

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nutriflex Omega Plus 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 1250 ml	i 1875 ml	i 2500 ml
Glukosemonohydrat	132,0 g	165,0 g	247,5 g	330,0 g
tilsvarende glukose	120,0 g	150,0 g	225,0 g	300,0 g
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat	1,872 g	2,340 g	3,510 g	4,680 g
Sinkacetatdihydrat	5,264 mg	6,580 mg	9,870 mg	13,16 mg

<i>fra midtre kammer (fettemulsjon)</i>	i 1000 ml	i 1250 ml	i 1875 ml	i 2500 ml
Triglyserider av medium kjedelengde	20,00 g	25,00 g	37,50 g	50,00 g
Soyaolje, rensed	16,00 g	20,00 g	30,00 g	40,00 g
Omega-3-syretriglyserider	4,000 g	5,000 g	7,500 g	10,00 g

<i>fra nedre kammer (aminosyreoppløsning)</i>	i 1000 ml	i 1250 ml	i 1875 ml	i 2500 ml
Isoleucin	2,256 g	2,820 g	4,230 g	5,640 g
Leucin	3,008 g	3,760 g	5,640 g	7,520 g
Lysinhydroklorid	2,728 g	3,410 g	5,115 g	6,820 g
tilsvarende lysin	2,184 g	2,729 g	4,094 g	5,459 g
Metionin	1,880 g	2,350 g	3,525 g	4,700 g
Fenylalanin	3,368 g	4,210 g	6,315 g	8,420 g
Treonin	1,744 g	2,180 g	3,270 g	4,360 g
Tryptofan	0,544 g	0,680 g	1,020 g	1,360 g
Valin	2,496 g	3,120 g	4,680 g	6,240 g
Arginin	2,592 g	3,240 g	4,860 g	6,480 g
Histidinhydrokloridmonohydrat	1,624 g	2,030 g	3,045 g	4,060 g
tilsvarende histidin	1,202 g	1,503 g	2,254 g	3,005 g
Alanin	4,656 g	5,820 g	8,730 g	11,64 g
Aspartinsyre	1,440 g	1,800 g	2,700 g	3,600 g
Glutaminsyre	3,368 g	4,210 g	6,315 g	8,420 g
Glysin	1,584 g	1,980 g	2,970 g	3,960 g
Prolin	3,264 g	4,080 g	6,120 g	8,160 g
Serin	2,880 g	3,600 g	5,400 g	7,200 g
Natriumhydroksid	0,781 g	0,976 g	1,464 g	1,952 g
Natriumklorid	0,402 g	0,503 g	0,755 g	1,006 g
Natriumacetattrihydrat	0,222 g	0,277 g	0,416 g	0,554 g
Kaliumacetat	2,747 g	3,434 g	5,151 g	6,868 g
Magnesiumacetattetrahydrat	0,686 g	0,858 g	1,287 g	1,716 g
Kalsiumkloriddihydrat	0,470 g	0,588 g	0,882 g	1,176 g

	i 1000 ml	i 1250 ml	i 1875 ml	i 2500 ml
Aminosyreinnhold [g]	38	48	72	96
Nitrogeninnhold [g]	5,4	6,8	10,2	13,6
Karbohydratinnhold [g]	120	150	225	300
Lipidinnhold [g]	40	50	75	100

Elektrolytter [mmol]	i 1000 ml	i 1250 ml	i 1875 ml	i 2500 ml
Natrium	40	50	75	100
Kalium	28	35	52,5	70
Magnesium	3,2	4,0	6,0	8,0
Kalsium	3,2	4,0	6,0	8,0
Sink	0,024	0,03	0,045	0,06
Klorid	36	45	67,5	90
Acetat	36	45	67,5	90
Fosfat	12	15	22,5	30

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Total mengde natrium per 1000 ml av den bruksferdige emulsjonen er 40,5 mmol (931 mg).

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 1250 ml	i 1875 ml	i 2500 ml
Energi i form av lipider [kJ (kcal)]	1590 (380)	1990 (475)	2985 (715)	3980 (950)
Energi i form av karbohydrater [kJ (kcal)]	2010 (480)	2510 (600)	3765 (900)	5020 (1200)
Energi i form av aminosyrer [kJ (kcal)]	635 (150)	800 (190)	1200 (285)	1600 (380)
Energi ikke-protein [kJ (kcal)]	3600 (860)	4500 (1075)	6750 (1615)	9000 (2155)
Total energi [kJ (kcal)]	4235 (1010)	5300 (1265)	7950 (1900)	10600 (2530)

Osmolalitet [mosmol/kg]	1540
Teoretisk osmolaritet [mosmol/liter]	1215
pH	5,0 - 6,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen tilpasses pasientens individuelle behov.

Nutriflex Omega Plus 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 40 ml/kg kroppsvekt. Dette tilsvarer:

1,54 g aminosyrer /kg kroppsvekt per dag
4,8 g glukose /kg kroppsvekt per dag
1,6 g lipider /kg kroppsvekt per dag.

Maksimal infusjonshastighet er 2,0 ml/kg kroppsvekt per time. Dette tilsvarer:

0,08 g aminosyrer /kg kroppsvekt per time
0,24 g glukose /kg kroppsvekt per time
0,08 g lipider /kg kroppsvekt per time.

For en pasient som veier 70 kilo tilsvarer dette en maksimal infusjonshastighet på 140 ml per time. Mengden substrat som administreres er da 5,4 g aminosyrer per time, 16,8 g glukose per time og 5,6 g lipider per time.

Pediatrisk populasjon

Nyfødte, spedbarn og småbarn < 2 år

Nutriflex Omega Plus 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 pediatriske populasjonen.

Nutriflex Omega Plus kan kun gi et basistilskudd av næringsstoffer og energi til pediatriske pasienter. Basert på individuelle behov, kan tilskudd av karnitin vurderes hos pediatriske 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 Plus. Dosen bør derfor tilpasses individuelt ut fra alder, kroppsvekt, klinisk tilstand og underliggende sykdom.

På grunn av individuelle behov hos pediatriske pasienter kan det hende at Nutriflex Omega Plus 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 pediatriske 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 pediatriske pasienter avhenger dosen ikke kun av alder, men også av den medisinske tilstanden (akutfase, stabil fase og bedringsfase) til den pediatriske pasienten.

Ved bruk av Nutriflex Omega Plus i aldersgruppen 2 – 12 år er glukosekonsentrasjonen begrensende faktor for maksimal daglig dose i akutfasen, og magnesiumkonsentrasjonen i den stabile fasen og i bedringsfasen.

For pasienter i alderen 12 – 18 år er glukosekonsentrasjonen begrensende faktor i akutfasen og i den stabile fasen, mens magnesiumkonsentrasjonen er begrensende i bedringsfasen.

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

	2 til ≤ 12 år				12 – 18 år			
	Anbefalt	Nutriflex Omega Plus			Anbefalt	Nutriflex Omega Plus		
		Akutt-fase	Stabil fase	Bedrings-fase		Akutt-fase	Stabil fase	Bedrings-fase

Maksimal daglig dose [ml/kg/dag]		30	31		11,5	24	31
		tilsvarende			tilsvarende		
Væske [ml/kg/dag]	60 - 100	30	31	50 - 70	11,5	24	31
Aminosyrer [g/kg/dag]	1,0 – 2,0 (2,5)	1,14	1,18	1,0 – 2,0	0,44	0,91	1,18
Glukose [g/kg/dag]							
Akutfase	1,4 – 3,6	3,6		0,7 – 1,4	1,38	-	-
Stabil fase	2,2 – 5,8	-	3,72	1,4 – 2,9	-	2,88	-
Bedringsfase	4,3 – 8,6	-		2,9 – 4,3	-	-	3,72
Lipider [g/kg/dag]	≤ 3	1,2	1,24	≤ 3	0,46	0,96	1,24
Energi [kcal/kg/dag]							
Akutfase	30 - 45	30,3		20 - 30	11,6	-	-
Stabil fase	40 - 60	-	31,3	25 - 40	-	24,2	-
Bedringsfase	55 - 75	-		30 - 55	-	-	31,3
Natrium [mmol/kg/dag]	1 - 3	1,2	1,24	1 - 3	0,46	0,96	1,24
Kalium [mmol/kg/dag]	1 - 3	0,84	0,87	1 - 3	0,32	0,67	0,87
Kalsium [mmol/kg/dag]	0,25 – 0,4	0,096	0,099	0,25 – 0,4	0,037	0,077	0,099
Magnesium [mmol/kg/dag]	0,1	0,096	0,099	0,1	0,037	0,077	0,099
Klorid [mmol/kg/dag]	2 - 4	1,08	1,12	2 - 4	0,41	0,86	1,12
Fosfat [mmol/kg/dag]	0,2 - 0,7	0,36	0,37	0,2 - 0,7	0,14	0,29	0,37
Akutfase = 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							

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 (akutfase, stabil fase og bedringsfase) til den pediatriske pasienten.

For Nutriflex Omega Plus 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 Plus			Anbefalt	Nutriflex Omega Plus		
		Akutt-fase	Stabil fase	Bedrings-fase		Akutt-fase	Stabil fase	Bedrings-fase
Maksimal infusjonshastighet [ml/kg/time]		0,75	1,5	2,0		0,5	1,0	1,5
		tilsvarende				tilsvarende		
Aminosyrer [g/kg/time]	≤ 0,1	0,029	0,057	0,076	≤ 0,1	0,019	0,038	0,057
Glukose [g/kg/time]								
Akutfase	0,09	0,09	-	-	0,03 – 0,06	0,06		-
Stabil fase	0,09 – 0,18	-	0,18	-	0,06 – 0,12	-	0,12	-
Bedringsfase	0,18 – 0,24	-	-	0,24	0,12 – 0,18	-		0,18
Lipider [g/kg/time]	≤ 0,15	0,03	0,06	0,08	≤ 0,15	0,02	0,04	0,06

Pasienter med nedsatt nyre-/leverfunksjon

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

Behandlingens varighet

Behandlingens varighet for godkjente indikasjoner er ikke begrenset. Under administrering av Nutriflex Omega Plus er det nødvendig å tilføre tilstrekkelige mengder 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.

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 Plus 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).

Triglyseridkonsentrasjonen i serum bør overvåkes ved infusjon av Nutriflex Omega Plus.

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 Plus 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 Plus 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 Plus 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.

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.

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

Substitusjon av elektrolytter, vitaminer og sporstoffer kan være nødvendig ved behov. Ettersom Nutriflex Omega Plus inneholder sink, magnesium, kalsium og fosfat, bør forsiktighet utvises ved samtidig administrering av oppløsninger som inneholder disse stoffene.

Nutriflex Omega Plus 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).

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

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

Pediatrisk populasjon

Det er ennå ingen klinisk erfaring med bruk av Nutriflex Omega Plus 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 Plus administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt hjerte- eller nyrefunksjon.

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

Dette legemidlet inneholder 0,931 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,047 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Maksimal daglig dose av dette legemidlet for en voksen person som veier 70 kg, tilsvarer 130 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Nutriflex Omega Plus anses å ha et høyt innhold av natrium. Dette må spesielt tas i betraktning hos personer som går på en saltfattig diett.

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.

Kaliumholdige oppløsninger som Nutriflex Omega Plus bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker legemidler som øker kaliumkonsentrasjonen i serum, som kaliumsparende diuretika (triamteren, amilorid, spironolakton), ACE-hemmere (f.eks. kaptopril, enalapril), angiotensin II-reseptorantagonister (f.eks. losartan, valsartan), ciklosporin og takrolimus.

Kortikosteroider og ACTH er forbundet med natrium- og væskeretensjon.

Nutriflex Omega Plus 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 Plus hos gravide kvinner.

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

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

Amming

Bestanddel/metabolitter av Nutriflex Omega Plus 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 Plus.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nutriflex Omega Plus 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 Plus.

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

<u>Sjeldne:</u>	Allergiske reaksjoner (f.eks. anafylaktiske reaksjoner, hudutslett, hevelser i larynks, munn og ansikt)
-----------------	---

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

<u>Mindre vanlige:</u>	Redusert appetitt
<u>Svært sjeldne:</u>	Hyperlipidemi, hyperglykemi, metabolsk acidose
	Hyppigheten av disse bivirkningene er doseavhengig og kan være høyere ved absolutt eller relativ overdosering av lipider.

Nevrologiske sykdommer

<u>Sjeldne:</u>	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 (individuelt forskjellig metabolsisme) 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 Plus 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 og elektrolytter

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. Fetteemulsjonen 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 Plus 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 Plus 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 Plus 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 Plus.

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 Plus.

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 Hjelpestoffer

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

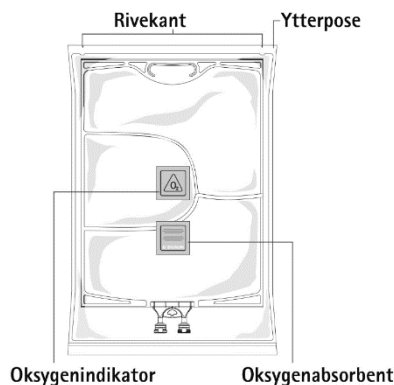
6.4 Oppbevaringsbetingelser

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.

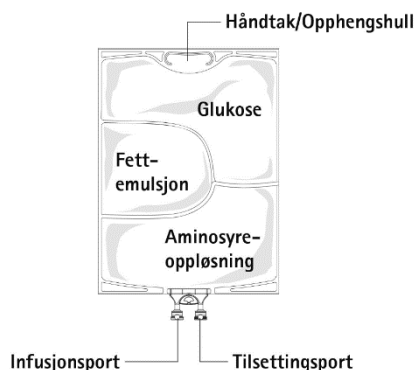
6.5 Emballasje (type og innhold)

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

- 1250 ml (500 ml aminosyreoppløsning + 250 ml fettemulsjon + 500 ml glukoseoppløsning)
- 1875 ml (750 ml aminosyreoppløsning + 375 ml fettemulsjon + 750 ml glukoseoppløsning)
- 2500 ml (1000 ml aminosyreoppløsning + 500 ml fettemulsjon + 1000 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, lipider og elektrolytter 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 1250 ml, 5 x 1875 ml og 5 x 2500 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.

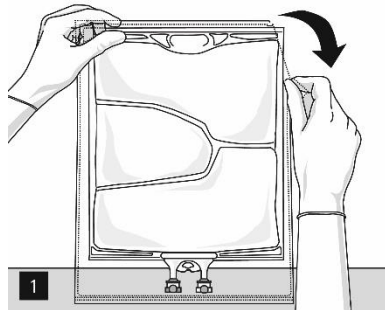
Skal ikke brukes hvis emulsjonen er misfarget eller viser tegn på faseseparasjon (oljedråper, oljelag) etter blanding av innholdet i de tre kamrene. Avslutt infusjonen umiddelbart ved misfarging av emulsjonen eller tegn på faseseparasjon.

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.

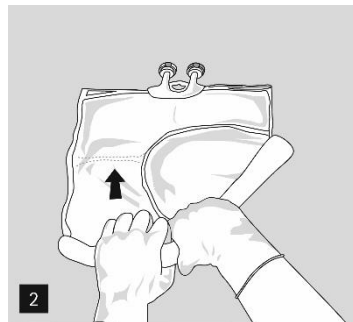
Åpning: Riv opp ytterposen ved å dra i rivekantene (figur 1). Ta posen ut av den beskyttende ytterposen. Kast ytterpose, oksygenindikator og oksygenabsorbent.



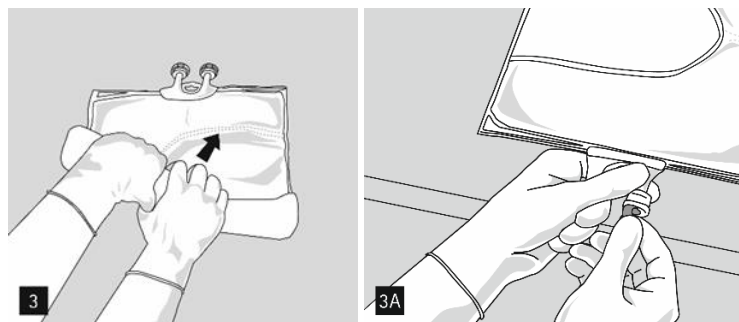
Inspiser den indre posen visuelt for lekkasjer. Poser som lekker skal kastes, da sterilitet ikke kan garanteres.

Blanding av innholdet i posen og tilsettinger

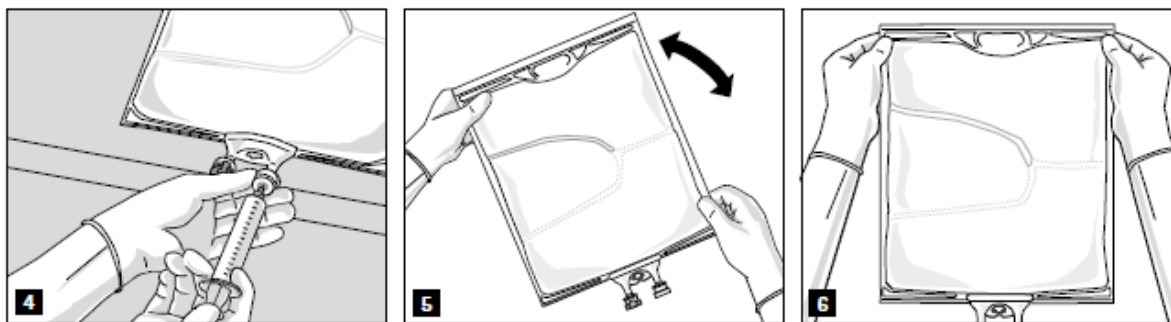
For å åpne og blande kamrene sekvensielt, rull posen med begge hender, og begynn med å åpne den sveisede forseglingen som skiller det øvre kammeret (glukose) og det nedre kammeret (aminozyrer) (figur 2).



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 tilsettinger 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 Plus 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: Det må tas hensyn til elektrolyttene som allerede er tilstede i posen. 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.
- 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 tilsetningene 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)

14-10395

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2017
Dato for siste fornyelse: 13. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

08.02.2024