

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Numeta G13E 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
300 ml	80 ml	160 ml	60 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, 240 ml oppløsning) eller tre (aminosyrer, glukose og lipid, tre-kammerpose, 300 ml emulsjon) kamrene vises i tabellen nedenfor:

Sammensetning		
Virkestoffer	Aktivert tokammerpose (240 ml)	Aktivert trekammerpose (300 ml)
Aminosyrekompartimenter		
Alanin	0,75 g	0,75 g
Arginin	0,78 g	0,78 g
Aspartinsyre	0,56 g	0,56 g
Cystein	0,18 g	0,18 g
Glutaminsyre	0,93 g	0,93 g
Glycin	0,37 g	0,37 g
Histidin	0,35 g	0,35 g
Isoleucin	0,62 g	0,62 g
Leucin	0,93 g	0,93 g
Lysinmonohydrat (ekvivalent med lysin)	1,15 g (1,03 g)	1,15 g (1,03 g)
Metionin	0,22 g	0,22 g
Ornithinhydroklorid (ekvivalent med ornitin)	0,30 g (0,23 g)	0,30 g (0,23 g)
Fenylalanin	0,39 g	0,39 g
Prolin	0,28 g	0,28 g
Serin	0,37 g	0,37 g
Taurin	0,06 g	0,06 g
Treonin	0,35 g	0,35 g
Tryptofan	0,19 g	0,19 g
Tyrosin	0,07 g	0,07 g

Sammensetning		
Virkestoffer	Aktivert tokammerpose (240 ml)	Aktivert trekammerpose (300 ml)
Valin	0,71 g	0,71 g
Kaliumacetat	0,61 g	0,61 g
Kalsiumkloriddihydrat	0,55 g	0,55 g
Magnesiumacetatetetrahydrat	0,10 g	0,10 g
Natriumglyserofosfat, hydrert	0,98 g	0,98 g
Glukosekammer		
Glukosemonohydrat (ekvivalent med glukose, vannfri)	44,00 g (40,00 g)	44,00 g (40,00 g)
Lipidkammer		
Renset olivenolje (ca. 80 %) + renset soyaolje (ca. 20 %)	-	7,5 g

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Den rekonstituerte oppløsningen/emulsjonen gir følgende:

Sammensetning				
	Aktivert tokammerpose		Aktivert trekammerpose	
Per volumenhet (ml)	240	100	300	100
Nitrogen (g)	1,4	0,59	1,4	0,47
Aminosyrer (g)	9,4	3,9	9,4	3,1
Glukose (g)	40,0	16,7	40,0	13,3
Lipider (g)	0	0	7,5	2,5
<u>Energi</u>				
Totalt antall kalorier (kcal)	198	82	273	91
Ikke-proteinkalorier (kcal)	160	67	235	78
Glukosekalorier (kcal)	160	67	160	53
Lipidkalorier (kcal) ^a	0	0	75	25
Ikke-proteinkalorier/nitrogen (kcal/g nitrogen)	113	113	165	165
Lipidkalorier (% ikke-proteinkalorier)	-	-	32	32
Lipidkalorier (% totale kalorier)	-	-	28	28
<u>Elektrolytter</u>				
Natrium (mmol)	6,4	2,7	6,6	2,2
Kalium (mmol)	6,2	2,6	6,2	2,1
Magnesium (mmol)	0,47	0,20	0,47	0,16
Kalsium (mmol)	3,8	1,6	3,8	1,3
Fosfat (mmol) ^b	3,2	1,3	3,8	1,3
Acetat (mmol)	7,2	3,0	7,2	2,4
Malat (mmol)	3,2	1,3	3,2	1,1
Klorid (mmol)	9,3	3,9	9,3	3,1
pH (ca.)	5,5	5,5	5,5	5,5

Osmolaritet ca. mosm/l	1400	1400	1150	1150
------------------------	------	------	------	------

^a Inkluderer kalorier fra eggfosfolipider til injeksjon.

^b Inkluderer fosfat fra eggfosfolipider til injeksjon komponenten av lipidemulsjonen.

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 G13E er indisert for parenteral ernæring til premature nyfødte spedbarn 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 G13E, samt av tillegg av energi eller proteiner gitt oralt/enteralt. Total sammensetning av elektrolytter og makronæringsmidler avhenger av antall aktive kamre (se pkt. 2).

Maksimal daglig dose bør ikke overskrides. På grunn av den statiske sammensetningen av flerkammerposen, er det mulig at man ikke samtidig kan oppfylle alle behovene pasienter har for næringsstoffer. Kliniske situasjoner kan foreligge hvor pasienter krever mengder av 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 grenseverdiene som nås, angir maksimal daglig dose. Retningslinjene for maksimal anbefalt infusjonshastighet per time og volum per dag er:

	Aktivert tokammerpose (240 ml)	Aktivert trekammerpose (300 ml)
Maksimal infusjonshastighet i ml/kg/time	5,1	6,4
Tilsvarende:		
Aminosyre i g/kg/time	0,20 ^a	0,20 ^a
Glukose i g/kg/time	0,85	0,85
Lipider i g/kg/time	0	0,16
Maksimal mengde i ml/kg/dag	102,3	127,9
Tilsvarende:		
Aminosyre i g/kg/dag	4,0 ^a	4,0 ^a
Glukose i g/kg/dag	17,1	17,1

Lipider i g/kg/dag	0	3,2
--------------------	---	-----

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

Numeta G13E kan være uegnet for noen premature spedbarn, ettersom pasientens kliniske tilstand kan kreve administrering av individualiserte formuleringer for å dekke pasientens spesifikke behov, i henhold til klinikerens vurdering.

Administrasjonsmåte

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

Ved bruk hos nyfødte og barn under 2 år skal emulsjonen (i poser og administrasjonssett) beskyttes mot lys inntil administrasjonen er fullført (se pkt. 4.4, 6.3 og 6.6).

Det anbefales å bruke et 1,2 micron filter til infusjon av Numeta G13E.

På grunn av høy osmolaritet kan ufortynnet Numeta G13E bare administreres gjennom en sentral vene. Tilstrekkelig fortynning av Numeta G13E 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 aktiverte tokammer- og aktiverte trekammerposer etter tilsetning av vann til injeksjonsvæsker:

	Aminosyrer og glukose (aktivert tokammerpose)	Aminosyrer, glukose og lipider (aktivert trekammerpose)
Opprinnelig volum i posen (ml)	240	300
Opprinnelig osmolaritet (ca. mOsm/l)	1400	1150
Tilført vann (ml)	240	300
Endelig volum etter tilsetning (ml)	480	600
Osmolaritet etter tilsetning (ca. mosm/l)	700	575

Infusjonshastigheten skal økes gradvis den første timen. Ved opphør av Numeta G13E infusjon skal infusjonshastigheten reduseres gradvis i løpet av den siste timen.

Infusjonshastigheten ved administrering må justeres med hensyn til dosen som blir administrert, det daglige voluminntaket og varigheten av infusjonen, se pkt. 4.9.

For premature nyfødte spedbarn anbefales det vanligvis kontinuerlig parenteral administrasjon over 24 timer. Den samme posen skal imidlertid ikke aktiveres, henges 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 henhold til pasientens kliniske tilstand.

Dette legemidlet 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 G13E som en aktivert tokammerpose for intravenøs infusjon er:

- 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.
- Samtidig behandling med ceftriakson, selv ikke via forskjellige infusjonslinjer. Se pkt. 4.4, 4.5 og 6.2.
- Alvorlig hyperglykemi.

Tilførselen av lipider (ved administrering av Numeta G13E som en aktivert trekammerpose for intravenøs emulsjon) er kontraindisert ved følgende andre 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 G13E inneholder glukose fremstilt fra maisstivelse. Derfor må Numeta G13E brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent allergi mot mais eller maisprodukter.

Det er beskrevet tilfeller av fatale reaksjoner med utfellinger av kalsium-ceftriakson i lunger og nyrer hos premature nyfødte.

Samtidig behandling med ceftriakson er kontraindisert hos premature nyfødte spedbarn (se pkt. 4.3).

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 dannelse av kalsiumfosfatutfellinger (se pkt. 6.2). Mistenkt dannelse av utfelling i blodet er også rapportert.

I tillegg til inspeksjon av oppløsningen bør infusjonssettet og kateteret også kontrolleres regelmessig 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 katetre. 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 parenterale ernæringsprodukter. Redusert eller begrenset evne til å metabolisere lipidene i Numeta G13E 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 karakteriseres av intracellulær forskyvning av kalsium, 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 G13E må kun administreres via en sentral vene, unntatt hvis tilstrekkelig fortykning 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 G13E 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).

Dersom oppløsninger for intravenøs parenteral ernæring eksponeres for lys, særlig etter tilsetning av sporstoffer og/eller vitaminer, kan det føre til uheldige hendelser hos nyfødte, og påvirke klinisk utfall, på grunn av dannelse av peroksider og andre nedbrytningsprodukter. Ved bruk hos nyfødte og barn under 2 år skal Numeta G13E beskyttes mot lys fra omgivelsene inntil administrasjonen er fullført (se pkt. 4.2, 6.3 og 6.6).

Vann- og elektrolyttbalansen, inkludert magnesium, serumosmolaritet, serumtriglyserider, syre/base-balansen, blodglukose, lever- og nyrefunksjon og blodtelling inkludert blodplater, og koaguleringsparametere overvåkes rutinemessig under behandlingen. I tilfeller av ustabile tilstander (for eksempel etter alvorlige posttraumatiske tilstander, ubehandlet diabetes mellitus, akutt fase av sirkulasjonssjokk, akutt hjerteinfarkt, alvorlig metabolsk acidose, alvorlig sepsis og hyperosmolært koma) skal tilførsel av Numeta G13E overvåkes og justeres for å tilfredsstille pasientens kliniske behov.

Det foreligger begrenset mengde data fra administrering av Numeta G13E til premature spedbarn med lavere enn 28 ukers gestasjonsalder.

Hjerte/kar

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

Nyrer

Brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Væske- og elektrolyttstatus, inkludert magnesium, skal overvåkes nøye hos disse pasientene.

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

Lever / mage-tarmkanal

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

Endokrine system og metabolisme

Metabolske komplikasjoner kan forekomme hvis næringsinntaket ikke er tilpasset 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 utilstrekkelig 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 G13E justeres, og/eller insulin administreres, se pkt. 4.9.

Hematologi

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført farmakodynamiske interaksjonsstudier med Numeta G13E.

Numeta G13E må ikke administreres samtidig med blod gjennom de samme infusjonsslangene på grunn av risikoen for pseudoagglutinasjon.

Som for andre kalsiumholdige infusjonsoppløsninger, er samtidig behandling med ceftriakson og Numeta G13E kontraindisert hos premature nyfødte spedbarn (se pkt. 4.3, 4.4 og 6.2).

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 G13E, må det utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som samtidig behandles med kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid,

spironolakton, triamteren) eller med ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller immunsuppressiva som takrolimus og 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 pkt. 6.2.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ikke relevant ettersom legemidlet er beregnet for premature nyfødte spedbarn.

Amming

Ikke relevant ettersom legemidlet er beregnet for premature nyfødte spedbarn.

Fertilitet

Dette legemidlet inneholder glukose, en pediatrik aminosyreoppløsning, elektrolytter og en lipidoppløsning. Effekter på fertilitet er ikke sannsynlig.

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) pediatrike 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 studier og erfaringer etter markedsføring		
Organklasser (SOC)	Foretrukket MedDRA terminologi	Frekvens^b
STOFFSKIFTE- OG ERNÆRINGSBETINGEDE SYKDOMMER	Hypofosfatemi ^a	Vanlige
	Hyperglykemi ^a	Vanlige
	Hyperkalsemi ^a	Vanlige
	Hypertriglyseridemi ^a	Vanlige
	Hyperlipidemi ^a	Mindre vanlige
	Hyponatremi ^a	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

Bivirkninger i kliniske studier og erfaringer etter markedsføring		
Organklasser (SOC)	Foretrukket MedDRA terminologi	Frekvens^b

^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). Tegnene og symptomene på dette syndromet kan imidlertid også forekomme når legemidlet administreres i henhold til instruksjonene. Redusert eller begrenset evne til å metabolisere lipidene som finnes i Numeta G13E, ledsaget av forlenget plasmaclearance, 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 nervesystemet (f.eks. koma). Syndromet er vanligvis reversibelt når infusjonen av lipidemulsjonen 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, brekninger, 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 lipidemulsjonen 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 bør 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: B05B A10

Innholdet av nitrogen (aminosyrer i 20 L-serien, inkludert 8 essensielle aminosyrer) i Numeta G13E 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 proteinsyntese, 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 %

Lipidemulsjonen som er inkludert i Numeta G13E 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. Legemidlet 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 G13E (to- eller trekammerkombinasjoner).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Hjelpesoffer	Aminosyre-kammer	Glukose-kammer	Lipid-kammer
L-eplesyre ^a	X	-	-
Saltsyre ^a	-	X	-
Eggfosfolipider til injeksjon	-	-	X
Glyserol	-	-	X
Natriumoleat	-	-	X
Natriumhydroksid ^a	-	-	X
Vann til injeksjonsvæsker	X	X	X
^a til 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.

Som for andre kalsiumholdige infusjonsoppløsninger er samtidig behandling med ceftriakson og Numeta G13E kontraindisert hos premature nyfødte spedbarn (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

På grunn av risikoen for utfelling, skal ikke Numeta G13E administreres gjennom samme infusjonsslange som ampicillin, fosfenytoin eller furosemid.

Numeta G13E må ikke administreres samtidig med blod gjennom de samme infusjonsslangene, se pkt. 4.5.

Numeta G13E inneholder kalsiumioner som utgjør ekstra risiko for koagulasjonsutfelling ut i citratantikoagulert /-konserverte blod eller komponenter.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Ved bruk hos nyfødte og barn under 2 år skal emulsjonen (i poser og administrasjonssett) beskyttes mot lys inntil administrasjonen er fullført (se pkt. 4.2, 4.4 og 6.6).

Holdbarhet etter rekonstituering

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

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

For spesifikke tilsetninger er fysiske stabilitet av Numeta G13E-formuleringen påvist i 7 dager mellom 2 °C og 8 °C etterfulgt av 48 timer ved 30 °C. Informasjon om disse tilsetningene er angitt i pkt. 6.6.

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold før bruk, og holdbarheten vil vanligvis ikke være mer enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning/tilsetning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Se også pkt. 4.2 og pkt. 6.6.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

Oppbevares i ytterposen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Den helt PVC-frie trekammerposen består av følgende komponenter:

- Et flerlags plastomslag.
- En portslange på kammeret som inneholder lipidemulsjonen. Den er forseglet etter påfylling for å forhindre tilsetninger til dette kammeret.
- To portslanger på kamrene for aminosyreoppløsningen og glukoseoppløsningen:
 - Et injeksjonsport som lukker portslangen på glukosekammeret.
 - Et administrasjonsport som lukker portslangen 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:

300 ml poser: 10 enheter per kartong.
1 pose på 300 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.

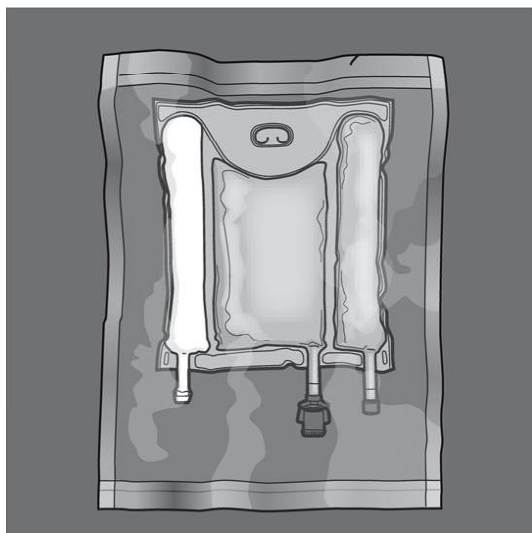
Brukes kun hvis aminosyreoppløsningen og glukoseoppløsningen er klare, fargeløse eller svakt gule, fri for synlige partikler, og hvis lipidemulsjonen er en homogen væske med melkeaktig utseende.

Det anbefales å bruke et 1,2 micron filter til infusjon av Numeta G13E.

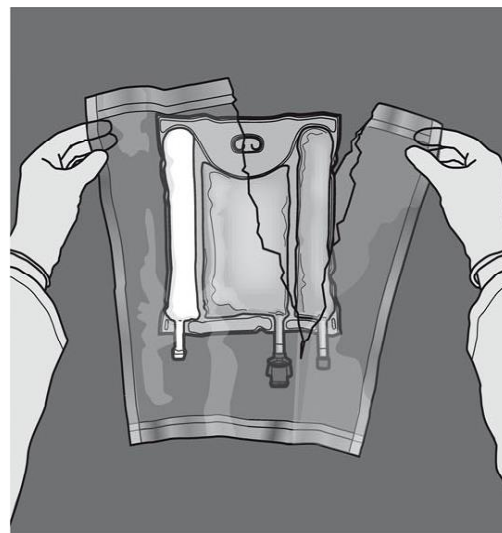
Kontroller fargen på oksygenindikatoren før ytterposen åpnes.

- Sammenlign den med referansefargen som er trykt ved siden av OK-symbolet, og som er avbildet i det trykte området på indikatoretiketten.
- Ikke bruk legemidlet 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



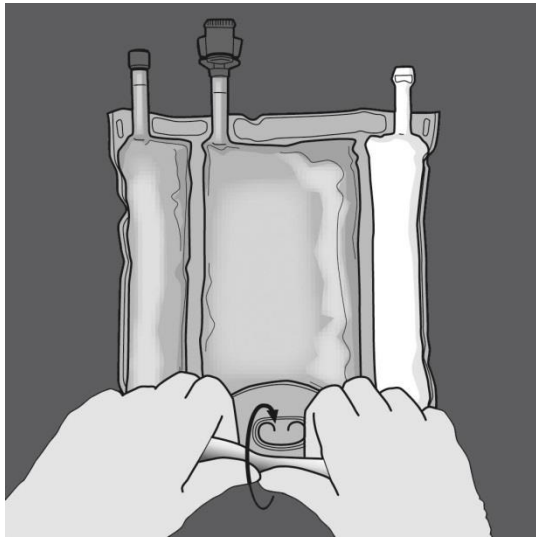
Figur 2

Blanding:

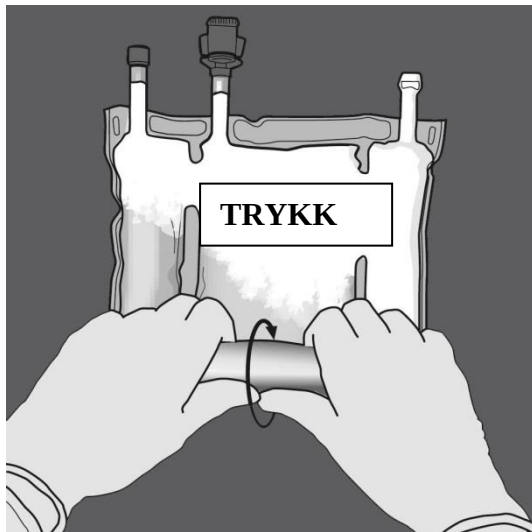
- Sørg for at produktet holder romtemperatur når de ikke-permanente forseglingene brytes.
- Plasser posen på et flatt, rent underlag.

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 forseglingene åpnes.

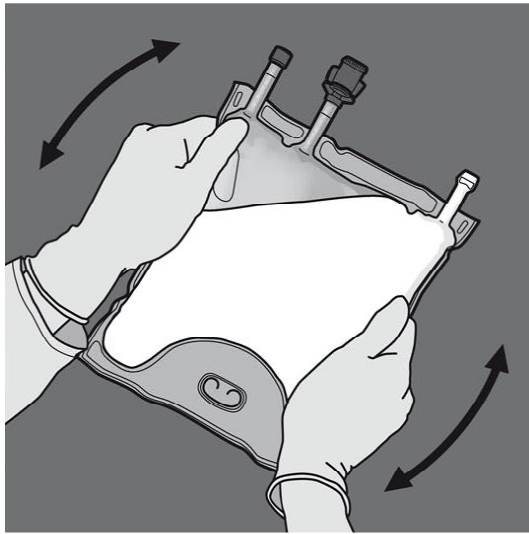


Trinn 3: Deretter endre retning ved å rulle posen mot D-hengeren. Fortsett til forseglingen er helt åpen.

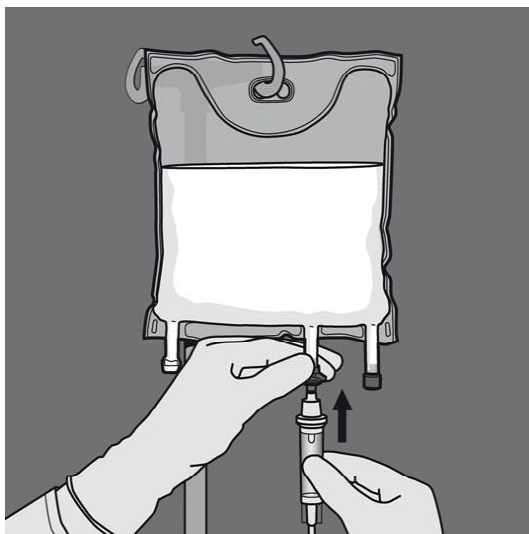
Gå frem på samme måte for å fullføre åpningen av den andre forseglingen.



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

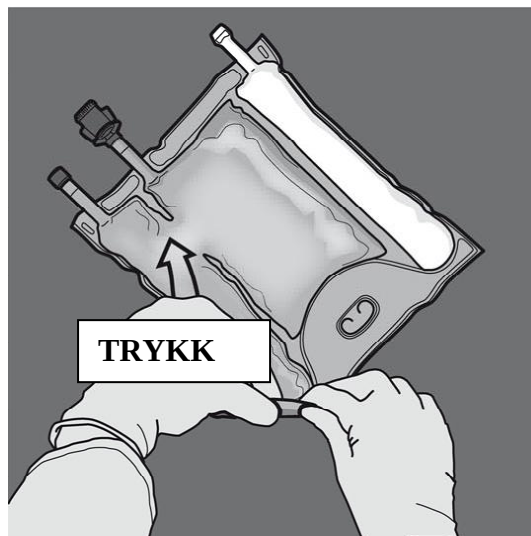


Trinn 5: Fjern beskyttelseshetten fra administrasjonsporten og sett inn administrasjonssettet for intravenøs bruk.

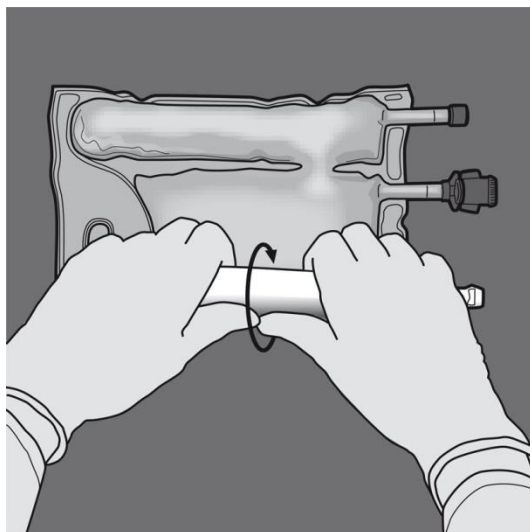


Aktivering av tokammerposen (bryte den ikke-permanente forseglingen mellom aminosyrekammeret og glukosekammeret)

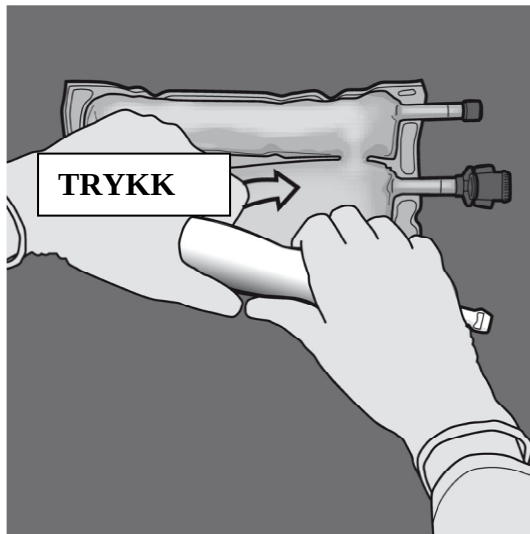
Trinn 1: For å kun bryte forseglingen mellom aminosyre- og glukosekammeret skal posen rulles fra D-hengerhjørnet på forseglingen mellom disse to kamrene. Anvend trykk for å åpne forseglingen som skiller glukose- og aminosyrekamrene.



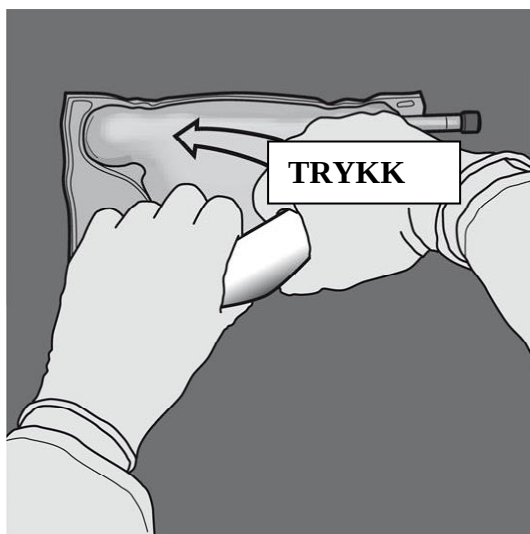
Trinn 2: Plasser posen slik at kammeret med lipidemulsjonen er nærmest operatøren, og rull posen mens du beskytter lipidemulsjonskammeret i håndflatene.



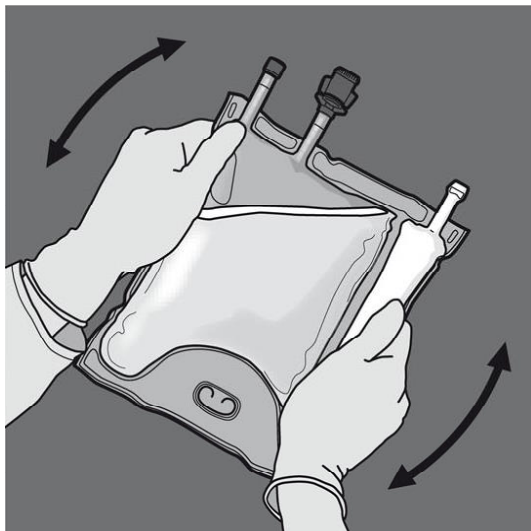
Trinn 3: Med én hånd anvendes trykk ved å rulle posen mot slangene.



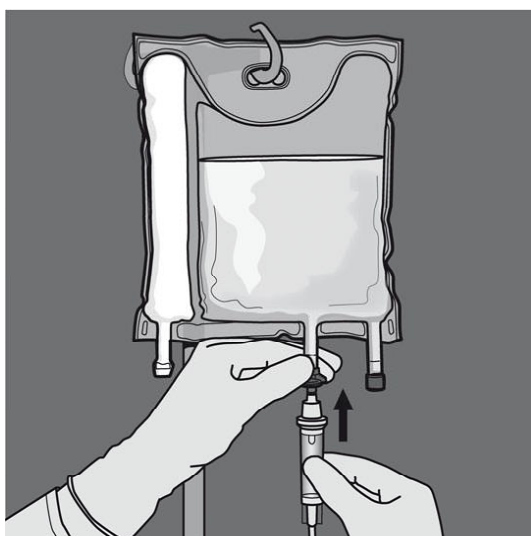
Trinn 4: Bytt deretter retning ved å rulle posen mot D-hengeren, og trykk med den andre hånden.
Fortsett til forseglingen som skiller aminosyre- og glukoseoppløsningen, er åpnet fullstendig.



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

Ved bruk hos nyfødte og barn under 2 år skal emulsjonen beskyttes mot lys inntil administrasjonen er fullført. Dersom Numeta G13E eksponeres for lys fra omgivelsene, særlig etter tilsetning av sporstoffer og/eller vitaminer, dannes det peroksider og andre nedbrytningsprodukter, som kan reduseres ved å beskytte mot lys (se pkt. 4.2, 4.4 og 6.3).

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).

Tabellen 1-4 nedenfor viser mulige tilsetninger av kommersielt tilgjengelige oppløsninger med sporstoffer (identifisert som TE1 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 300 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)	6,6	5,0	11,6	6,6	5,0	11,6
Kalium (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	4,2	10,4
Magnesium (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,83	1,3
Kalsium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	3,5	7,3
Fosfat* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	2,5	6,3
Sporstoffer & vitaminer	-	15 ml TE4 + 1,5 hettegl. V1 + 25 ml V2	15 ml TE4 + 1,5 hettegl. V1 + 25 ml V2	-	15 ml TE4 + 1,5 hettegl. V1 + 25 ml V2	15 ml TE4 + 1,5 hettegl. V1 + 25 ml V2
Vann til injeksjon	-	-	-	-	300 ml	300 ml

* Organisk fosfat

Tabell 2: Kompatibilitet av 2-i-1 (to oppløsninger blandet) med og uten fortynning med vann

Per 240 ml (2-i-1-blanding uten 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)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Kalium (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47
Kalsium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8
Fosfat* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Sporstoffer & vitaminer	-	2,5 ml TE4 + ¼ hettegl. V1	2,5 ml TE4 + ¼ hettegl. V1	-	2,5 ml TE4 + ¼ hettegl. V1	2,5 ml TE4 + ¼ hettegl. V1
Vann til injeksjon	-	-	-	-	240 ml	240 ml

* Organisk fosfat

2. *Kompatibilitet med TE1, V1 og V2*

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

Per 300 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)	6,6	5,0	11,6	6,6	0,0	6,6
Kalium (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	0,0	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,0	0,47
Kalsium (mmol)	3,8	1,9	5,7	3,8	0,0	3,8
Fosfat* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	0,0	3,8
Sporstoffer & vitaminer	-	2,5 ml TE1 + ¼ hettegl. V1 + 2,5 ml V2	2,5 ml TE1 + ¼ hettegl. V1 + 2,5 ml V2	-	2,5 ml TE1 + ¼ hettegl. V1 + 2,5 ml V2	2,5 ml TE1 + ¼ hettegl. V1 + 2,5 ml V2
Vann til injeksjon	-	-	-	-	300 ml	300 ml

* Organisk fosfat

Tabell 4: Kompatibilitet av 2-i-1 (to oppløsninger blandet) med og uten fortynning med vann

Per 240 ml (2-i-1-blanding uten 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)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Kalium (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47
Kalsium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8
Fosfat* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Sporstoffer & vitaminer	-	2,5 ml TE1 + ¼ hettegl. V1	2,5 ml TE1 + ¼ hettegl. V1	-	2,5 ml TE1 + ¼ hettegl. V1	2,5 ml TE1 + ¼ hettegl. V1
Vann til injeksjon	-	-	-	-	240 ml	240 ml

* Organisk fosfat

Sammensetningen av vitaminer og sporstoffer er illustrert i tabellene 5 og 6.

Tabell 5: Sammensetning av sporstoffoppløsningene brukt:

Sammensetning per hetteglass	TE1 (10 ml)	TE4 (10 ml)
Sink	38,2 mikromol eller 2,5 mg	15,3 mikromol eller 1 mg
Selen	0,253 mikromol eller 0,02 mg	0,253 mikromol eller 0,02 mg
Kopper	3,15 mikromol eller 0,2 mg	3,15 mikromol eller 0,2 mg
Jod	0,0788 mikromol eller 0,01 mg	0,079 mikromol eller 0,01mg
Fluor	30 mikromol eller 0,57 mg	-
Mangan	0,182 mikromol eller 0,01 mg	0,091 mikromol eller 0,005 mg

Tabell 6: 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 aktiverte tokammerposen med infusjonsoppløsningen ikke inneholder partikler.
- Det anbefales at innholdet brukes umiddelbart etter at de ikke-permanente forseglingene mellom kamrene er blitt åpnet, og at ferdig konstituert Numeta G13E ikke oppbevares for en senere infusjon.
- Ikke koble til delvis brukte poser.
- 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 og alt nødvendig engangsutstyr bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10661

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. april 2016

Dato for siste fornyelse: 15.12.2020

10. OPPDATERINGSDATO

14.05.2024