

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Numeta G19E infusjonsvæske, emulsjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette legemidlet leveres i en pose med tre kammer. Hver pose inneholder en steril, pyrogenfri kombinasjon av en glukoseoppløsning, en pediatrik aminosyreoppløsning med elektrolytter, og en lipidemulsjon, som beskrevet nedenfor.

Posestørrelse	Glukoseoppløsning 50 g/100 ml	Aminosyreoppløsning med elektrolytter 5,9 g/100 ml	Lipidemulsjon 12,5 g/100 ml
1000 ml	383 ml	392 ml	225 ml

Hvis lipidadministrasjon ikke er ønskelig, gjør utformingen av posen det mulig å bare åpne forseglingen mellom aminosyre/elektrolytt- og glukosekamrene, mens forseglingen mellom aminosyre- og lipidkamrene forblir intakt. Innholdet i posen kan følgelig administreres med eller uten lipider. Sammensetningen av legemidlet etter blanding av de to- (aminosyrer og glukose, tokammerpose, 775 ml oppløsning) eller tre (aminosyrer, glukose og lipid, trekammerpose, 1000 ml emulsjon) kamrene vises i tabellen nedenfor.

Sammensetning		
Virkestoffer	Aktivert tokammerpose (775 ml)	Aktivert trekammerpose (1000 ml)
Aminosyrekammer		
Alanin	1,83 g	1,83 g
Arginin	1,92 g	1,92 g
Aspartinsyre	1,37 g	1,37 g
Cystein	0,43 g	0,43 g
Glutaminsyre	2,29 g	2,29 g
Glysin	0,91 g	0,91 g
Histidin	0,87 g	0,87 g
Isoleucin	1,53 g	1,53 g
Leucin	2,29 g	2,29 g
Lysinmonohydrat (ekvivalent med lysin)	2,82 g (2,51 g)	2,82 g (2,51 g)
Metionin	0,55 g	0,55 g
Ornitinhydroklorid (ekvivalent med ornitin)	0,73 g (0,57 g)	0,73 g (0,57 g)
Fenylalanin	0,96 g	0,96 g
Prolin	0,69 g	0,69 g
Serin	0,91 g	0,91 g

Taurin	0,14 g	0,14 g
Treonin	0,85 g	0,85 g
Tryptofan	0,46 g	0,46 g
Tyrosin	0,18 g	0,18 g
Valin	1,74 g	1,74 g
Natriumklorid	1,79 g	1,79 g
Kaliumacetat	3,14 g	3,14 g
Kalsiumkloriddihydrat	0,56 g	0,56 g
Magnesiumacetattetrahydrat	0,55 g	0,55 g
Natriumglyserofosfat, hydret	2,21 g	2,21 g
Glukosekammer		
Glukosemonohydrat (ekvivalent med glukose, vannfri)	210,65 g (191,50 g)	210,65 g (191,50 g)
Lipidkammer		
Renset olivenolje (ca. 80 %) + renset soyaolje (ca. 20 %)	-	28,1 g

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

Den rekonstituerte oppløsningen/emulsjonen gir følgende:

Sammensetning				
	Aktivert tokammerpose		Aktivert trekammerpose	
Per volumenhet (ml)	775	100	1000	100
Nitrogen (g)	3,5	0,45	3,5	0,35
Aminosyrer (g)	23,0	3,0	23,0	2,3
Glukose (g)	192	24,7	192	19,2
Lipider (g)	0	0	28,1	2,8
<u>Energi</u>				
Totalt antall kalorier (kcal)	858	111	1139	114
Ikke-proteinkalorier (kcal)	766	99	1047	105
Glukosekalorier (kcal)	766	99	766	77
Lipidkalorier (kcal) ^a	0	0	281	28
Ikke-proteinkalorier/nitrogen (kcal/g nitrogen)	220	220	301	301
Lipidkalorier/ikke-proteinkalorier (%)	-	-	27	27
Lipidkalorier/totale kalorier (%)	-	-	25	25
<u>Elektrolytter</u>				
Natrium (mmol)	45,1	5,8	45,8	4,6
Kalium (mmol)	32,0	4,1	32,0	3,2
Magnesium (mmol)	2,6	0,33	2,6	0,26
Kalsium (mmol)	3,8	0,50	3,8	0,38

Fosfat (mmol) ^b	7,2	0,93	9,4	0,93
Acetat (mmol)	37,1	4,8	37,1	37,1
Malat (mmol)	8,8	1,1	8,8	0,88
Klorid (mmol)	42,6	5,5	42,6	4,3
pH (ca.)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolaritet ca. mosm/l	1835	1835	1460	1460

^a Inkluderer kalorier fra eggfosfolipider til injeksjon.

^b Inkluderer fosfat fra eggfosfolipider til injeksjon komponenten av lipid emulsjonen.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, emulsjon.

Utseende før rekonstituering:

- Oppløsningene i aminosyre- og glukosekamrene er klare, fargeløse eller svakt gule.
- Lipidemulsjonen er homogen og melkehvít.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Numeta G19E er indisert for parenteral ernæring til barn over 2 år og ungdom mellom 16 og 18 år når oral eller enteral ernæring ikke er mulig, utilstrekkelig eller kontraindisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen er avhengig av energiforbruk, pasientens vekt, alder, kliniske status og evnen til å metabolisere innholdsstoffene i Numeta G19E samt av tillegg av energi eller proteiner gitt oralt/enteralt. Total sammensetning av elektrolytter og makronæringsmidler avhenger av antall aktiverte kamre (se pkt. 2).

Maksimal daglig dose bør ikke overskrides. På grunn av den statiske sammensetningen av flerkammerpose, er det mulig at man ikke samtidig kan oppfylle alle behovene pasienter har for næringsstoffer. Kliniske situasjoner kan foreligge hvor pasienter krever mengder næringsstoffer som varierer fra sammensetningen av den statiske posen. Maksimal anbefalt infusjonshastighet per time og volum per dag avhenger av innholdsstoffene. Den første av disse verdiene som nås, angir maksimal daglig dose. Retningslinjene for maksimal anbefalt infusjonshastighet per time og volum per dag er:

	Aktivert tokammerpose (775 ml)	Aktivert trekammerpose (1000 ml)
Maksimal infusjonshastighet i ml/kg/time	4,7	4,6
Tilsvarende:		
Aminosyre i g/kg/time	0,14 ^a	0,11
Glukose i g/kg/time	1,17	0,89

Lipider i g/kg/time	0	0,13 ^a
Maksimal mengde i ml/kg/dag	64,8	83,6
Tilsvarende:		
Aminosyre i g/kg/dag	1,9	1,9
Glukose i g/kg/dag	16,0 ^a	16,0 ^a
Lipider i g/kg/dag	0	2,3

^a Begrensende parameter i henhold til ESPEN-ESPGHAN-retningslinjer

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende tilberedning og håndtering av oppløsningen/emulsjonen for infusjon, se pkt. 6.6.

Beskytt blandingen (i poser og administrasjonssett) mot lyseksposering fra rekonstituering utføres til blandingen er administrert, se pkt. 4.4 og 6.6.

Det anbefales å bruke et 1,2 micron filter til infusjon av Numeta G19E.

På grunn av høy osmolaritet kan ufortynnet Numeta G19E bare administreres gjennom en sentral vene. Tilstrekkelig fortynning av Numeta G19E med vann til injeksjonsvæsker reduserer imidlertid osmolariteten og muliggjør perifer infusjon.

Formelen nedenfor viser hvordan fortynning påvirker osmolariteten i posene.

$$\text{Endelig osmolaritet} = \frac{\text{Posens volum} \times \text{Opprinnelig osmolaritet}}{\text{Tilført vann} + \text{Posens volum}}$$

Tabellen nedenfor viser eksempler på osmolaritet for aktivert trekammerpose etter tilsetning av vann til injeksjonsvæsker:

	Aminosyrer, glukose og lipider (aktivert trekammerpose)
Opprinnelig volum i posen (ml)	1000
Opprinnelig osmolaritet (ca. mOsm/l)	1460
Tilført vann (ml)	1000
Endelig volum etter tilsetning (ml)	2000
Osmolaritet etter tilsetning (ca. mosm/l)	730

Infusjonshastigheten skal økes gradvis den første timen. Ved opphør av Numeta G19E infusjon, skal infusjonshastigheten reduseres gradvis i løpet av den siste timen. Infusjonshastigheten ved administrering må justeres så det tas hensyn til dosen som blir administrert, det daglige voluminntaket og varigheten av infusjonen, se pkt. 4.9.

Den samme posen skal ikke aktiveres, henges opp og administreres i mer enn 24 timer. Sykliske infusjoner skal håndteres i henhold til pasientens metabolske toleranse.

Behandling med parenteral ernæring kan fortsettes så lenge det er nødvendig i forhold til pasientens kliniske tilstand.

Dette produktet inneholder elektrolytter og kan videre suppleres med kommersielle elektrolyttpreparater i henhold til legens vurdering og pasientens kliniske behov, se pkt. 6.6.

Vitaminer og sporstoffer kan tilføres i henhold til legens vurdering og pasientens kliniske behov, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

De generelle kontraindikasjonene for administrering av Numeta G19E som en aktivert tokammerpose for intravenøs infusjon er som følger:

- Overfølsomhet overfor egg, soya eller peanøttproteiner, eller overfor noen av virkestoffene, hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller komponenter i beholderen.
- Medfødt avvik i aminosyremetabolismen.
- Patologisk forhøyede plasmakonsentrasjoner av natrium, kalium, magnesium, kalsium og/eller fosfor.
- Alvorlig hyperglykemi.

Tilførselen av lipider (ved administrering av Numeta G19E som en aktivert trekammerpose for intravenøs emulsjon) er i tillegg kontraindisert ved følgende kliniske tilstander:

- Alvorlig hyperlipidemi, eller alvorlig forstyrret lipidmetabolisme karakterisert av hypertriglyseridemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjonen må stanses umiddelbart hvis det utvikles tegn eller symptomer på en allergisk reaksjon (som feber, svetting, skjelving, hodepine, hudutslett eller dyspné).

Numeta G19E inneholder glukose fremstilt fra maisstivelse. Derfor må Numeta G19E brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent allergi mot mais eller maisprodukter.

Hos pasienter i alle aldre må ceftriakson ikke blandes eller administreres samtidig med intravenøse oppløsninger som inneholder kalsium, inkludert Numeta G19E, selv ikke via forskjellige infusjonsslanger eller på ulike infusjonssteder på grunn av risikoen for utfelling av ceftriaksonkalsiumsalt.

Ceftriakson og oppløsninger med kalsium kan imidlertid administreres sekvensielt etter hverandre hos pasienter eldre enn 28 dager, dersom det brukes infusjonsslanger på ulike steder, eller dersom infusjonsslangene blir skiftet ut eller grundig skylt med fysiologisk saltvann mellom infusjonene for å unngå utfelling.

Pulmonale vaskulære utfellinger som forårsaker pulmonal vaskulær emboli og åndenød har vært rapportert hos pasienter som får parenteral ernæring. I noen tilfeller med fatalt utfall. Overdreven tilsetning av kalsium og fosfat øker risikoen for dannelsen av kalsiumfosfat utfellinger (se pkt. 6.2). Mistenkt dannelse av utfelling i blodet er også rapportert.

I tillegg til inspeksjon av oppløsningen, bør infusjonssettet og kateteret også periodisk kontrolleres for utfellinger.

Dersom symptomer på åndenød oppstår, bør infusjonen stoppes og medisinsk evaluering igangsettes.

Ingen tilsetninger skal gjøres til posen uten først å ha sjekket kompatibiliteten, da utfellinger eller destabilisering av lipidemulsjonen kan føre til vaskulær okklusjon, se pkt. 6.2 og 6.6.

Infeksjon og sepsis kan forekomme som følge av bruk av intravenøse katetre ved administrasjon av parenterale formuleringer eller ved dårlig vedlikehold av kattere. Immunsuppressive effekter av sykdom eller legemidler kan fremme infeksjon og sepsis. Nøye symptom- og laboratorieovervåking vedrørende feber/frysninger, leukocytose, tekniske komplikasjoner med tilførselsenheten og hyperglykemi kan være til hjelp for å oppdage tidlige infeksjoner. Pasienter med behov for parenteral ernæring er ofte predisponert for infeksjose komplikasjoner på grunn av feilernæring og/eller underliggende sykdomstilstand. Forekomsten av septiske komplikasjoner kan reduseres ved å legge større vekt på aseptisk teknikk ved kateterplassering og -vedlikehold samt aseptisk teknikk ved tilberedelse av ernæringsformuleringen.

“Fat overload-syndrom” er blitt rapportert for andre parenteral ernæringsprodukter. Redusert eller begrenset evne til å metabolisere lipidene i Numeta G19E eller en overdose kan resultere i “fat overload-syndrom” (se pkt. 4.8 og 4.9).

Tilførsel av ernæring til alvorlig underernærte pasienter kan føre til “refeeding”-syndrom. Dette som karakteriseres av intracellulær forskyvning av kalium, fosfor og magnesium når pasienten blir anabolsk. Det kan også utvikles tiaminmangel og væskeretensjon. Forsiktig og langsom oppstart av parenteral ernæring anbefales, med nøye overvåking av væsker, elektrolytter, sporstoffer og vitaminer.

Numeta G19E må kun administreres via en sentral vene, unntatt hvis tilstrekkelig fortynning er gjort (se pkt 4.2). Når det gjøres tilsetninger til formuleringen, må den endelige osmolariteten for blandingen beregnes før administrasjon via en perifer vene for å unngå veneirritasjon eller vevsskade ved eventuell ekstravasasjon av løsningen. Perifer administrasjon av Numeta G19E har resultert i ekstravasasjon som fører til vevsskade og hudnekrose. Ikke koble poser i serie. Dette for å unngå luftemboli på grunn av mulig innhold av restluft i den primære posen.

Lipider, vitaminer, ekstra elektrolytter og sporstoffer skal administreres etter behov.

FORSIKTIGHETSREGLER

Ikke tilsett andre legemidler eller substanser til noen av de tre kamrene i posen eller til den rekonstituerte oppløsningen/emulsjonen uten først å bekrefte deres forlikelighet og stabiliteten til den resulterende blandingen (spesielt stabiliteten til lipidemulsjonen) (se pkt. 6.2 og 6.6).

Beskytt Numeta G19E mot lyseksponering fra rekonstituering utføres til blandingen er administrert (se pkt. 6.6).

Vann- og elektrolyttbalanse, serumosmolaritet, serumtriglyserider, syre/base-balanse, blodglukose, lever- og nyrefunksjon og blodtelling, inkludert blodplater og koagulasjonsparametere, overvåkes rutinemessig under behandlingen. I tilfeller av ustabile tilstander (for eksempel etter alvorlige posttraumatiske tilstander, ikke-kompensert diabetes mellitus, akutt fase av sirkulatorisk sjokk, akutt hjerteinfarkt, alvorlig metabolsk acidose, alvorlig sepsis og hyperosmolært koma) skal tilførsel av Numeta G19E overvåkes og justeres for å tilfredsstille pasientens kliniske behov.

Hjerte/kar

Brukes med forsiktighet hos pasienter med lungeødem eller hjertesvikt. Væskestatusen skal overvåkes nøye.

Nyrer

Brukes med forsiktighet hos pasienter med nyreinsuffisiens. Væske- og elektrolyttstatus skal overvåkes nøye hos disse pasientene.

Alvorlige forstyrrelser i vann- og elektrolyttbalansen, alvorlige væskeoverbelastningstilstander samt alvorlige metabolske forstyrrelser skal korrigeres før infusjonen startes.

Lever / mage-/tarmkanal

Brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, inkludert kolestase, eller forhøyede leverenzymmer. Leverfunksjonsparametrene skal overvåkes nøye.

Endokrine system og metabolisme

Metabolske komplikasjoner kan forekomme hvis næringsinntaket ikke er tilpasset til pasientens behov eller hvis den metabolske kapasiteten for en gitt diett-komponent ikke er nøyaktig evaluert. Metabolske bivirkninger kan oppstå på grunn av administrasjon av utilstrekkelige eller for mye næringsstoffer eller på grunn av feil sammensetning av en blanding for en bestemt pasients behov.

Serumkonsentrasjonen av triglyserider og kroppens evne til å metabolisere lipider må kontrolleres regelmessig. Hvis det er mistanke om avvik i lipidmetabolismen, anbefales overvåking av serumtriglyserider som klinisk nødvendig.

Hvis det oppstår hyperglykemi, må infusjonshastigheten for Numeta G19E justeres, og/eller insulin skal administreres, se pkt 4.9.

Hematologi

Brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlige blodkoagulasjonsforstyrrelser. Blodtellings- og koagulasjonsparametre skal overvåkes nøye.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke blitt utført farmakodynamiske interaksjonsstudier med Numeta G19E.

Numeta G19E må ikke administreres samtidig med blod gjennom de samme infusjonsslangene på grunn av risikoen for pseudoagglutinasjon.

Hos pasienter i alle aldre (inkludert voksne), må ceftriakson ikke blandes eller administreres samtidig med intravenøse kalsiumholdige løsninger, inkludert Numeta G19E, selv ikke via forskjellige infusjonsslanger eller på ulike infusjonssteder på grunn av risikoen for utfelling av ceftriaksonkalsiumsalt (se pkt. 4.4)

Ceftriakson og oppløsninger med kalsium kan imidlertid administreres sekvensielt etter hverandre hos pasienter eldre enn 28 dager, dersom det brukes infusjonsslanger på ulike steder, eller dersom infusjonsslanger blir skiftet ut eller grundig skylt med fysiologisk saltvann mellom infusjonene for å unngå utfelling.

Olivenolje og soyaolje har et naturlig innhold av vitamin K₁ som kan motvirke antikoagulasjonseffekten av kumarin (eller kumarinderivater, inkludert warfarin).

På grunn av kaliuminnholdet i Numeta G19E, må det utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som samtidig behandles med kaliumsparende diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren) eller med ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller immunsuppressiva som takrolimus eller ciklosporin på grunn av risikoen for hyperkalemi.

Lipidene i denne emulsjonen kan interferere med resultatet av visse laboratorietester (for eksempel bilirubin, laktatdehydrogenase, oksygenmetning, blodhemoglobin) hvis blodprøven blir tatt før lipidene er utskilt.

Lipider utskilles vanligvis etter en periode på 5 til 6 timer uten tilførsel av lipider.

Se også avsnitt 6.2, "Uforlikeligheter".

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det foreligger ingen data vedrørende bruk av Numeta G19E hos gravide eller ammende kvinner. Legen skal nøye vurdere mulige risikoer og fordeler for hver spesifikk pasient før Numeta G19E forskrives.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

4.8.1 Bivirkninger fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring

Sikkerheten og administrasjonen av Numeta ble evaluert i en enkelt fase III-studie. Ett hundre og femtini (159) pediatriske pasienter var med i studien og fikk Numeta.

Samlede data fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring indikerer følgende bivirkninger forbundet med Numeta:

Bivirkninger i kliniske forsøk og erfaringer etter markedsføring		
Organklasser (SOC)	Foretrukket MedDRA-term	Frekvens^b
STOFFSKIFTE- OG ERNÆRINGSBETINGEDE SYKDOMMER	Hypofosfatemia ^a Hyperglykemi ^a Hyperkalsemi ^a Hypertriglyseridemi ^a Hyperlipidemi Hyponatremi ^a	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Vanlige
SYKDOMMER I LEVER OG GALLEVEIER	Kolestase	Mindre vanlige
HUD- OG UNDERHUDSSYKDOMMER	Hudnekrose ^c	Ikke kjent
	Bløtvevsskade ^c	Ikke kjent
GENERELLE LIDELSER OG REAKSJONER PÅ ADMINISTRASJONSSTEDET	Ekstravasasjon ^c	Ikke kjent

^a Blodprøver tatt under infusjonen (uten faste).

^b Frekvens er basert på følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

^c Disse bivirkningene har bare blitt rapportert for Numeta G13E og G16E når de har blitt administrert perifert uten tilstrekkelig fortykning (se pkt. 4.4).

4.8.2 Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger har vært rapportert med andre parenterale ernæringsblandinger:

- “Fat overload”-syndrom: kan være forårsaket av uriktig administrering (f.eks overdose og / eller høyere infusjonshastighet enn anbefalt, se pkt 4.9); men de tegn og symptomer på dette syndromet kan også forekomme når produktet administreres i henhold til instruksjoner. Redusert eller nedsatt evne til å metabolisere lipidene som finnes i Numeta G19E, ledsaget av forlenget plasma clearance, kan føre til “fat overload”-syndrom. Dette syndromet er forbundet med en plutselig forverring av pasientens kliniske tilstand og er karakterisert ved funn som hyperlipidemi, feber, fettinfiltrasjon i leveren (hepatomegali), nedsatt leverfunksjon, anemi, leukopeni, trombocytopeni, koagulasjonsforstyrrelser, akutt respirasjonssvikt, metabolsk acidose og manifestasjoner i det sentrale nervesystem (for eksempel koma). Syndromet er vanligvis reversibelt når infusjonen av lipidemulsjon blir stoppet.
- Pulmonale vaskulære utfellinger (pulmonal vaskulær emboli og åndenød) (se pkt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/pasientmelding.

4.9 Overdosering

I tilfelle uriktig administrering (overdose og/eller infusjonshastighet som er større enn anbefalt) kan kvalme, oppkast, skjelving, elektrolyttforstyrrelser og tegn på hypervolemi eller acidose, forekomme og resultere i fatal utgang. I slike situasjoner må infusjonen stanses umiddelbart. Hvis det er medisinsk hensiktsmessig kan videre intervensjon være indisert.

Hyperglykemi, glukosuri og hyperosmolarsyndrom kan utvikles hvis glukoseinfusjonshastigheten overskrider clearance.

En overdose eller redusert eller nedsatt evne til å metabolisere lipider kan føre til “fat overload”-syndrom hvis resultater vanligvis er reversible etter at infusjon av lipidemulsjon er stoppet, se pkt. 4.8. Hos nyfødte og spedbarn er “fat overload”-syndrom assosiert med metabolsk acidose og respirasjonssvikt.

Det finnes ingen spesifikk motgift ved overdosering. Nødprosedyrer skal være generelle støttende tiltak, med spesiell oppmerksomhet på de respiratoriske og kardiovaskulære system. I noen alvorlige tilfeller kan hemodialyse, hemofiltrasjon eller hemodiafiltrasjon være nødvendig. Alvorlige tilfeller av “fat overload”-syndrom behandlet med utskiftningstransfusjoner er rapportert i litteraturen.

Tett biokjemisk oppfølging er avgjørende og spesifikke abnormiteter skal bli hensiktsmessig behandlet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Oppløsninger for parenteral ernæring/kombinasjoner

ATC-kode: B05 BA10.

Innholdet av nitrogen (aminosyrer i 20 L-serien, inkludert 8 essensielle aminosyrer) i Numeta G19E og energi (glukose og triglyserider) gjør det mulig å opprettholde en adekvat nitrogen/energi-balanse. Nitrogen og energi er nødvendig for at alle cellene i kroppen skal fungere normalt, og er viktig for proteinsyntesen, vekst, sårtilheling, immunfunksjon, muskelfunksjon og mange andre cellulære aktiviteter.

Denne formuleringen inneholder også elektrolytter.

Aminosyreprofilen er som følger:

- Essensielle aminosyrer/totale aminosyrer: 47,5 %
- Forgrenede aminosyrekjeder/totale aminosyrer: 24,0 %

Lipidemulsjonen som er inkludert i Numeta G19E, er en blanding av rensset olivenolje og rensset soyaolje (forhold ca. 80/20) med følgende relative fordeling av fettsyrer:

- 15 % mettede fettsyrer (SFA)
- 65 % enumettede fettsyrer (MUFA)
- 20 % flerumettede essensielle fettsyrer (PUFA)

Fosfolipid/triglyserid-forholdet er 0,06. Det moderate innholdet av essensielle fettsyrer (EFA) forbedrer statusen til deres øvre derivater samtidig som de korrigerer EFA-mangel.

Olivenolje inneholder signifikante mengder alfa-tokoferol som, når det kombineres med et moderat inntak av PUFA, bidrar til vitamin E-status og er viktig for å begrense lipidperoksidasjon.

Karbohydratkilden er glukose. Glukose er en primær energikilde i kroppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Innholdsstoffene i infusjonsemulsjonen (aminosyrer, elektrolytter, glukose, lipider) blir distribuert, metabolisert og eliminert på samme måte som om de hadde blitt administrert individuelt. Produktet gis intravenøst og er dermed 100 % biotilgjengelig, og innholdsstoffene blir distribuert til og metabolisert av alle cellene i kroppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier utført på komponentene i trekammerposen har ikke vist ytterligere risiko enn de som allerede er nevnt i andre avsnitt av preparatomtalen.

Det har ikke blitt utført dyrestudier med Numeta G19E (to- eller trekammerkombinasjoner).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hjelpestoffer	Aminosyre- kammer	Glukose- kammer	Lipid- kammer
L-epletsyre ^a	X	-	-
Saltsyre ^a	-	X	-
Eggfosfolipider til injeksjon	-	-	X
Glyserol	-	-	X
Natriumoleat	-	-	X
Natriumhydroksid ^a	-	-	X
Vann til injeksjonsvæsker	X	X	X

^a for pH-justering

6.2 Uforlikeligheter

I mangel på studier vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler, se pkt. 6.6.

I likhet med enhver tilsetning til parenteral ernæring, må forholdet mellom kalsium og fosfat vurderes. For mye tillegg av kalsium og fosfat, særlig i form av mineralsalter, kan føre til dannelse av kalsiumfosfatutfellinger.

Hos pasienter i alle aldre må ceftriaxon ikke blandes eller administreres samtidig med intravenøse oppløsninger som inneholder kalsium, inkludert Numeta G19E, selv ikke via forskjellige infusjonsslanger eller på ulike infusjonssteder på grunn av risikoen for utfelling av ceftriaxonkalsiumsalt.

På grunn av risikoen for utfelling skal ikke Numeta G19E administreres gjennom samme infusjonsslange som ampicillin, fosfentoin eller furosemid.

Numeta G19E må ikke administreres samtidig med blod gjennom de samme infusjonsslengene, se pkt 4.5.

Numeta G19E inneholder kalsiumioner som utgjør ekstra risiko for koagulasjonsutfelling i citratantikoagulert / konserverte blod eller komponenter.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

Holdbarhet etter rekonstituering

Det anbefales at produktet brukes umiddelbart etter at de ikke-permanente forseglingene mellom de to- eller tre kamrene er blitt åpnet. Imidlertid støtter stabilitetsdata for de rekonstituerte blandingene 7 dager i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C etterfulgt av 48 timer ved høyest 30 °C.

Holdbarhet etter tilsetninger (elektrolytter, sporstoffer, vitaminer, vann)

For spesifikke tilsetninger, er stabilitet ved bruk av Numeta G19E formuleringen påvist for 7 dager mellom 2 °C og 8 °C, etterfulgt av 48 timer ved 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold før bruk, og vil

vanligvis ikke være mer enn 24 timer i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning/tilsetning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Se også pkt. 4.2 “Dosering og administrasjonsmåte” og avsnitt 6.6 “Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering”.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

Oppbevares i ytterposen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Den PVC-frie trekammerposen består av følgende komponenter:

- Et flerlags plastomslag.
- En påfyllingsport på kammeret som inneholder lipidemulsjonen. Den er forseglet etter påfylling for å forhindre tilsetninger til dette kammeret.
- To porter på kamrene for aminosyreoppløsningen og glukoseoppløsningen.
 - En tilsetningsport på glukosekammeret.
 - En administrasjonsport på aminosyrekammeret.

Alle komponentene er lateksfrie.

For å hindre kontakt med luft er posen pakket i en oksygenbarriere-ytterpose som inneholder en liten pakke med oksygenabsorberende middel og en oksygenindikator.

Tilgjengelige pakningsstørrelser:

1000 ml poser: 6 enheter per kartong.

1 pose på 1000 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Bruk ikke dette legemidlet hvis posen er skadet.

Påse at posen og de ikke-permanente forseglingene er intakte.

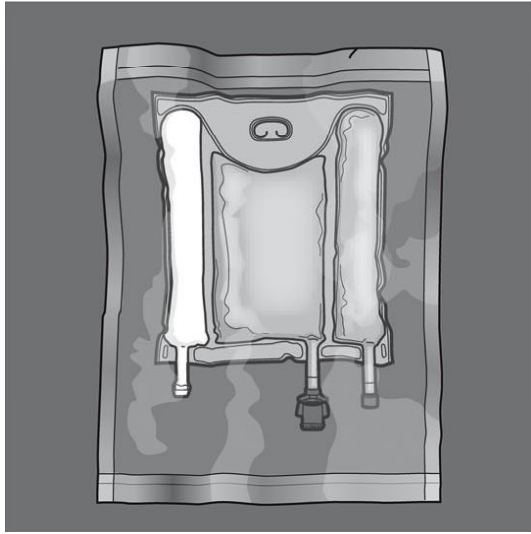
Brukes kun hvis aminosyreoppløsningen og glukoseoppløsningen er klare, fargeløse eller svakt gule og praktisk talt fri for synlige partikler og hvis lipidemulsjonen er en homogen væske med melkeaktig utseende.

Det anbefales å bruke et 1,2 micron filter til infusjon av Numeta G19E.

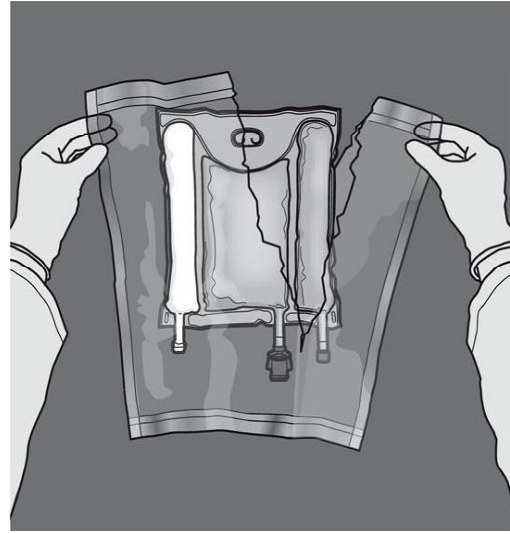
Kontroller fargen på oksygenindikatoren før ytterposen åpnes.

- Sammenlign den med referansefargen som er trykt ved siden av OK-symbolet, og som er avbildet i det trykte området på indikatoretiketten.
- Ikke bruk produktet hvis fargen på oksygenindikatoren ikke tilsvarer referansefargen som er trykt ved siden av OK-symbolet.

Figur 1 og 2 illustrerer hvordan du fjerner den beskyttende ytterposen. Kast ytterposen, oksygenindikatoren, og oksygenabsorpsjonsmiddelet.



Figur 1



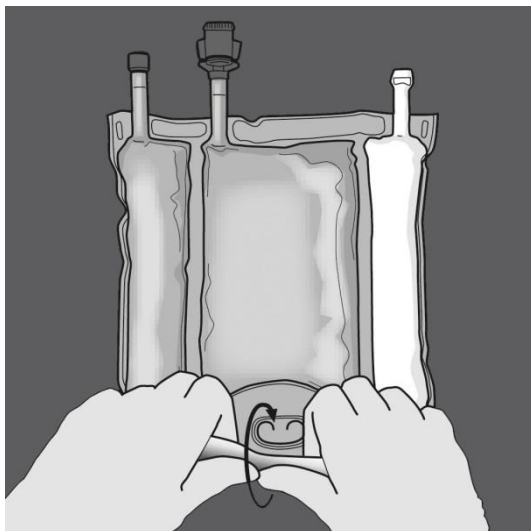
Figur 2

Blanding:

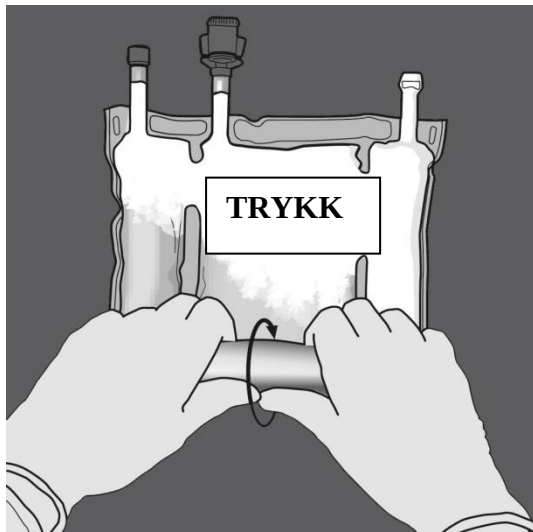
- Sørg for at produktet holder romtemperatur når de ikke-permanente forseglinger brytes.
- Plasser posen på et flatt, rent underlag.

Aktivering av trekammerposen (bryte to ikke-permanente forseglinger)

Trinn 1: Start med å rulle posen fra siden med D-henger.



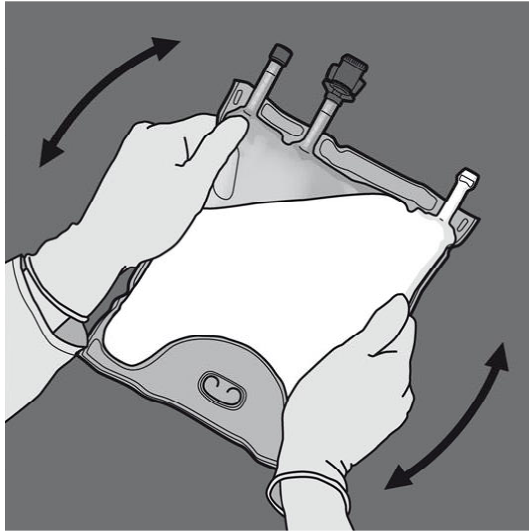
Trinn 2: Anvend trykk inntil forseglingsene åpnes.



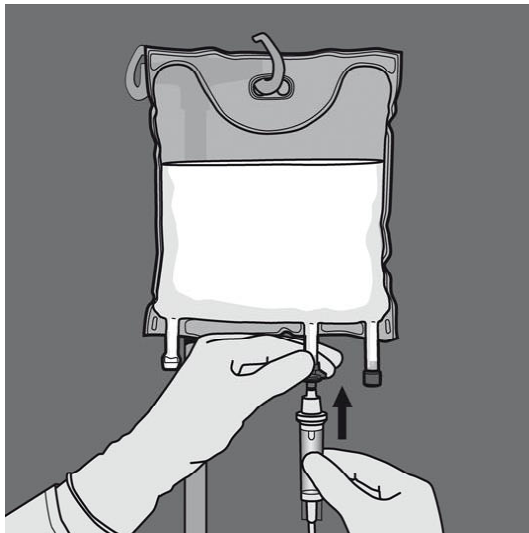
Trinn 3: Deretter endre retning ved å rulle posen mot D-hengeren.
Fortsett til forseglingen er helt åpen.
Gå frem på samme måte for å fullføre åpningen av den andre forseglingen.



Trinn 4: Vend posen minst tre ganger for å blande innholdet grundig. Utseendet til den blandede oppløsningen skal være en melkehvit emulsjon.

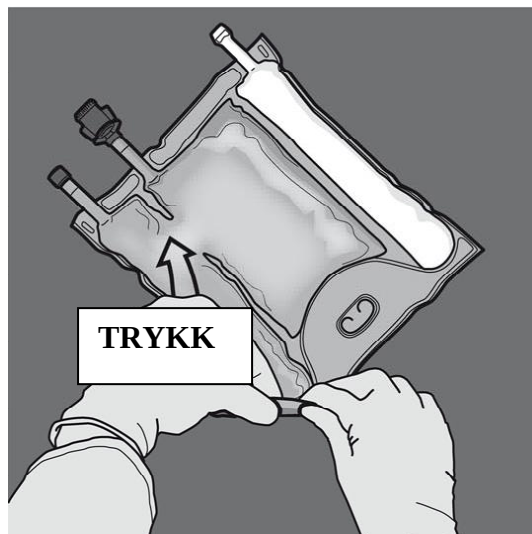


Trinn 5: Fjern beskyttelseshetten fra administrasjonsporten og sett inn administrasjonssettet for intravenøs bruk.

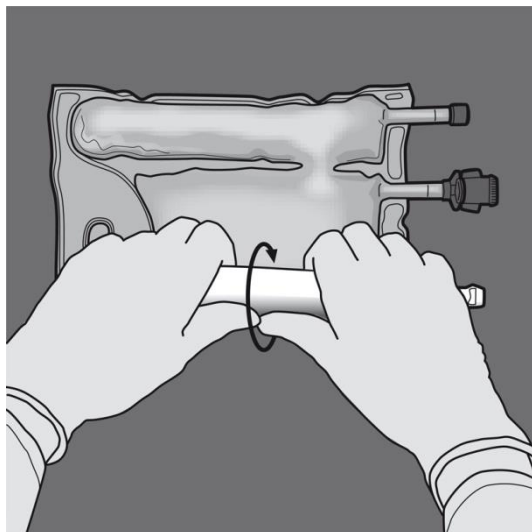


Aktivering av tokammerposen (bryte den ikke-permanente forseglingen mellom aminosyrekammeret og glukosekammeret)

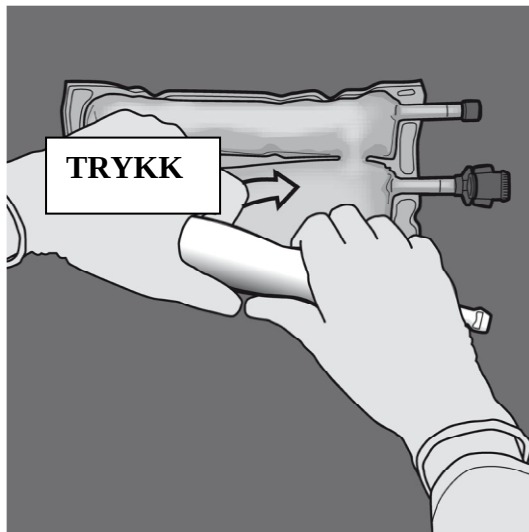
Trinn 1: For å kun bryte forseglingen mellom aminosyre- og glukosekammeret skal posen rulles fra D-hengerhjørnet på forseglingen mellom disse to kamrene. Anvend trykk for å åpne forseglingen som skiller glukose- og aminosyrekamrene.



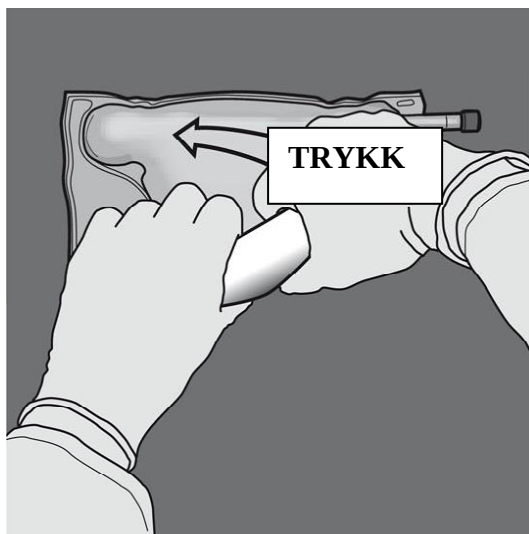
Trinn 2: Plasser posen slik at kammeret med lipidemulsjonen er nærmest operatøren, og rull posen mens du beskytter lipidemulsjonskammeret i håndflatene.



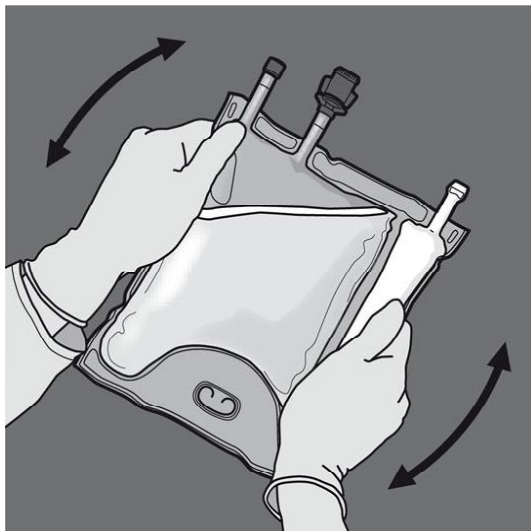
Trinn 3: Med én hånd anvendes trykk ved å rulle posen mot slangene.



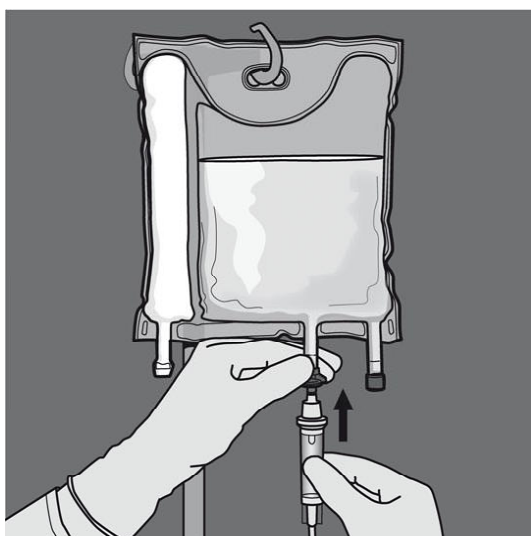
Trinn 4: Bytt deretter retning ved å rulle posen mot D-hengeren, og trykk med den andre hånden.
Fortsett til forseglingen som skiller aminosyre- og glukoseoppløsningen, er åpnet fullstendig.



Trinn 5: Vend posen minst tre ganger for å blande innholdet grundig.
Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar, fargeløs eller svakt gul.



Trinn 6: Fjern beskyttelseshetten fra administrasjonsporten og sett inn administrasjonssettet for intravenøs bruk.



Tilsetninger

Blandinger som inneholder sporstoffer og vitaminer skal beskyttes mot lyseksposering fra rekonstitueringen utføres til blandingen er administrert. Lyseksposering genererer peroksider og andre nedbrytningsprodukter, noe som kan reduseres ved lysbeskyttelse (se pkt. 4.4).

Kompatible tilsetninger kan tilsettes den rekonstituerte blandingen gjennom injeksjonsporten (etter at de ikke-permanente forseglingene er åpnet, og etter at innholdet av de to eller tre kamrene er blandet).

Vitaminer kan også tilføres glukosekammeret før blandingen blir rekonstituert (før åpning av de ikke-permanente forseglingene og før blanding av oppløsningene og emulsjonen).

Tabellene 1-6 nedenfor viser mulige tilsetninger av kommersielt tilgjengelige oppløsninger med sporstoffer (identifisert som TE1, TE2 og TE4), vitaminer (identifisert som lyofilisat V1 og emulsjon V2) og elektrolytter i definerte mengder.

1. *Kompatibilitet med TE4, V1 og V2*

Tabell 1: Kompatibilitet av 3-i-1 (tre oppløsninger blandet) med og uten fortynning med vann

Per 1000 ml (3-i-1-blanding med lipider)						
Tilsetning	Blanding uten fortynning			Blanding med fortynning		
	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	45,8	105	151	45,8	105	151
Kalium (mmol)	32,0	118	150	32,0	118	150
Magnesium (mmol)	2,6	7,8	10,4	2,6	7,8	10,4
Kalsium (mmol)	3,8	20,5	24,3	3,8	20,5	24,3
Fosfat* (mmol)	9,4	14,6	24,0	9,4	14,6	24,0
Sporstoffer & vitaminer	-	34 ml TE4 + 3,4 hettegl. V1 + 38 ml V2	34 ml TE4 + 3,4 hettegl. V1 + 38 ml V2	-	34 ml TE4 + 3,4 hettegl. V1 + 38 ml V2	34 ml TE4 + 3,4 hettegl. V1 + 38 ml V2
Vann til injeksjon	-	-	-	-	1450 ml	1450 ml

* Organisk fosfat

Tabell 2: Kompatibilitet av 2-i-1 (to oppløsninger blandet)

Per 775 ml (2-i-1-blanding uten lipider)			
Tilsetning	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	45,1	32,0	77,1
Kalium (mmol)	32,0	45,6	77,6
Magnesium (mmol)	2,6	5,2	7,8
Kalsium (mmol)	3,8	19,4	23,2
Fosfat* (mmol)	7,2	16,0	23,2
Sporstoffer & vitaminer	-	10 ml TE4 + 1 hettegl. V1	10 ml TE4 + 1 hettegl. V1

* Organisk fosfat

2. *Kompatibilitet med TE1, V1 og V2*

Tabell 3: Kompatibilitet av 3-i-1 (tre oppløsninger blandet)

Per 1000 ml (3-i-1-blanding med lipider)			
Tilsetning	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	45,8	0	45,8
Kalium (mmol)	32,0	0	32,0
Magnesium (mmol)	2,6	0	2,6
Kalsium (mmol)	3,8	6,4	10,2
Fosfat* (mmol)	9,4	0	9,4
Sporstoffer & vitaminer	-	15 ml TE1 + 1 hettegl. V1 + 10 ml V2	15 ml TE1 + 1 hettegl. V1 + 10 ml V2

* Organisk fosfat

Tabell 4: Kompatibilitet av 2-i-1 (to oppløsninger blandet)

Per 775 ml (2-i-1-blanding uten lipider)			
Tilsetning	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	45,1	32,0	77,1
Kalium (mmol)	32,0	45,6	77,6
Magnesium (mmol)	2,6	5,2	7,8
Kalsium (mmol)	3,8	19,4	23,2
Fosfat* (mmol)	7,2	16,0	23,2
Sporstoffer & vitaminer	-	10 ml TE1 + 1 hettegl. V1	10 ml TE1 + 1 hettegl. V1

* Organisk fosfat

3. Kompatibilitet med TE2, V1 og V2

Tabell 5: Kompatibilitet av 2-i-1 (to oppløsninger blandet)

Per 775 ml (2-i-1-blanding uten lipider)			
Tilsetning	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	45,1	32,0	77,1
Kalium (mmol)	32,0	45,6	77,6
Magnesium (mmol)	2,6	5,2	7,8
Kalsium (mmol)	3,8	19,4	23,2
Fosfat* (mmol)	7,2	16,0	23,2
Sporstoffer & vitaminer	-	15 ml TE2 + 1 hettegl. V1	15 ml TE2 + 1 hettegl. V1

* Organisk fosfat

Tabell 6: Kompatibilitet av 3-i-1 (tre oppløsninger blandet)

Per 1000 ml (3-i-1-blanding med lipider)			
Tilsetning	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	45,8	0	45,8
Kalium (mmol)	32,0	0	32,0
Magnesium (mmol)	2,6	0	2,6
Kalsium (mmol)	3,8	6,4	10,2
Fosfat* (mmol)	9,4	0	9,4
Sporstoffer & vitaminer	-	15 ml TE2 + 1 hettegl. V1 + 10 ml V2	15 ml TE2 + 1 hettegl. V1 + 10 ml V2

* Organisk fosfat

Sammensetningen av vitaminer og sporstoffer er illustrert i tabellene 7 og 8.

Tabell 7: Sammensetning av sporstoffoppløsningene brukt:

Sammensetning	TE1	TE2	TE4
---------------	-----	-----	-----

per 10 ml			
Jern	-	8,9 mikromol eller 0,5 mg	-
Sink	38,2 mikromol eller 2,5 mg	15,3 mikromol eller 1 mg	15,3 mikromol eller 1 mg
Selen	0,253 mikromol eller 0,02 mg	0,6 mikromol eller 0,05 mg	0,253 mikromol eller 0,02 mg
Kopper	3,15 mikromol eller 0,2 mg	4,7 mikromol eller 0,3 mg	3,15 mikromol eller 0,2 mg
Jod	0,0788 mikromol eller 0,01 mg	0,4 mikromol eller 0,05 mg	0,079 mikromol eller 0,01mg
Fluor	30 mikromol eller 0,57 mg	26,3 mikromol eller 0,5 mg	-
Molybden	-	0,5 mikromol eller 0,05 mg	-
Mangan	0,182 mikromol eller 0,01 mg	1,8 mikromol eller 0,1 mg	0,091 mikromol eller 0,005 mg
Krom	-	0,4 mikromol eller 0,02 mg	-
Kobolt	-	2,5 mikromol eller 0,15 mg	-

Tabell 8: Sammensetning av vitaminoppløsningene brukt:

Sammensetning per hetteglass	V1	V2
Vitamin B ₁	2,5 mg	-
Vitamin B ₂	3,6 mg	-
Nikotinamid	40 mg	-
Vitamin B ₆	4,0 mg	-
Pantotensyre	15,0 mg	-
Biotin	60 mikrog	-
Folsyre	400 mikrog	-
Vitamin B ₁₂	5,0 mikrog	-
Vitamin C	100 mg	-
Vitamin A	-	2300 IE
Vitamin D	-	400 IE
Vitamin E	-	7 IE
Vitamin K	-	200 mikrog

Slik utføres tilsetningen:

- Utføres under aseptiske forhold.
- Klargjør injeksjonsporten på posen.
- Punkter injeksjonsporten, og injiser tilsetningene ved bruk av en injeksjonsnål eller en rekonstitueringsenhet.
- Bland innholdet i posen og tilsetningene.

Klargjøring av infusjonen:

- Forholdene må være aseptiske.
- Heng opp posen.
- Fjern plastbeskyttelsen fra administrasjonsporten.
- Sett spiken på infusjonssettet bestemt inn i administrasjonsporten.

Administrasjon av infusjonen:

- Administreres kun etter at de ikke-permanente forseglingene mellom de to eller tre kamrene er åpnet og innholdet i de to eller tre kamrene er blandet.
- Kontroller at den endelige aktiverte trekammerposen med infusjonsemulsjonen ikke viser noe tegn til faseseparasjon, eller at den endelige tokammerposen med infusjonsoppløsningen ikke inneholder partikler.
- Det anbefales at innholdet brukes umiddelbart etter at de ikke-permanente forseglingene mellom kamrene er blitt åpnet, og ferdig rekonstituert Numeta G19E ikke oppbevares for en senere infusjon.
- Ikke koble til en delvis brukt pose på nytt.
- Ikke koble poser i serie. Dette for å unngå luftemboli på grunn av luft som finnes i den første posen.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-7179

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.04.2011
Dato for siste fornyelse: 15.12.2020

10. OPPDATERINGSDATO

14.05.2024