Mangan	0,182 mikromol eller 0,01 mg	0,091 mikromol eller 0,005 mg

Tabell 6: Sammansättning av de kommersiella vitaminberedningar (V1 och V2) som används

Sammansättning per flaska	V1	V2
Vitamin B1	2,5 mg	-
Vitamin B2	3,6 mg	-
Nikotinamid	40 mg	-
Vitamin B6	4,0 mg	-
Pantotensyra	15,0 mg	-
Biotin	60 mikrog	-
Folsyra	400 mikrog	-
Vitamin B12	5,0 mikrog	-
Vitamin C	100 mg	-
Vitamin A	-	2300 IE
Vitamin D	-	400 IE
Vitamin E	-	7 IE
Vitamin K	-	200 mikrog

Göra en tillsats:

- Aseptiska förhållanden måste iakttagas.
- Förbered påsens injektionsport.
- Punktera injektionsporten och injicera tillsatserna med en kanyl eller ett hjälpmedel för beredning innehållande en kanyl.
- Blanda innehållet i påsen och tillsatserna.

Förbereda infusionen:

- Aseptiska förhållanden måste iakttagas.
- Häng upp påsen.
- Avlägsna plastsyddet från administreringsporten.
- För in infusionsaggregatets spike ordentligt i administreringsporten.

Administrering av infusionen:

- Administrera produkten först efter att de icke-permanenta förslutningarna mellan de två eller tre kamrarna har öppnats och innehållet i de två eller tre kamrarna har blandats.
- Se till att den slutliga aktiverade trekammarpåse-emulsionen för infusion inte visar några tecken på fassetparation eller att den slutliga tvåkammarpåse-lösningen för infusion inte innehåller synliga partiklar.
- Det rekommenderas att innehållet används omedelbart efter att de icke-permanenta förslutningarna mellan de tre kamrarna har öppnats. Innehållet ska inte sparas för senare infusioner.
- Anslut inte delvis förbrukade påsar.
- Seriekoppla inte påsarna. Risk finns att luftemboli kan uppstå på grund av kvarvarande luft i den primära påsen.
- Ej använt läkemedel, avfall och allt använt engångsmaterial ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Oy
PB 119
00181 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33327

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.05.2016
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.09.2023