

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nutriflex Omega Special elektrolytfri infusjonsvæske, emulsjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Etter blanding av innholdet i kamrene inneholder den bruksferdige infusjonsvæsken (emulsjonen):

<i>fra øvre kammer (glukoseoppløsning)</i>	i 1000 ml	i 625 ml	i 1250 ml	i 1875 ml
Glukosemonohydrat	158,4 g	99,00 g	198,0 g	297,0 g
tilsvarende glukose	144,0 g	90,00 g	180,0 g	270,0 g

<i>fra midtre kammer (fetteemulsjon)</i>	i 1000 ml	i 625 ml	i 1250 ml	i 1875 ml
Triglyserider av medium kjedelengde	20,00 g	12,50 g	25,00 g	37,50 g
Soyaolje, rensset	16,00 g	10,00 g	20,00 g	30,00 g
Omega-3-syretriglyserider	4,000 g	2,500 g	5,000 g	7,500 g

<i>fra nedre kammer (aminosyreoppløsning)</i>	i 1000 ml	i 625 ml	i 1250 ml	i 1875 ml
Isoleucin	3,284 g	2,053 g	4,105 g	6,158 g
Leucin	4,384 g	2,740 g	5,480 g	8,220 g
Lysinmonohydrat	3,576 g	2,235 g	4,470 g	6,705 g
tilsvarende lysin	3,184 g	1,990 g	3,979 g	5,969 g
Metionin	2,736 g	1,710 g	3,420 g	5,130 g
Fenylalanin	4,916 g	3,073 g	6,145 g	9,218 g
Treonin	2,540 g	1,588 g	3,175 g	4,763 g
Tryptofan	0,800 g	0,500 g	1,000 g	1,500 g
Valin	3,604 g	2,253 g	4,505 g	6,758 g
Arginin	3,780 g	2,363 g	4,725 g	7,088 g
Histidin	1,752 g	1,095 g	2,190 g	3,285 g
Alanin	6,792 g	4,245 g	8,490 g	12,73 g
Aspartinsyre	2,100 g	1,313 g	2,625 g	3,938 g
Glutaminsyre	4,908 g	3,068 g	6,135 g	9,203 g
Glysin	2,312 g	1,445 g	2,890 g	4,335 g
Prolin	4,760 g	2,975 g	5,950 g	8,925 g
Serin	4,200 g	2,625 g	5,250 g	7,875 g

	i 1000 ml	i 625 ml	i 1250 ml	i 1875 ml
Aminosyreinnhold [g]	56,0	35,0	70,1	105,1
Nitrogeninnhold [g]	8	5	10	15
Karbohydratinnhold [g]	144	90	180	270
Lipidinnhold [g]	40	25	50	75

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Natrium (fra natriumoleat og natriumhydroksid) med maksimalt 0,5 mmol/l i den bruksklare emulsjonen.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, emulsjon

Aminosyreoppløsningen og glukoseoppløsningen: klare, fargeløse til stråfargede oppløsninger
Fettemulsjonen: olje-i-vann-emulsjon, melkehvit

	i 1000 ml	i 625 ml	i 1250 ml	i 1875 ml
Energi i form av lipider [kJ (kcal)]	1590 (380)	995 (240)	1990 (475)	2985 (715)
Energi i form av karbohydrater [kJ (kcal)]	2415 (575)	1510 (360)	3015 (720)	4520 (1080)
Energi i form av aminosyrer [kJ (kcal)]	940 (225)	585 (140)	1170 (280)	1755 (420)
Energi ikke-protein [kJ (kcal)]	4005 (955)	2505 (600)	5005 (1195)	7510 (1795)
Total energi [kJ (kcal)]	4945 (1180)	3090 (740)	6175 (1475)	9265 (2215)

Osmolalitet [mosmol/kg]	1840
Teoretisk osmolaritet [mosmol/liter]	1330
pH	5,0 - 6,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tilførsel av energi, essensielle fettsyrer inkludert omega-3- og omega-6-fettsyrer, aminosyrer og væske ved parenteral ernæring til pasienter med moderat til alvorlig katabolisme når peroral eller enteral næringstilførsel er umulig, utilstrekkelig eller kontraindisert.

Nutriflex Omega Special elektrolytfri er indisert til voksne, ungdom og barn over 2 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen tilpasses pasientens individuelle behov.

Nutriflex Omega Special elektrolytfri bør administreres som kontinuerlig infusjon. For å unngå mulige komplikasjoner bør det i løpet av de første 30 minuttene foretas en gradvis økning i infusjonshastigheten opp til ønsket infusjonshastighet.

Voksne

Maksimal daglig dose er 35 ml/kg kroppsvekt. Dette tilsvarer:

2,0 g aminosyrer /kg kroppsvekt per dag

5,04 g glukose /kg kroppsvekt per dag

1,4 g lipider /kg kroppsvekt per dag.

Maksimal infusjonshastighet er 1,7 ml/kg kroppsvekt per time. Dette tilsvarer:

0,1 g aminosyrer /kg kroppsvekt per time

0,24 g glukose /kg kroppsvekt per time

0,07 g lipider /kg kroppsvekt per time.

For en pasient som veier 70 kilo tilsvarer dette en maksimal infusjonshastighet på 119 ml per time.

Mengden substrat som administreres er da 6,8 g aminosyrer per time, 17,1 g glukose per time og 4,8 g lipider per time.

Pediatrisk populasjon

Nyfødte, spedbarn og småbarn < 2 år

Nutriflex Omega Special elektrolytfri er kontraindisert hos nyfødte, spedbarn og småbarn < 2 år der cystein kan anses som en betinget essensiell aminosyre (se pkt. 4.3).

Barn i alderen 2 – 18 år

Ingen kliniske studier er utført i den pediatrike populasjonen.

Nutriflex Omega Special elektrolytfri kan kun gi et basistilskudd av næringsstoffer og energi til pediatrike pasienter. Basert på individuelle behov, kan tilskudd av karnitin vurderes hos pediatrike pasienter der det forventes at parenteral ernæring vil bli gitt i mer enn 4 uker.

Den nøyaktige dosen avhenger av pasientens energiforbruk og evnen til å metabolisere virkestoffene i Nutriflex Omega Special elektrolytfri. Dosen bør derfor tilpasses individuelt ut fra alder, kroppsvekt, klinisk tilstand og underliggende sykdom.

Siden Nutriflex Omega Special elektrolytfri ikke inneholder elektrolytter, må disse næringsstoffene administreres separat, etter behov.

På grunn av individuelle behov hos pediatrike pasienter kan det hende at Nutriflex Omega Special elektrolytfri ikke i tilstrekkelig grad dekker behovene for total energi, næringsstoffer, elektrolytter og væske. I slike tilfeller må ekstra aminosyrer, karbohydrater og/eller lipider, mineraler og/eller væske gis i tillegg, etter behov.

Ved doseberegning må hydreringstilstanden til den pediatrike pasienten tas i betraktning.

Størrelsen på posen skal velges ut fra dette.

I tillegg vil daglig behov for væske, glukose og energi reduseres med alder. Det deles derfor inn i to aldersgrupper, 2 – 12 år og 12 – 18 år.

Maksimal daglig dose

I henhold til retningslinjene for pediatrike pasienter avhenger dosen ikke kun av alder, men også av den medisinske tilstanden (akutfase, stabil fase og bedringsfase) til den pediatrike pasienten.

Ved bruk av Nutriflex Omega Special elektrolytfri i aldersgruppen 2 – 12 år er glukosekonsentrasjonen begrensende faktor i akutfasen, mens aminosyrekonsentrasjonen er begrensende i den stabile fasen og i bedringsfasen.

For pasienter i alderen 12 – 18 år er glukosekonsentrasjonen begrensende faktor ved alle medisinske tilstander.

Maksimale daglige doser i henhold til dette er angitt i tabellen nedenfor.

	2 til ≤ 12 år				12 – 18 år			
	Anbefalt	Nutriflex Omega Special elektrolytfri			Anbefalt	Nutriflex Omega Special elektrolytfri		
		Akutt-fase	Stabil fase	Bedrings-fase		Akutt-fase	Stabil fase	Bedrings-fase
Maksimal daglig dose [ml/kg/dag]		25	35,5			9,5	20	30
		tilsvarende				tilsvarende		
Væske [ml/kg/dag]	60 - 100	25	35,5		50 - 70	9,5	20	30
Aminosyrer [g/kg/dag]	1,0 – 2,0 (2,5)	1,4	1,99		1,0 – 2,0	0,53	1,12	1,68
Glukose [g/kg/dag]								
Akuttfase	1,4 – 3,6	3,6			0,7 – 1,4	1,37	-	-
Stabil fase	2,2 – 5,8	-	5,11		1,4 – 2,9	-	2,88	-
Bedringsfase	4,3 – 8,6	-			2,9 – 4,3	-	-	4,3
Lipider [g/kg/dag] ¹⁾	≤ 3	1,0	1,42		≤ 3	0,38	0,8	1,2
Energi [kcal/kg/dag]								
Akuttfase	30 - 45	29,5			20 - 30	11,2	-	-
Stabil fase	40 - 60	-	41,9		25 -40	-	23,6	-
Bedringsfase	55 - 75	-			30 - 55	-	-	35,4

Akuttfase = gjenopplivingsfase der pasienten trenger støtte til vitale organer (sedasjon, kunstig ventilasjon, vasopressorer, livreddende væskebehandling); Stabil fase = pasienten er stabil på, eller kan avslutte denne støtten til vitale organer; Bedringsfase = pasienten mobiliseres.

¹⁾ For å forebygge mangel på essensielle fettsyrer kan det benyttes en dosering av lipidemulsjon som gir et minimumsinntak av linolsyre på 0,1 g/kg/dag, noe som også gir et tilstrekkelig inntak av linolensyre. Dette er tilfellet for alle 20 % lipidemulsjoner som er registrert for pediatrik bruk per i dag (Lapillonne et al. 2018).

Hos barn kan det være nødvendig å starte ernæringsbehandlingen med halvparten av måldosen. Doseringen bør økes trinnvis i samsvar med den enkeltes metabolske kapasitet opp til maksimal dosering.

Maksimal infusjonshastighet

I henhold til retningslinjene for pediatriske pasienter avhenger maksimal infusjonshastighet ikke kun av alder, men også av den medisinske tilstanden (akuttfase, stabil fase og bedringsfase) til den pediatriske pasienten.

For Nutriflex Omega Special elektrolytfri er infusjonshastigheten for glukose begrensende faktor for begge aldersgruppene av pediatriske pasienter ved alle medisinske tilstander.

Maksimale infusjonshastigheter per time i henhold til dette er angitt i tabellen nedenfor.

	2 til ≤ 12 år				12 – 18 år			
	Anbefalt	Nutriflex Omega Special elektrolytfri			Anbefalt	Nutriflex Omega Special elektrolytfri		
		Akutt-fase	Stabil fase	Bedrings-fase		Akutt-fase	Stabil fase	Bedrings-fase
Maksimal infusjonshastighet [ml/kg/time]		0,63	1,25	1,67		0,42	0,83	1,25
		tilsvarende				tilsvarende		

	2 til ≤ 12 år				12 – 18 år			
	Anbefalt	Nutriflex Omega Special elektrolytfri			Anbefalt	Nutriflex Omega Special elektrolytfri		
		Akutt-fase	Stabil fase	Bedrings-fase		Akutt-fase	Stabil fase	Bedrings-fase
Maksimal infusjonshastighet [ml/kg/time]		0,63	1,25	1,67		0,42	0,83	1,25
		tilsvarende				tilsvarende		
Aminosyrer [g/kg/time]	≤ 0,1	0,035	0,07	0,094	≤ 0,1	0,024	0,046	0,07
Glukose [g/kg/time]								
<i>Akutfase</i>	0,09	0,09	-	-	0,03 – 0,06	0,06	-	-
<i>Stabil fase</i>	0,09 – 0,18	-	0,18	-	0,06 – 0,12	-	0,12	-
<i>Bedringsfase</i>	0,18 – 0,24	-	-	0,24	0,12 – 0,18	-	-	0,18
Lipider [g/kg/time]	≤ 0,15	0,025	0,05	0,067	≤ 0,15	0,017	0,033	0,05

Pasienter med nedsatt nyre-/leverfunksjon

Dosen bør justeres individuelt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se også pkt. 4.4).

Pasienter som får intradialytisk parenteral ernæring (IDPN)

Intradialytisk parenteral ernæring er beregnet for ikke-akutt sykdom hos feilernærte dialysepasienter, der veiledning om ernæring eller behandling med orale ernæringstilskudd ikke har hatt effekt. Valg av passende volum Nutriflex Omega Special elektrolytfri som skal brukes ved IDPN skal baseres på avviket mellom oralt matinntak og anbefalt næringsinntak. I tillegg må metabolsk toleranse tas i betraktning. For Nutriflex Omega Special elektrolytfri til pasienter som får IDPN er maksimal infusjonshastighet 2,3 ml/kg/time, tilsvarende 0,13 g aminosyrer/kg/time, 0,33 g glukose/kg/time og 0,092 g lipider/kg/time, administrert i 4 timer. Ved å ta hensyn til kjent aminosyre- (retensjonsrate 73 %) og glukosetap (25 g/4-timers dialyseprosedyre) under dialyse, vil pasienten totalt få 0,095 g aminosyrer/kg/time, 0,24 g glukose/kg/time og 0,092 g lipider/kg/time ved en 4-timers dialyseprosedyre. For en pasient som veier 70 kg tilsvarer dette 27 g aminosyrer, 67 g glukose, 26 g lipider og 644 ml væske.

Behandlingens varighet

Behandlingens varighet for godkjente indikasjoner er ikke begrenset. Under administrering av Nutriflex Omega Special elektrolytfri er det nødvendig å tilføre tilstrekkelige mengder elektrolytter, sporstoffer og vitaminer.

Infusjonsvarighet for én enkelt pose

Anbefalt infusjonsvarighet for en pose med parenteral ernæring er maksimalt 24 timer.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk. Kun til infusjon i en sentral vene.

Ved intradialytisk parenteral ernæring (IDPN) skal innholdet i posen administreres via det venøse dråpekammeret i det ekstrakorporale sirkulasjonssystemet.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor egg-, fisk-, peanøtt- eller soyaprotein eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- medfødte forstyrrelser i aminosyremetabolismen

- alvorlig hyperlipidemi karakterisert ved hypertriglyseridemi (≥ 1000 mg/dl eller 11,4 mmol/liter)
- alvorlig koagulopati
- hyperglykemi som ikke responderer på insulindoser opp til 6 enheter insulin/time
- acidose
- intrahepatisk kolestase
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon uten nyreerstatningsbehandling
- forverring av hemoragisk diatese
- akutte tromboemboliske hendelser, fettemboli

På grunn av preparatets sammensetning, skal ikke Nutriflex Omega Special elektrolytfri brukes til nyfødte, spedbarn og småbarn under 2 år.

Generelle kontraindikasjoner for parenteral ernæring omfatter:

- ustabil livstruende sirkulatorisk status (tilstander med kollaps og sjokk)
- akutfasen av hjerteinfarkt og slag
- ustabil metabolisme (f.eks. alvorlig posttraumatisk metabolisme, koma av ukjent årsak)
- utilstrekkelig cellulær oksygentilførsel
- forstyrrelser i elektrolytt- og væskebalansen
- akutt lungeødem
- dekompensert hjertesvikt

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet bør utvises ved forhøyet serumosmolaritet.

Forstyrrelser i væske-, elektrolytt- og syre-basebalansen skal korrigeres før infusjonsstart.

For rask infusjon kan føre til for stor væsketilførsel og påfølgende patologiske elektrolyttkonsentrasjoner i serum, hyperhydrering og lungeødem.

Infusjonen skal avbrytes umiddelbart ved ethvert tegn eller symptom på anafylaktisk reaksjon (f.eks. feber, skjelvinger, utslett eller dyspné).

Kontroll av serumelektrolytter, væskebalanse, syre-basebalanse, antall blodceller, koagulasjonsstatus og lever- og nyrefunksjon er nødvendig.

Nutriflex Omega Special elektrolytfri inneholder nesten ikke elektrolytter, og brukes derfor spesielt til pasienter med begrensede og/eller spesifikke behov for elektrolytter. Natrium, kalium, kalsium, magnesium og fosfat bør erstattes i henhold til spesifikke behov relatert til klinisk status. Nøye overvåking av elektrolyttnivåer er nødvendig.

Reernæring eller fullernæring hos feilernærte eller underernærte pasienter kan forårsake hypokalemi, hypofosfatemi og hypomagnesemi. Nøye overvåking av serumelektrolytter er påkrevd. Tilstrekkelig tilførsel av elektrolytter i henhold til avvik fra normalverdier er nødvendig.

Triglyseridkonsentrasjonen i serum bør overvåkes ved infusjon av Nutriflex Omega Special elektrolytfri.

Avhengig av pasientens metabolske tilstand, kan hypertriglyseridemi av og til oppstå. Dersom triglyseridkonsentrasjonen i plasma overskrider 4,6 mmol/liter (400 mg/dl) i løpet av administrering av lipider, er det anbefalt å redusere infusjonshastigheten. Dersom triglyseridkonsentrasjonen i plasma overskrider 11,4 mmol/liter (1000 mg/dl), må infusjonen avbrytes, da slike nivåer har vært forbundet med akutt pankreatitt.

Pasienter med nedsatt lipidmetabolisme

Nutriflex Omega Special elektrolytfri bør administreres med forsiktighet til pasienter med forstyrrelser i lipidmetabolismen med økte nivåer av serumtriglyserider, f.eks. nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus, pankreatitt, nedsatt leverfunksjon, hypotyreose (med hypertriglyseridemi), sepsis og metabolsk syndrom. Dersom Nutriflex Omega Special elektrolytfri gis til pasienter med disse tilstandene, er hyppigere overvåking av serumtriglyserider nødvendig for å sikre eliminering av triglyserider og stabile triglyseridnivåer $< 11,4$ mmol/liter (1000 mg/dl).

Ved sammensatte hyperlipidemier og ved metabolsk syndrom, påvirkes triglyseridnivåene av glukose, lipider og overernæring. Dosen justeres tilsvarende. Andre lipid- og glukosekilder, og legemidler som påvirker deres metabolisme, skal vurderes og overvåkes.

Hypertriglyseridemi 12 timer etter administrering av lipider tyder også på en forstyrrelse i lipidmetabolismen.

Som for alle oppløsninger som inneholder karbohydrater, kan administrering av Nutriflex Omega Special elektrolytfri føre til hyperglykemi. Glukosenivået i blodet bør overvåkes. Ved hyperglykemi bør infusjonshastigheten reduseres eller insulin administreres. Dersom pasienten samtidig får andre glukoseoppløsninger intravenøst, skal mengden av glukose som administreres i tillegg tas i betraktning.

Dersom glukosekonsentrasjonen i blodet øker til > 14 mmol/liter (250 mg/dl) i løpet av administreringen, kan avbrudd i tilførselen av emulsjon være indisert.

Sporstoffer og vitaminer bør tilføres i henhold til ernæringsmessige og kliniske behov.

Nutriflex Omega Special elektrolytfri skal ikke gis samtidig med blod i samme infusjonssett pga. fare for pseudoagglutinasjon (se også pkt. 4.5).

Nutriflex Omega Special elektrolytfri er et komplekst sammensatt preparat. Det er derfor sterkt anbefalt å ikke tilsette andre oppløsninger (så lenge det ikke er vist forlikelighet - se pkt. 6.2).

Som for alle intravenøse oppløsninger, spesielt for parenteral ernæring, er det nødvendig å ta strenge aseptiske forholdsregler ved infusjon av Nutriflex Omega Special elektrolytfri.

Pediatrik populasjon

Det er ennå ingen klinisk erfaring med bruk av Nutriflex Omega Special elektrolytfri til barn og ungdom.

Eldre

Doseringen hos eldre er i hovedsak den samme som hos voksne, men forsiktighet bør utvises hos pasienter med ytterligere sykdom, som nedsatt hjertefunksjon eller nedsatt nyrefunksjon, som ofte er forbundet med høy alder.

Pasienter med diabetes mellitus, nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon

Som alle infusjonsoppløsninger som tilføres i store volum, bør Nutriflex Omega Special elektrolytfri administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon.

Det er kun begrenset erfaring med bruk hos pasienter med diabetes mellitus eller nyresvikt.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er overvåking av fosfatnivået nødvendig for å forhindre **hyperfosfatemi**. På den annen side er regelmessig overvåking og passende tilførsel av fosfat nødvendig hos pasienter som får kontinuerlig nyreerstatningsbehandling, for å forhindre **hypofosfatemi**.

Spesielle advarsler/forsiktighetsregler vedrørende hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per flerkammerpose, dvs. så godt som "natriumfritt".

Interferens med laboratorieprøver

Fettinnholdet kan interferere med visse laboratoriemålinger (f.eks. bilirubin, laktatdehydrogenase, oksygenmetning) hvis blodprøven er tatt før fett er tilstrekkelig ute av blodsirkulasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Visse legemidler, som insulin, kan interferere med kroppens lipasesystem. Denne type interaksjon synes imidlertid å kun ha liten klinisk betydning.

Heparin i kliniske doser fører til en forbigående frigjøring av lipoproteinlipase i sirkulasjonen. Dette kan innledningsvis resultere i økt plasmalipolyse etterfulgt av en forbigående reduksjon i triglyseridclearance.

Soyaolje har et naturlig innhold av vitamin K₁. Dette kan interferere med den terapeutiske effekten til kumarinderivater, som bør følges nøye hos pasienter som bruker denne type legemidler.

Nutriflex Omega Special elektrolytfri skal ikke gis samtidig med blod i samme infusjonssett pga. fare for pseudoagglutinasjon (se også pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Nutriflex Omega Special elektrolytfri hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Parenteral ernæring kan være nødvendig under graviditet. Nutriflex Omega Special elektrolytfri bør kun gis til gravide etter nøye vurdering.

Amming

Bestanddelene/metabolitter av Nutriflex Omega Special elektrolytfri skilles ut i morsmelk hos mennesker, men det forventes ingen effekter på diende nyfødte/spedbarn ved terapeutiske doser. Amming anbefales likevel ikke for mødre som får parenteral ernæring.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra bruk av Nutriflex Omega Special elektrolytfri.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nutriflex Omega Special elektrolytfri har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ved korrekt bruk, i form av overvåking av dose, og når sikkerhetsrestriksjoner og -instruksjoner følges, kan det likevel forekomme bivirkninger. Følgende liste inkluderer en rekke systemiske reaksjoner som kan være forbundet med bruk av Nutriflex Omega Special elektrolytfri.

Bivirkninger er angitt i henhold til følgende frekvenser:

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	(frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

<u>Sjeldne:</u>	Hyperkoagulasjon
<u>Ikke kjent:</u>	Leukopeni, trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Allergiske reaksjoner (f.eks. anafylaktiske reaksjoner, hudutslett, hevelser i larynks, munn og ansikt)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: Redusert appetitt

Svært sjeldne: Hyperlipidemi, hyperglykemi, metabolsk acidose
Hyppigheten av disse bivirkningene er doseavhengig og kan være høyere ved absolutt eller relativ overdosering av lipider.

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: Hodepine, døsighet

Karsykdommer

Sjeldne: Hypertensjon eller hypotensjon, flushing

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: Dyspné, cyanose

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Kvalme, oppkast

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent: Kolestase

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Erytem, svetting

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Sjeldne: Smerter i rygg, skjelett, bryst- og lumbalregionen

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne: Økt kroppstemperatur, kuldefølelse, frysninger

Svært sjeldne: "Fat overload"-syndrom (se detaljer under)

Infusjonen må avbrytes dersom det oppstår bivirkninger.

Infusjonen må avbrytes dersom triglyseridnivået overskrider 11,4 mmol/liter (1000 mg/dl) under infusjonen. Med nivåer > 4,6 mmol/liter (400 mg/dl), kan infusjonen fortsette med lavere dosering (se pkt. 4.4).

Dersom infusjonen startes opp igjen bør pasienten følges nøye, særlig i begynnelsen, og serumtriglyserider bør bestemmes med korte intervaller.

Informasjon om enkelte bivirkninger

Kvalme, oppkast og manglende appetitt er symptomer som ofte er relatert til tilstander der parenteral ernæring er indisert, og kan samtidig være forbundet med parenteral ernæring.

"Fat overload"-syndrom

Nedsatt evne til å eliminere triglyserider kan føre til "fat overload"-syndrom, som kan oppstå på grunn av overdosering. Mulige tegn på metabolsk overbelastning må observeres. Årsaken kan være genetisk (individuell forskjellig metabolisme) eller at fettmetabolismen kan være påvirket av pågående eller tidligere sykdom. Syndromet kan også oppstå under alvorlig hypertriglyseridemi, selv ved anbefalt infusjonshastighet, og i forbindelse med plutselige forandringer i pasientens kliniske tilstand, slik som nedsatt nyrefunksjon eller infeksjon. "Fat overload"-syndromet karakteriseres ved hyperlipidemi,

feber, fettinfiltrasjon, hepatomegali med eller uten gulsott, splenomegali, anemi, leukopeni, trombocytopeni, koagulasjonsforstyrrelser, hemolyse og retikulocytose, unormale verdier i leverfunksjonstester og koma. Symptomene er vanligvis reversible hvis infusjonen av fettemulsjon avbrytes.

Dersom det oppstår tegn på "fat overload"-syndrom, bør infusjonen med Nutriflex Omega Special elektrolytfri avbrytes umiddelbart.

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/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering med væske

Hyperhydrering, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og lungeødem.

Symptomer på overdosering med aminosyrer

Renalt aminosyretap med påfølgende forstyrrelser i aminosyrebalsen, kvalme, oppkast og skjelving.

Symptomer på overdosering med glukose

Hyperglykemi, glukosuri, dehydrering, hyperosmolalitet, hyperglykemisk-hyperosmolar koma.

Symptomer på overdosering med lipider

Se pkt. 4.8.

Behandling

Infusjonen må avbrytes umiddelbart ved overdosering. Videre behandling avhenger av de aktuelle symptomene og alvorlighetsgraden. Når infusjonen gjenopptas etter at symptomene har opphørt, anbefales det at infusjonshastigheten økes gradvis under oppfølging med hyppige intervaller.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Oppløsninger for parenteral ernæring, kombinasjoner,
ATC-kode: B05B A10

Virkningsmekanisme

Hensikten med parenteral ernæring er å tilføre kroppen alle næringsstoffer som er nødvendige for vekst og/eller regenerering av vev, i tillegg til opprettholdelse av alle kroppsfunksjoner.

Aminosyrene er spesielt viktige fordi noen av dem er essensielle komponenter i proteinsyntesen. Samtidig administrering av energikilder (karbohydrater/lipider) er nødvendig for å sikre at aminosyrene brukes til regenerering og oppbygging av vev, og å forhindre at de blir brukt som energikilde.

Glukose metaboliseres overalt i kroppen. Noen vevstyper og organer, slik som CNS, beinmarg, erytrocytter, tubulært epitel, får dekket energibehovet kun fra glukose. I tillegg er glukose en strukturell byggestein for forskjellige cellekomponenter.

Lipider har høy energitetthet og er derfor en effektiv form for energitilførsel. Langkjedete triglyserider tilfører organismen essensielle fettsyrer for syntese av cellekomponenter. Fettemulsjonen inneholder derfor triglyserider av medium og lang kjedelengde (fra soyaolje og fiskeolje).

Fraksjonen med langkjedete triglyserider inneholder omega-6- og omega-3-triglyserider for tilførsel av flerumettede fettsyrer. Hovedsakelig skal disse forhindre og behandle mangel på essensielle fettsyrer, men de er også en energikilde. Nutriflex Omega Special elektrolytfri inneholder essensielle omega-6-fettsyrer, hovedsakelig i form av linolensyre, og omega-3-fettsyrer i form av alfa-linolensyre, eikosa-pentaensyre og dokosaheksaensyre. Forholdet omega-6-/omega-3-fettsyrer i Nutriflex Omega Special elektrolytfri er ca. 2,5:1.

Hydrolyse, eliminasjon fra sirkulasjonen og fullstendig oksidasjon skjer hurtigere for triglyserider av medium kjedelengde enn for de langkjedete. De foretrekkes som energikilde, spesielt i tilfeller hvor det forekommer forstyrrelser i nedbrytning og/eller utnyttelse av langkjedete triglyserider, f.eks. ved mangel på lipoproteinlipase og/eller lipoproteinlipase kofaktorer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Nutriflex Omega Special elektrolytfri administreres intravenøst. Alle innholdsstoffene er dermed umiddelbart tilgjengelige for metabolisme.

Distribusjon

Dosen, infusjonshastigheten, metabolismen og individuelle faktorer hos pasienten (fastenivå) er av avgjørende betydning for den maksimale triglyseridkonsentrasjonen som kan oppnås. Ved bruk av legemidlet i henhold til doseringsanbefalingene, overskrider vanligvis ikke triglyseridkonsentrasjonene 4,6 mmol/liter (400 mg/dl).

Fettsyrer av medium kjedelengde har lav affinitet for albumin. I dyrestudier med administrering av emulsjoner kun bestående av triglyserider av medium kjedelengde, er det vist at fettsyrer av medium kjedelengde kan krysse blod-hjernebarrieren ved overdosering. Da langkjedete triglyserider har en hemmende effekt på hydrolysen av triglyserider av medium kjedelengde, ble det ikke sett bivirkninger med emulsjon bestående av en blanding av triglyserider av medium og lang kjedelengde. Toksiske effekter på hjernen kan derfor utelukkes etter administrering av Nutriflex Omega Special elektrolytfri.

Aminosyrer inkorporeres i en rekke proteiner i ulike organer i kroppen. I tillegg finnes hver aminosyre som fri aminosyre i blodet og inne i cellene.

Ettersom glukose er vannløselig, distribueres det med blodet i hele kroppen. Først fordeles glukoseoppløsningen i det intravaskulære rommet og deretter tas det opp intracellulært.

Det er ingen tilgjengelige data vedrørende transport av komponentene over placentabarrieren.

Biotransformasjon

Aminosyrene som ikke går inn i proteinsyntese metaboliseres på følgende måte: Aminogruppen spaltes av karbonskjelettet ved transaminering. Karbonkjeden blir enten oksidert direkte til CO₂ eller benyttet som substrat for glukoneogenesen i leveren. Aminogruppen omdannes også til urea i leveren.

Glukose metaboliseres til CO₂ og H₂O via kjente metabolismeveier. Noe glukose benyttes til lipidsyntese.

Etter infusjon hydrolyseres triglyserider til glyserol og fettsyrer. Begge inkorporeres i fysiologiske veier for energiproduksjon, syntese av biologisk aktive molekyler, glukoneogenese og nysyntese av lipider.

Mer detaljert: Langkjedete flerumettede omega-3-fettsyrer erstatter arakidonsyre som eikosanoids substrat i cellemembraner og reduserer dannelsen av inflammatoriske eikosanoider og

cytokiner i kroppen. Dette kan være fordelaktig for pasienter med risiko for å utvikle en hyperinflammatorisk tilstand og sepsis.

Eliminasjon

Kun mindre mengder aminosyrer utskilles uendret i urin.

Overskudd av glukose skilles ut i urin kun hvis den renale terskelen for glukose er nådd.

Både triglyserider fra soyaolje og triglyserider av medium kjedelengde metaboliseres fullstendig til CO₂ og H₂O. Kun små mengder lipider går tapt ved at celler løsner fra huden og annet epitel. Renal utskillelse forekommer i praksis ikke.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier er ikke utført med Nutriflex Omega Special elektrolytfri.

Det er ikke forventet toksiske effekter av blandinger av næringsstoffer gitt som substitusjonsbehandling med anbefalte doser.

Reproduksjonstoksisitet

Fytoøstrogener, slik som beta-sitosterol, kan finnes i forskjellige vegetabiliske oljer, spesielt i soyaolje. Det ble sett nedsatt fertilitet hos rotte og kanin etter subkutan og intravaginal administrering av beta-sitosterol. Etter administrering av ren beta-sitosterol ble det registrert en nedgang i testikkelvekt og redusert spermiekonsentrasjon hos hannrotte og nedsatt drektighetsrate hos hunnkanin. Ut ifra det som hittil er kjent, er de observerte effektene hos dyr imidlertid ikke relevante for klinisk bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sitronsyremonohydrat (til pH-justering)
Glyserol
Eggfosfolipider til injeksjon
Natriumoleat
Alfa-tokoferol, helracemisk
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler uten at forlikelighet er vist, se pkt. 6.6.

Nutriflex Omega Special elektrolytfri skal ikke gis samtidig med blod, se pkt. 4.4 og 4.5.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet
2 år

Etter fjerning av den beskyttende ytterposen og etter blanding av innholdet i posen
Kjemisk og fysiokjemisk stabilitet under bruk av blandingen med aminosyrer, glukose og fett er vist i 7 dager ved 2 – 8 °C og i ytterligere 2 dager ved 25 °C.

Etter blanding med forlikelige tilsetninger

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart etter blanding med tilsetninger. Dersom det ikke brukes umiddelbart etter blanding med tilsetninger, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold før administrering.

Etter anbrudd (tilkobling av infusjonssett i infusjonsporten)

Emulsjonen skal brukes umiddelbart etter at beholderen er anbrutt.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

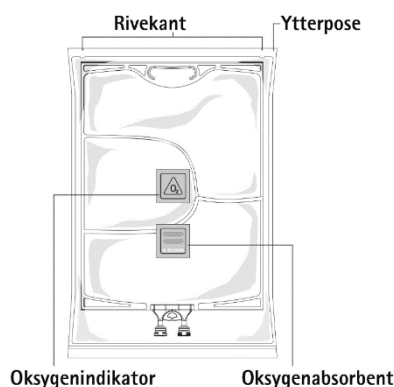
Skal ikke fryses. Dersom innholdet har vært frosset, skal posen kastes.

Oppbevar infusjonsposen i den beskyttende ytterposen for å beskytte mot lys.

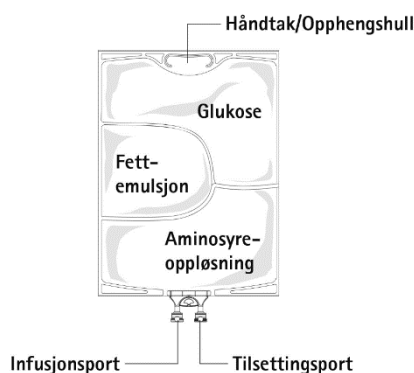
6.5 Emballasje (type og innhold)

Nutriflex Omega Special elektrolytfri leveres i fleksible flerkammerposer av folie bestående av flere lag. Det innerste laget som er i kontakt med oppløsningen består av polypropylen. Den doble porten er laget av polypropylen og styren/etylen/butylene/styren. Flerkammerposene inneholder:

- 625 ml (250 ml aminosyreoppløsning + 125 ml fettemulsjon + 250 ml glukoseoppløsning)
- 1250 ml (500 ml aminosyreoppløsning + 250 ml fettemulsjon + 500 ml glukoseoppløsning)
- 1875 ml (750 ml aminosyreoppløsning + 375 ml fettemulsjon + 750 ml glukoseoppløsning)



Figur A



Figur B

Figur A: Flerkammerposen er pakket i en beskyttende ytterpose. Mellom posen og ytterposen er det plassert en oksygenabsorbent og en oksygenindikator. Posen med oksygenabsorbent er laget av inert materiale som inneholder jernhydroksid.

Figur B: Det øvre kammeret inneholder en glukoseoppløsning, det midtre kammeret inneholder fettemulsjon og det nedre kammeret inneholder en aminosyreoppløsning.

Det øvre og det midtre kammeret kan kobles sammen med det nedre kammeret ved å åpne de sveisede forseglingene.

Posen er designet slik at aminosyrer, glukose og lipider kan blandes i ett enkelt kammer. Ved å åpne de sveisede forseglingene blandes innholdet sterilt og danner en emulsjon.

Hver posestørrelse leveres i esker med 5 poser.

Pakningsstørrelser: 5 x 625 ml, 5 x 1250 ml og 5 x 1875 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Preparater for parenteral ernæring skal inspiseres visuelt med hensyn til skade, misfarging og ustabil emulsjon før bruk.

Ikke bruk poser som er skadet. Ytterposen, den indre posen og de sveisede forseglingene mellom kamrene skal være intakte. Skal bare brukes hvis aminosyre- og glukoseoppløsningene er klare og fargeløse til stråfargede, og fettemulsjonen er homogen med melkehvitt utseende. Skal ikke brukes hvis oppløsningene inneholder utfellinger.

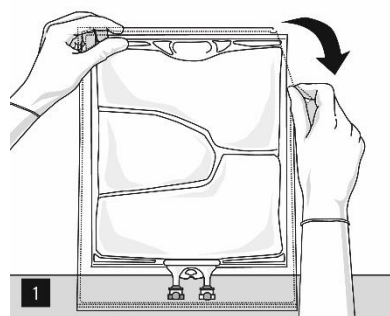
Skal ikke brukes hvis emulsjonen er misfarget eller viser tegn på faseseparasjon (oljedråper, oljelag) etter blanding av innholdet i de tre kamrene. Avslutt infusjonen umiddelbart ved misfarging av emulsjonen eller tegn på faseseparasjon.

Fargen på oksygenindikatoren (figur A) skal sjekkes før ytterposen åpnes. Skal ikke brukes hvis oksygenindikatoren har blitt rosa. Skal bare brukes hvis oksygenindikatoren er gul.

Tilberedning av ferdig emulsjon

Prinsipper for aseptisk teknikk må følges nøye.

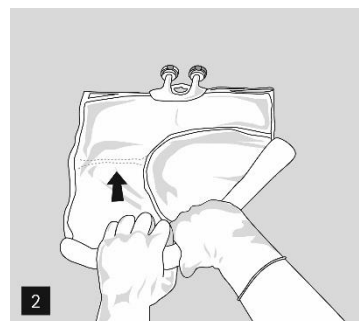
Åpning: Riv opp ytterposen ved å dra i rivekantene (figur 1). Ta posen ut av den beskyttende ytterposen. Kast ytterpose, oksygenindikator og oksygenabsorbent.



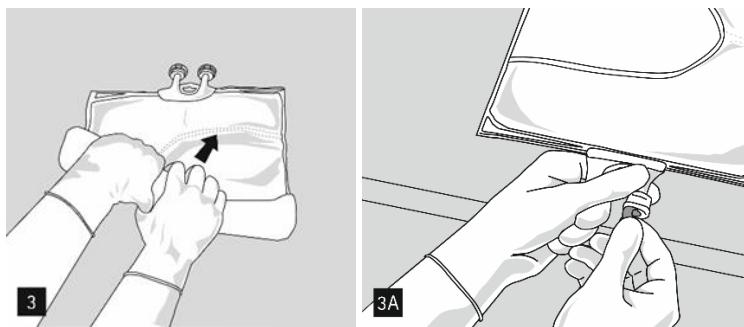
Inspiser den indre posen visuelt for lekkasjer. Poser som lekker skal kastes, da sterilitet ikke kan garanteres.

Blanding av innholdet i posen og tilsetninger

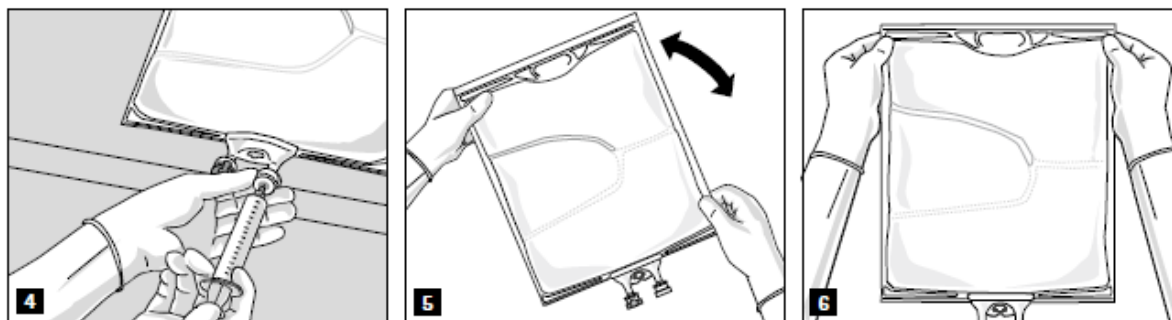
For å åpne og blande kamrene sekvensielt, rull posen med begge hender, og begynn med å åpne den sveisede forseglingen som skiller det øvre kammeret (glukose) og det nedre kammeret (aminosyrer) (figur 2).



Fortsett deretter å presse, slik at den sveisede forseglingen som skiller det midtre kammeret (lipider) og det nedre kammeret åpnes (figur 3).



Etter at innholdet i alle kamrene er blandet og aluminiumsforseglingen er fjernet (figur 3A), kan forlikelige tilsetninger tilføres via tilsettingsporten (figur 4). Bland innholdet grundig (figur 5) og inspiser blandingen visuelt (figur 6). Blandingen er en melkehvít, homogen olje-i-vann-emulsjon. Emulsjonen skal ikke vise tegn på faseseparasjon.



Nutriflex Omega Special elektrolytfri kan blandes med følgende tilsetninger opptil de øvre konsentrasjonsgrensene eller maksimal mengde tilsetning etter blanding, som er spesifisert nedenfor. De ferdige blandingene er stabile i 7 dager ved 2 – 8 °C og i ytterligere 2 dager ved 25 °C.

- Elektrolytter: Stabilitet er vist for en total mengde på opptil 200 mmol/liter natrium + kalium (totalt), 9,6 mmol/liter magnesium og 6,4 mmol/liter kalsium i blandingen av de tre oppløsningene.
- Fosfat: Stabilitet er vist for en maksimal konsentrasjon på opptil 20 mmol/liter for uorganisk fosfat eller en maksimal konsentrasjon på opptil 30 mmol/liter for organisk fosfat (ikke begge samtidig).
- Alanylglutamin: Opptil 24 g/liter.
- Sporstoffer og vitaminer: Stabilitet er vist med kommersielt tilgjengelige oppløsninger med flere sporstoffer og multivitamin, opptil standarddose anbefalt av respektiv produsent av mikroernæringen.

Detaljert informasjon om tilsettingene nevnt ovenfor og tilsvarende holdbarhet for slike blandinger kan fås på forespørsel fra produsenten.

Klargjøring for infusjon

Emulsjonen skal alltid ha romtemperatur før infusjonen igangsettes.

Fjern aluminiumsfolien fra infusjonsporten (figur 7) og fest den til infusjonssettet (figur 8). Bruk et ikke-ventilert infusjonssett eller steng luftinntaket på et ventilert sett. Heng posen på et infusjonsstativ (figur 9) og utfør infusjonen ved bruk av standard infusjonsteknikk.



Kun til engangsbruk. Beholder og ubrukt innhold skal kastes etter bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Delvis brukte beholdere skal ikke kobles til på nytt.

Dersom filtre benyttes, må disse være lipidpermeable (porestørrelse $\geq 1,2$ mikrometer).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

B.Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadresse:

B.Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Tyskland

Tlf: +49-5661-71-0

Faks: +49-5661-71-4567

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10256

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.01.2017

Dato for siste fornyelse: 13. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

08.02.2024