

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Numeta G19E infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Pussin koko	Glukoosiliuos, 50 g/100 ml	Elektrolyyttejä sisältävä aminohappoliuos, 5,9 g/100ml	Lipidie mulsio, 12,5 g/100 ml
1000 ml	383 ml	392 ml	225 ml

Jos potilaalle ei haluta antaa lipidejä, pussista voidaan avata vain elektrolyyttejä sisältävän aminohappoliuososaston ja glukoosiliuososaston välinen sauma ja jättää aminohappoliuos- ja lipidiemulsio-osaston välinen sauma ehjäksi. Pussin sisältö voidaan siis infusoida lipidien kanssa tai ilman niitä. Seuraava taulukko sisältää lääkevalmisteen koostumuksen, kun pussista on sekoitettu kahden osaston sisältö (aminohappo- ja glukoosiliuos, kaksi sekoitettua osastoa, 775 ml liuosta) tai kolmen osaston sisältö (aminohappo- ja glukoosiliuos sekä lipidiemulsio, kolme sekoitettua osastoa, 1 000 ml emulsiota).

Koostumus		
Vaikuttava aine	Kaksi osastoa sekoitettu (775 ml)	Kolme osastoa sekoitettu (1000 ml)
Aminohappoliuososasto		
Alaniini	1,83 g	1,83 g
Arginiini	1,92 g	1,92 g
Asparagiinihappo	1,37 g	1,37 g
Kysteiini	0,43 g	0,43 g
Glutamiinihappo	2,29 g	2,29 g
Glysiini	0,91 g	0,91 g
Histiidiini	0,87 g	0,87 g
Isoleusiini	1,53 g	1,53 g
Leusiini	2,29 g	2,29 g
Lysiini monohydraatti (lysiiniä)	2,82 g (2,51 g)	2,82 g (2,51 g)
Metioniini	0,55 g	0,55 g
Ornitiinihydrokloridi (ornitiiniä)	0,73 g (0,57 g)	0,73 g (0,57 g)
Fenyyialaniini	0,96 g	0,96 g
Proliniini	0,69 g	0,69 g
Seriiniini	0,91 g	0,91 g

Tauriini	0,14 g	0,14 g
Treoniini	0,85 g	0,85 g
Tryptofaani	0,46 g	0,46 g
Tyrosiini	0,18 g	0,18 g
Valiini	1,74 g	1,74 g
Natriumkloridi	1,79 g	1,79 g
Kaliumasetaatti	3,14 g	3,14 g
Kalsiumklorididihydraatti	0,56 g	0,56 g
Magnesiumasetaattitetrahydraatti	0,55 g	0,55 g
Natriumglyserofosfaatti, hydratoitu	2,21 g	2,21 g
Glukoosiliuososasto		
Glukoosimonohydraatti (vedettömänä glukoosina)	210,65 g (191,50 g)	210,65 g (191,50 g)
Lipidie mulsio-osasto		
Puhdistettu oliiviöljy (n. 80 %) + puhdistettu soijaöljy (n. 20 %)	–	28,1 g

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Sekoitetun liuoksen/emulsion koostumus:

Koostumus				
	Kaksi osastoa sekoitettu		Kolme osastoa sekoitettu	
Tilavuusyksikköä kohden (ml)	775	100	1000	100
Tyyppi (g)	3,5	0,45	3,5	0,35
Aminohapot (g)	23,0	3,0	23,0	2,3
Glukoosi (g)	192	24,7	192	19,2
Lipidit (g)	0	0	28,1	2,8
<i>Energia</i>				
Kokonaiskalorit (kcal)	858	111	1139	114
Proteiinittomat kalorit (kcal)	766	99	1047	105
Glukoosikalorit (kcal)	766	99	766	77
Lipidikalorit (kcal) ^a	0	0	281	28
Proteiinittomien kalorien kalori- typpisuhde (kcal/g tyyppi)	220	220	301	301
Lipidikaloreiden osuus proteiinittomista kaloreista (%)	Ei oleellinen	Ei oleellinen	27	27
Lipidikaloreiden osuus kokonaiskaloreista (%)	Ei oleellinen	Ei oleellinen	25	25
<i>Elektrolyytit</i>				
Natrium (mmol)	45,1	5,8	45,8	4,6
Kalium (mmol)	32,0	4,1	32,0	3,2
Magnesium (mmol)	2,6	0,33	2,6	0,26
Kalsium (mmol)	3,8	0,50	3,8	0,38

Fosfaatti (mmol) ^b	7,2	0,93	9,4	0,93
Asetaatti (mmol)	37,1	4,8	37,1	3,71
Malaatti (mmol)	8,8	1,1	8,8	0,88
Kloridi (mmol)	42,6	5,5	42,6	4,3
pH (noin)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolaarisuus n.(mOsm/l)	1835	1835	1460	1460

^a Sisältää kananmunan fosfolipidien (injektionestettä varten) kalorit.

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

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, emulsio.

Ulkonäkö ennen sekoitusta:

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Numeta G19E on tarkoitettu parenteraaliseen ravinnon antoon yli 2-vuotiaille lapsille ja 16–18-vuotiaille nuorille, kun ravinnon anto oraalisesti tai enteraalisesti on mahdotonta, riittämätöntä tai vasta-aiheista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos valitaan potilaan energiankulutuksen, painon, iän ja sairaustilan mukaan. Annos riippuu myös potilaan kyvystä metaboloida Numeta G19E-valmisteen aineita sekä oraalisesti tai enteraalisesti annetusta lisäenergiasta tai lisäproteiinista. Elektrolyyttien ja makroravintoaineiden kokonaismäärä määräytyy sekoitettujen osastojen lukumäärän mukaan (ks. kohta 2).

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

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

	Kaksi osastoa sekoitettu (775 ml)	Kolme osastoa sekoitettu (1000 ml)
Suurin infuusionopeus (ml/kg/h)	4,7	4,6
Joka vastaa:		
Aminohapot (g/kg/h)	0,14 ^a	0,11
Glukoosi (g/kg/h)	1,17	0,89

Lipidit (g/kg/h)	0	0,13 ^a
Enimmäismäärä (ml/kg/vuorokausi)	64,8	83,6
Joka vastaa:		
Aminohapot (g/kg/vuorokausi)	1,9	1,9
Glukoosi (g/kg/vuorokausi)	16,0 ^a	16,0 ^a
Lipidit (g/kg/vuorokausi)	0	2,3

^a Rajoittava parametri ESPEN-ESPGHAN-ohjeiden mukaan.

Antotapa

Infusionesteen, liuoksen/emulsion, sekoitus- ja käyttöohjeet, ks. kohta 6.6.

Emulsio (pusseissa ja antovälineistössä) on suojattava valolta sekoittamisesta aina siihen saakka, kunnes valmisteen antaminen on saatettu loppuun (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

1,2 mikrometrin suodattimen käyttöä suositellaan Numeta G19E-valmisteen annostelussa.

Suuren osmolaarisuuden vuoksi laimentamaton Numeta G19E voidaan antaa vain keskuslaskimoon. Jos Numeta G19E-valmistetta laimennetaan kuitenkin riittävästi injektioneesteisiin käytettävällä vedellä, sen osmolaarisuus laskee ja se voidaan antaa ääreislaskimoon.

Alla olevalla kaavalla esitetään, miten laimennus vaikuttaa pussien sisällön osmolarisuuteen.

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

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

	Aminohappo- ja glukoosiliuos sekä lipidie mulsio (kolme osastoa sekoitettu)
Pussin alkutilavuus (ml)	1000
Pussin alkuosmolaarisuus (mOsm/l, n.)	1460
Lisätyn veden tilavuus (ml)	1000
Lopullinen tilavuus lisäysten jälkeen (ml)	2000
Osmolaarisuus lisäysten jälkeen (mOsm/l, n.)	730

Infusionopeutta suurennetaan vähitellen ensimmäisen tunnin aikana. Lopetettaessa infuusionopeutta lasketaan vähitellen viimeisen tunnin aikana. Antonopeutta määrättäessä on otettava huomioon annoksen suuruus, saantitilavuus vuorokaudessa ja infuusion kesto (ks. kohta 4.9).

Valmiiksi sekoitettua pussia ei saa säilyttää tai pitää ripustettuna yli 24 tuntia eikä saman pussin valmistetta saa infusoida yli 24 tunnin ajan.

Jaksottaiset infuusiot on määrättävä potilaan aineenvaihdunnan sietokyvyn mukaan.

Parenteraalisen ravinnon antoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilaan vointi sitä edellyttää.

Valmiste sisältää elektrolyyttejä, ja siihen voidaan lisätä elektrolyyttivalmisteita lääkärin harkinnan ja potilaan kliinisten tarpeiden mukaan (ks. kohta 6.6).

Vitamiini- ja hivenainelisyksiä voidaan tehdä lääkärin harkinnan ja potilaan kliinisten tarpeiden mukaan (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Laskimonsisäisen Numeta G19E-infuusionesteen annolla (pussista, josta on sekoitettu kahden osaston sisältö) on seuraavia yleisiä vasta-aiheita:

- yliherkkyys kananmunalle, soija- tai maapähkinäproteiinille, vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 listatuille apuaineille tai pussin osille
- synnynnäinen epänormaali aminohappoaineenvaihdunta
- natriumin, kaliumin, magnesiumin, kalsiumin ja/tai fosforin epänormaalin suuri pitoisuus plasmassa
- vaikea hyperglykemia.

Lipidien lisääminen (laskimonsisäisen Numeta G19E-infuusionesteen, anto pussista, josta on sekoitettu kolmen osaston sisältö) on vasta-aiheista myös seuraavissa kliinisissä tilanteissa:

- vaikea hyperlipidemia tai hypertriglyseridemiaalle tunnusomaiset vaikeat rasva-aineenvaihdunnan häiriöt.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Numeta G19E sisältää glukoosia, joka on peräisin maissitärkkelyksestä. Tämän vuoksi Numeta G19E-valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka ovat allergisia maissille tai maissituotteille.

Keftriaksonia ei saa iästä riippumatta (mukaan lukien aikuiset) sekoittaa tai antaa samanaikaisesti laskimoon annettavien kalsiumia sisältävien liuosten kanssa, mukaan lukien Numeta G19E, edes erillistä infuusioretua pitkin tai erillisiin infuusiokohtiin keftriaksonin kalsiumsuolan saostumien riskin takia.

Yli 28 päivän ikäisille potilaille voidaan kuitenkin antaa keftriaksonia kalsiumia sisältävien liuosten kanssa peräkkäin tai eri infuusiokohtiin tai jos infuusioretu huuhdotaan huolellisesti fysiologisella suolaliuoksella infuusioiden välissä saostumien välttämiseksi.

Keuhkoverenkierron veritulppia ja hengitysvaikeuksia johtuen keuhkoverenkierron saostumista on raportoitu potilailla, jotka saavat parenteraalista ravintoa. Jotkut tapaukset ovat olleet fataaleja. Liiallinen kalsiumin ja fosfaatin lisääminen suurentaa kalsiumfosfaattisaostumien muodostumisen riskiä (ks. kohta 6.2). Epäiltyjä saostumien muodostumisia verenkierrossa on myös raportoitu.

Liuksen ja infuusiovälineistön tarkastamisen lisäksi myös katetri pitää tarkastaa ajoittain saostumien varalta.

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

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

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

Rasvakuormitusoireyhtymää on raportoitu muiden parenteraalista ravitsemusta sisältävien tuotteiden käytön yhteydessä. Heikentynyt tai rajallinen kyky metaboloida Numeta G19E-valmisteen sisältämiä lipidejä tai yliannostus voi aiheuttaa rasvakuormituksen nimellä tunnetun oireyhtymän (ks. kohta 4.8 ja 4.9).

Ravinnon anto vaikeasti aliravituille potilaille voi johtaa refeeding-oireyhtymään, jossa kaliumia, fosforia ja magnesiumia siirtyy solun sisään potilaan siirtyessä anaboliseen tilaan. Seurauksena voivat olla myös tiamiinin puutos ja nesteen kertyminen elimistöön. Parenteraalinen ravinnon anto tulee aloittaa varovasti ja hitaasti, ja nesteiden, elektrolyyttien, hivenaineiden ja vitamiinien määrää on tarkkailtava huolellisesti.

Numeta G19E voidaan antaa ainoastaan keskuslaskimoon, paitsi jos sopiva laimennus suoritetaan (katso kohta 4.2). Jos valmisteeseen lisätään muita aineita, seoksen lopullinen osmolaarisuus on laskettava, ennen kuin valmiste annetaan ääreislaskimoon. Näin estetään laskimon ärsytys ja kudosaaurio ekstravasatiotapauksissa. Numeta G19E-valmisteen anto ääreislaskimoon on aiheuttanut ekstravasatiota, joka on johtanut pehmytkudosaurioon ja ihokuolioon.

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

Lipidejä, vitamiineja, lisäelektrolyyttejä tai hivenaineita annostellaan tarpeen mukaan.

VAROTOIMET

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

Numeta G19E on suojattava valolta lisäyksiä tehtäessä ja aina valmisteen antoon asti (ks. kohta 6.6).

Tarkkaile säännöllisesti potilaan neste- ja elektrolyyttitasapainoa, seerumin osmolaarisuutta, seerumin triglyseridejä, happo-emästasapainoa, verensokeria, maksan ja munuaisten toimintaa, verenkuvaa, myös trombosyyttien määrää, ja hyytymisarvoja, koko hoidon ajan.

Epästabiileissa tiloissa (esimerkiksi vakava posttraumaattinen tila, epätasapainossa oleva diabetes mellitus, akuutti verenkiertosokki, akuutti sydäninfarkti, vaikea metabolinen asidoosi, vaikea sepsis ja hyperosmolaarinen kooma) Numeta G19E-valmisteen antoa on tarkkailtava ja annostusta on säädettävä potilaan kliinisten tarpeiden mukaan.

Sydän ja verisuonet

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

Munuaiset

Käytä valmistetta varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Neste- ja elektrolyyttitasapainoa mukaan lukien magnesiumia on tarkkailtava huolellisesti näillä potilailla.

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

Maksa/maha-suolikanava

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

Umpirauhaset ja aineenvaihdunta

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

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

Hyperglykemia tapauksessa Numeta G19E-valmisteen infuusionopeutta on muutettava, ja/tai potilaalle on annettava insuliinia (ks. kohta 4.9).

Hematologia

Käytä valmistetta varoen potilailla, joilla on vaikeita veren hyytymishäiriöitä. Verenkuvaaja ja hyytymisarvoja on tarkkailtava huolellisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Numeta G19E-valmisteella ei ole tehty farmakodynaamisia yhteisvaikutustutkimuksia.

Numeta G19E-valmistetta ei saa antaa veren kanssa samanaikaisesti samalla infuusioletkulla, koska silloin on olemassa punasolujen sakkaantumisen vaara.

Keftriaksonia ei saa iästä riippumatta (mukaan lukien aikuiset) sekoittaa tai antaa samanaikaisesti laskimoon annettavien kalsiumia sisältävien liuosten kanssa, mukaan lukien Numeta G19E, edes erillistä infuusioletkua pitkin tai erillisin infuusiokohtiin keftriaksonin kalsiumsuolan saostumien riskin takia (ks. kohta 4.4).

Yli 28 päivän ikäisille potilaille voidaan kuitenkin antaa keftriaksonia kalsiumia sisältävien liuosten kanssa peräkkäin tai eri infuusiokohtiin tai jos infuusioletku huuhdotaan huolellisesti fysiologisella suolaliuoksella infusioiden välissä saostumien välttämiseksi.

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

Koska Numeta G19E sisältää kaliumia, erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kaliumia säästävillä diureeteilla (amiloridilla, spironolaktonilla, triamtereenilla) tai ACE-estäjillä angiotensiini II reseptorin estäjillä tai immunosuppressantti takrolimuusilla tai siklosporiinilla, koska se voi aiheuttaa hyperkalemian vaaran.

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

Katso myös kohta 6.2 Yhteensopimattomuudet.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tietoja Numeta G19E-valmisteen käytöstä raskaana olevilla tai imettävillä naisilla. Lääkäreiden on punnittava tarkkaan mahdollisia hyötyjä ja haittoja kullakin potilaalla ennen Numeta G19E-valmisteen määräämistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

4.8.1 Kliinisessä tutkimuksessa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

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

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

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

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

^b Yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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

4.8.2 Muut haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu muihin parenteraalisiin ravitsemusvalmisteisiin liittyen:

- Rasvakuormitusoireyhtymä: saattaa johtua virheellisestä antotavasta (yliannostus ja/tai suositeltua suurempi infuusionopeus, ks. kohta 4.9), oireyhtymän merkit ja oireet voivat kuitenkin ilmaantua, vaikka tuotteen antotapa on ohjeiden mukainen. Heikentynyt tai rajallinen kyky metaboloida Numeta G19E-valmisteen sisältämiä lipidejä yhdessä pitkittyneen plasmaphdistuman voi aiheuttaa kanssa rasvakuormitukseksi kutsutun oireyhtymän (fat overload syndrome). Oireyhtymään liittyy potilaan voimien äkillinen heikkeneminen ja sille luonteenomaisia löydöksiä ovat hyperlipidemia, kuume, rasvan kertyminen maksaan (hepatomegalia), heikentyvä maksan

toiminta, anemia, leukopenia, trombosytopenia, veren hyytymishäiriöt, akuutti hengitysvaikeus, metabolinen asidoosi ja keskushermoston oireet (esimerkiksi kooma). Oireyhtymä tavallisesti häviää, kun lipidiemulsioinfuusio lopetetaan.

- Saostumia keuhkoverenkierrossa (keuhkoverenkierron veritulppa ja hengitysvaikeudet) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävistä vaikutuksista rekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Virheellinen antotapa (yliannostus ja/tai suositeltua suurempi infuusionopeus) voi aiheuttaa oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, vilunväristyksiä, elektrolyytitasapainohäiriöitä sekä hypervolemiaa tai asidoosia, joilla voi olla hengenvaarallisia seurauksia. Tällöin infuusio on lopetettava heti. Asianmukainen hoito on aloitettava tarpeen mukaan.

Liian suuri, puhdistuman ylittävä, glukoosin infuusionopeus saattaa aiheuttaa hyperglykemian, glukosurian ja hyperosmolaarisen oireyhtymän.

Yliannostus tai heikentynyt tai rajallinen kyky metaboloida lipidejä saattaa aiheuttaa rasvakuormitukseksi kutsutun oireyhtymän (fat overload syndrome), jonka seuraukset yleensä häviävät, kun lipidiemulsioinfuusio lopetetaan, ks. kohta 4.8. Vastasyntyneillä ja vauvoilla. rasvakuormitusoireyhtymää on yhdistetty metaboliiniseen asidoosiin ja hengitysvaikeuksiin.

Yliannostustapauksissa ei ole erityistä vasta-ainetta. Ensihoidossa on tuettava yleisesti elintoimintoja, etenkin hengitystä ja verenkiertoa. Joissakin vaikeissa tapauksissa tarvitaan hemodialyysia, hemofiltratiota tai hemodiafiltratiota. Kirjallisuudessa on raportoitu vakavista rasvakuormitusoireyhtymätapauksista vaihtotransfuusioidon yhteydessä.

Tiivis biokemiallinen tarkkailu on välttämätöntä ja erityiset poikkeavuudet pitää hoitaa tapauskohtaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parenteraaliset ravintovalmisteet/yhdistelmävalmisteet

ATC-koodi: B05BA10

Numeta G19E-valmisteen sisältämä typpi (20 L-sarjan aminohappoa, joista 8 välttämätöntä aminohappoa) ja energia (glukoosi ja triglyseridit) ylläpitävät typpi/ energiatasapainoa. Typpi ja energia ovat välttämättömiä elimistön kaikkien solujen normaalille toiminnalle, ja niillä on tärkeä merkitys proteiinisynteesissä, kasvussa, haavan paranemisessa, immuunijärjestelmän ja lihasten toiminnassa sekä monissa muissa solun toiminnoissa.

Lääkevalmiste sisältää myös elektrolyyttejä.

Aminohappojakauma:

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

Numeta G19E-valmisteen sisältämä lipidiemulsio on puhdistetun oliiviöljyn ja puhdistetun soijaöljyn seos (suhde noin 80/20), jonka suhteellinen rasvahappojakauma on seuraava:

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

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

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

Hiihihydraattilähde on glukoosi. Glukoosi on elimistön tärkein energianlähde.

5.2 Farmakokineetiikka

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Numeta G19E-valmisteella (kaksi tai kolme osastoa sekoitettu) ei ole tehty eläinkokeita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Injektionesteisiin käytettävä vesi	X	X	X
------------------------------------	---	---	---

^a pH:n säätöön

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

Keftriaksonia ei saa iästä riippumatta sekoittaa tai antaa samanaikaisesti laskimoon annettavien kalsiumia sisältävien liuosten kanssa, mukaan lukien Numeta G19E, edes erillistä infuusioletkua pitkin tai erillisiin infuusiokohtiin keftriaksonin kalsiumsuolan saostumien riskin takia.

Saostumisriskin vuoksi Numeta G19E-valmistetta ei saa antaa saman infuusiolinjan kautta ampisilliinin, fosfentoinin tai furosemidin kanssa.

Numeta G19E-valmistetta ei saa antaa veren kanssa samanaikaisesti samalla infuusioletkulla (ks. kohta 4.5).

Numeta G19E sisältää kalsiumioneja, mikä aiheuttaa ylimääräisen hyytymän saostumisriskin sitraatti-antikoaguloitussa/säilytyssä veressä tai komponenteissa.

6.3 Kestoaika

24 kuukautta

Kestoaika sekoituksen jälkeen

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

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

Numeta G19E-formulaation, johon on tehty tiettyjä lisäyksiä, on osoitettu olevan stabiili enintään 7 päivän ajan 2–8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen enintään 48 tuntia 30 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste olisi käytettävä heti lisäysten jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei aktivointi/laimentaminen/lisäyksiä ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Huomaa myös kohta 4.2 “Annostus ja antotapa” ja kohta 6.6 “Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet”.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Säilytettävä päällyspussissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

Kaikki osat ovat lateksittomia.

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

Pakkauskoot:

1 000 ml:n pussit: 6 pussia laatikossa.

1 pussi, jossa 1000 ml.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kerta-antoon.

Älä käytä vaurioituneita pusseja.

Varmista, että pussi ja avautuvat saumat ovat ehjät.

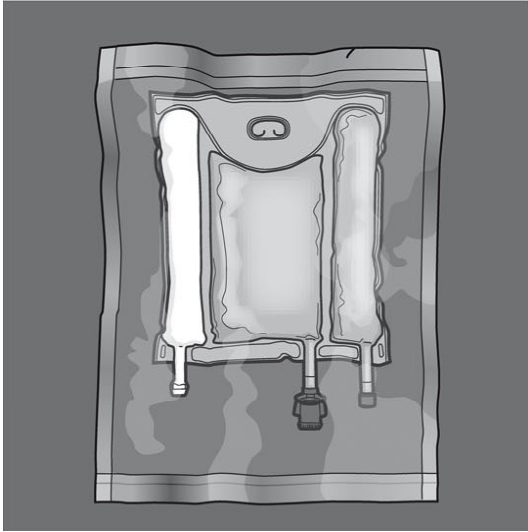
Käytä valmistetta vain, jos aminohappo- ja glukoosiliuokset ovat kirkkaita, värittömiä tai hieman kellertäviä eikä niissä ole näkyviä hiukkasia, ja jos lipidiemulsio on homogeeninen ja maitomainen.

1,2 mikrometrin suodattimen käyttöä suositellaan Numeta G19E-valmisteen annostelussa.

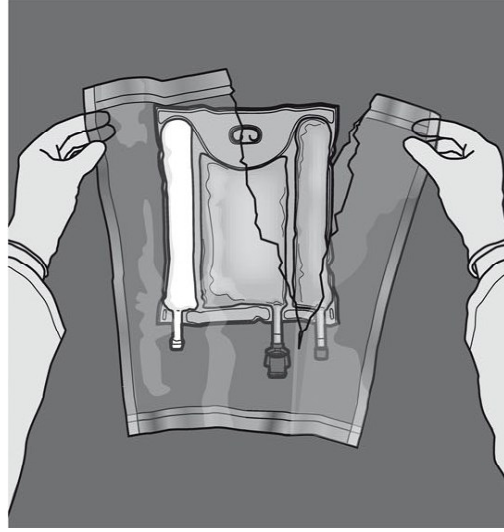
Ennen kuin avaat päällyspussin, tarkista happi-indikaattorin väri.

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

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



Kuva 1



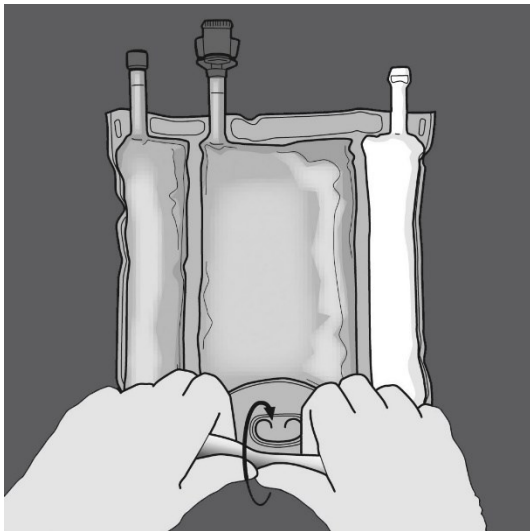
Kuva 2

Sekoitetun emulsion valmisteleminen:

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

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

Vaihe 1: Ala rullata pussia D-ripustinpäästä.



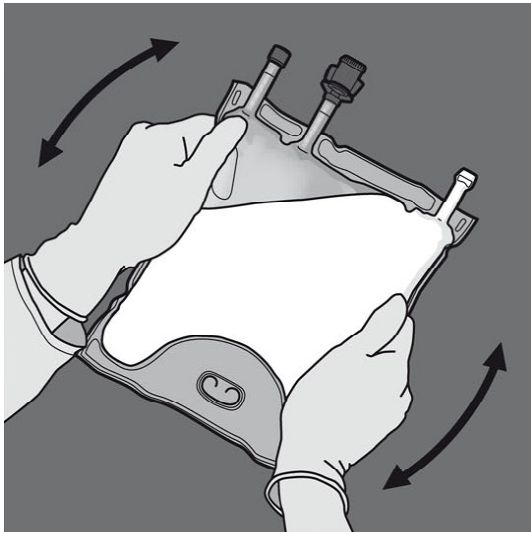
Vaihe 2: Avaa sauma painamalla.



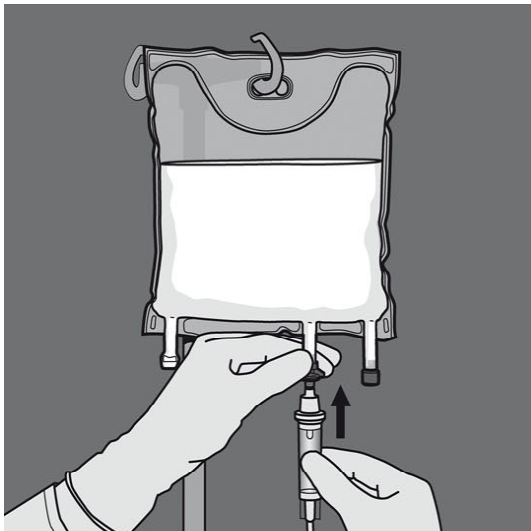
Vaihe 3: Muuta sitten suuntaa rullaamalla pussia kohti D-ripustinta.
Jatka rullaamista, kunnes sauma on täysin auki.
Etene samaan suuntaan toisen sauman avaamiseksi



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

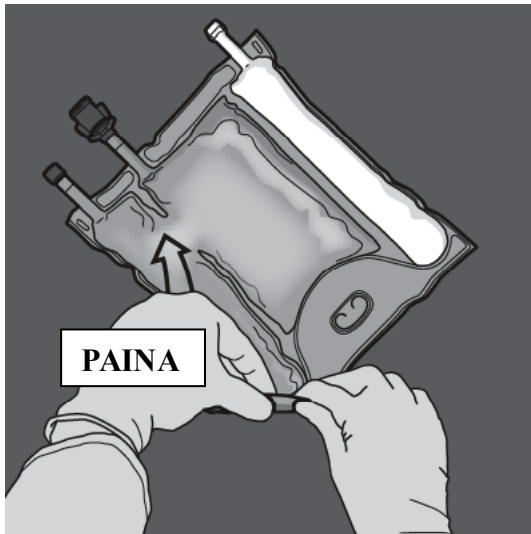


Vaihe 5: Irrota suojus annosteluportista ja kiinnitä siihen infuusioletkusto.

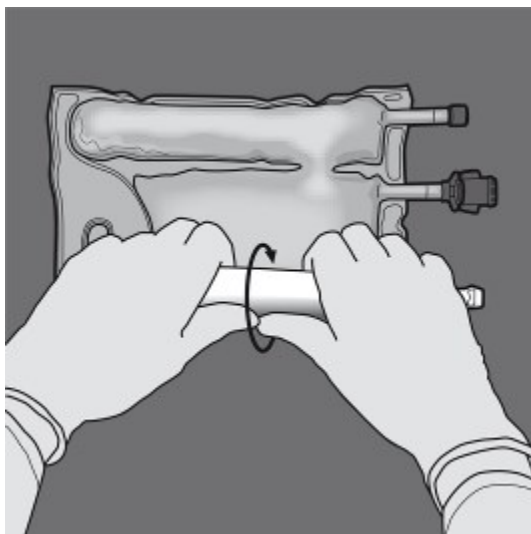


Kahden osaston sisällön sekoittaminen (kahden liuoksen sekoittaminen avaamalla aminohappo- ja glukoosikammioiden välinen sauma)

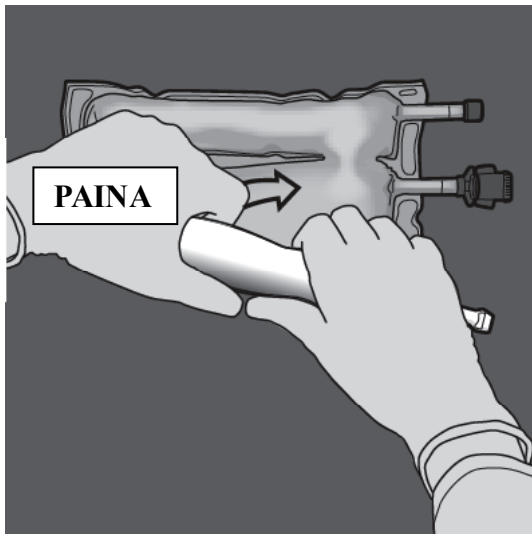
Vaihe 1: Jos haluat sekoittaa vain aminohappo- ja glukoosiliuokset, ala rullata pussia D-ripustinpäästä aminohappo- ja glukoosiliuososaston välisen sauman nurkasta ja avaa osastojen välinen sauma painamalla.



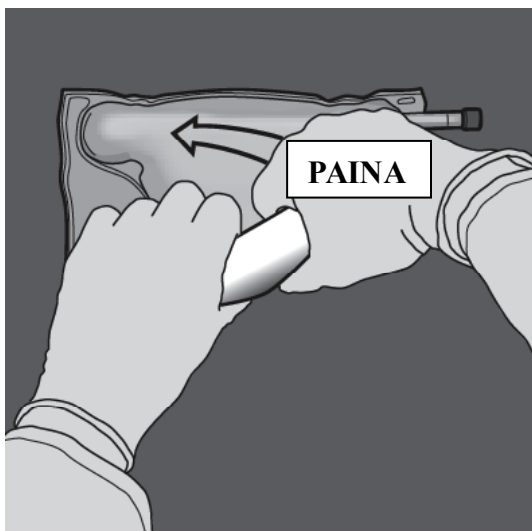
Vaihe 2: Aseta pussi niin, että lipidiemulsio-osasto on lähimpänä itseäsi. Rullaa pussia ja suojaa samalla lipidiemulsio-osastoa kämmenillä.



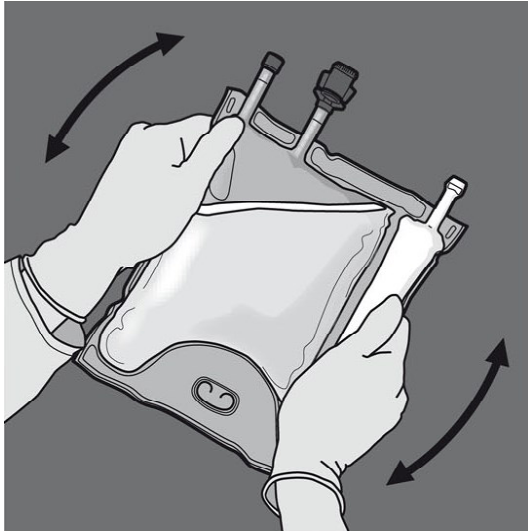
Vaihe 3: Rullaa ja paina pussia toisella kädellä porttien suuntaan.



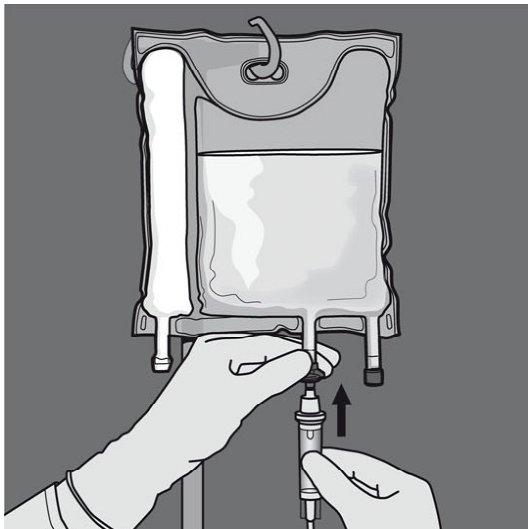
Vaihe 4: Vaihda sitten suuntaa ja rullaa pussia D-ripustimen suuntaan toisella kädellä painamalla, kunnes aminohappo- ja glukoosiliuosastojen välinen sauma on kokonaan auki.



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



Vaihe 6: Irrota suojus annosteluportista ja kiinnitä siihen infuusioletkusto.



Lisäykset

Seos on suojattava valolta hivenaine- ja vitamiinilisäyksiä tehtäessä ja aina siihen saakka, kunnes valmisteen antaminen on saatettu loppuun. Altistuminen ympäröivälle valolle tuottaa peroksiedeja ja muita hajoamistuotteita, joiden määriä voidaan vähentää suojaamalla valolta (ks. kohta 4.4).

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

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

Mahdolliset kaupallisten hivenainevalmisteiden (eli HA1-, HA2- ja HA4-valmisteiden), vitamiinivalmisteiden (eli V1- ja V2-kuiva-aineiden) ja elektrolyyttien lisäykset tietyissä määrissä on esitetty alla olevissa taulukossa 1–6.

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

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

Per 1000 ml (aminohapot, glukoosi ja lipidit (kolme osastoa sekoitettu))						
Lisäys	Laimentamaton seos			Laimennettu seos		
	Valmis- teessa	Enimmäis- lisäys	Sisältää enintään	Valmis- teessa	Enimmäis- lisäys	Sisältää enintään
Natrium (mmol)	45,8	105	151	45,8	105	151
Kalium (mmol)	32,0	118	150	32,0	118	150
Magnesium (mmol)	2,6	7,8	10,4	2,6	7,8	10,4
Kalsium (mmol)	3,8	20,5	24,3	3,8	20,5	24,3
Fosfaatti* (mmol)	9,4	14,6	24,0	9,4	14,6	24,0
Hivenaineet ja vitamiinit	-	34 ml HA4- valmistetta + 3,4 injektio- pulloa V1- valmistetta + 38 ml V2- valmistetta	34 ml HA4- valmistetta + 3,4 injektio- pulloa V1- valmistetta + 38 ml V2- valmistetta	-	34 ml HA4- valmistetta + 3,4 injektio- pulloa V1- valmistetta + 38 ml V2- valmistetta	34 ml HA4- valmistetta + 3,4 injektio- pulloa V1- valmistetta + 38 ml V2- valmistetta
Injektionesteisiin käytetty vesi	-	-	-	-	1450 ml	1450 ml

* Orgaaninen fosfaatti

Taulukko 2: Yhteensopivuus, kun kahden osaston sisältö on sekoitettu

Per 775 ml (aminohapot ja glukoosi (kaksi osastoa sekoitettu))			
Lisäys	Valmis- teessa	Enimmäis- lisäys	Sisältää enintään
Natrium (mmol)	45,1	32,0	77,1
Kalium (mmol)	32,0	45,6	77,6
Magnesium (mmol)	2,6	5,2	7,8
Kalsium (mmol)	3,8	19,4	23,2
Fosfaatti* (mmol)	7,2	16,0	23,2
Hivenaineet ja vitamiinit	-	10 ml HA4- valmistetta + 1 injektiopullo V1-valmistetta	10 ml HA4- valmistetta + 1 injektiopullo V1- valmistetta

* Orgaaninen fosfaatti

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

Taulukko 3: Yhteensopivuus, kun kolmen osaston sisältö on sekoitettu

Per 1000 ml (aminohapot, glukoosi ja lipidit (kolme osastoa sekoitettu))			
Lisäys	Valmis- teessa	Enimmäis- lisäys	Sisältää enintään
Natrium (mmol)	45,8	0	45,8
Kalium (mmol)	32,0	0	32,0
Magnesium (mmol)	2,6	0	2,6
Kalsium (mmol)	3,8	6,4	10,2
Fosfaatti* (mmol)	9,4	0	9,4
Hivenaineet ja vitamiinit	-	15 ml HA1- valmistetta + 1 injektiopullo V1-	15 ml HA1-valmistetta + 1 injektiopullo V1- valmistetta + 10 ml V2-valmistetta

		valmistetta + 10 ml V2-valmistetta	
--	--	---------------------------------------	--

* Orgaaninen fosfaatti

Taulukko 4: Yhteensopivuus, kun kahden osaston sisältö on sekoitettu

Per 775 ml (aminohapot ja glukoosi (kaksi osastoa sekoitettu))			
Lisäys	Valmis- teessa	Enimmäis- lisäys	Sisältää enintään
Natrium (mmol)	45,1	32,0	77,1
Kalium (mmol)	32,0	45,6	77,6
Magnesium (mmol)	2,6	5,2	7,8
Kalsium (mmol)	3,8	19,4	23,2
Fosfaatti* (mmol)	7,2	16,0	23,2
Hivenaineet ja vitamiinit	-	10 ml HA1- valmistetta + 1 injektiopullo V1- valmistetta	10 ml HA1-valmistetta + 1 injektiopullo V1- valmistetta

* Orgaaninen fosfaatti

3. Yhteensopivuus HA2-, V1- ja V2-valmisteiden kanssa

Taulukko 5: Yhteensopivuus, kun kahden osaston sisältö on sekoitettu

Per 775 ml (aminohapot ja glukoosi (kaksi osastoa sekoitettu))			
Lisäys	Valmis- teessa	Enimmäis- lisäys	Sisältää enintään
Natrium (mmol)	45,1	32,0	77,1
Kalium (mmol)	32,0	45,6	77,6
Magnesium (mmol)	2,6	5,2	7,8
Kalsium (mmol)	3,8	19,4	23,2
Fosfaatti* (mmol)	7,2	16,0	23,2
Hivenaineet ja vitamiinit	-	15 ml HA2-valmistetta + 1 injektiopullo V1- valmistetta	15 ml HA2- valmistetta + 1 injektiopullo V1- valmistetta

* Orgaaninen fosfaatti

Taulukko 6: Yhteensopivuus, kun kolmen osaston sisältö on sekoitettu

Per 1000 ml (aminohapot, glukoosi ja lipidit (kolme osastoa sekoitettu))			
Lisäys	Valmis- teessa	Enimmäis- lisäys	Sisältää enintään
Natrium (mmol)	45,8	0	45,8
Kalium (mmol)	32,0	0	32,0
Magnesium (mmol)	2,6	0	2,6
Kalsium (mmol)	3,8	6,4	10,2
Fosfaatti* (mmol)	9,4	0	9,4
Hivenaineet ja vitamiinit	-	15 ml HA2-valmistetta + 1 injektiopullo V1- valmistetta + 10 ml V2- valmistetta	15 ml HA2- valmistetta + 1 injektiopullo V1- valmistetta + 10 ml V2- valmistetta

* Orgaaninen fosfaatti

Vitamiini- ja hivenainevalmisteiden koostumus on esitetty alla olevissa taulukoissa 7 ja 8.

Taulukko 7: Käytettyjen kaupallisten hivenainevalmisteiden koostumus

Koostumus per 10 ml	HA1	HA2	HA4
Rauta	-	8,9 mikromol tai 0,5 mg	-
Sinkki	38,2 mikromol tai 2,5 mg	15,3 mikromol tai 1 mg	15,3 mikromol tai 1 mg
Seleeni	0,253 mikromol tai 0,02 mg	0,6 mikromol tai 0,05 mg	0,253 mikromol tai 0,02 mg
Kupari	3,15 mikromol tai 0,2 mg	4,7 mikromol tai 0,3 mg	3,15 mikromol tai 0,2 mg
Jodi	0,0788 mikromol tai 0,01 mg	0,4 mikromol tai 0,05 mg	0,079 mikromol tai 0,01 mg
Fluori	30 mikromol tai 0,57 mg	26,3 mikromol tai 0,5 mg	-
Molybdeeni	-	0,5 mikromol tai 0,05 mg	-
Mangaani	0,182 mikromol tai 0,01 mg	1,8 mikromol tai 0,1 mg	0,091 mikromol tai 0,005 mg
Kromi	-	0,4 mikromol tai 0,02 mg	-
Koboltti	-	2,5 mikromol tai 0,15 mg	-

Taulukko 10: Käytettyjen kaupallisten vitamiinivalmisteiden koostumus

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

Lisää aineet seuraavasti:

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

Infuusion valmisteleminen:

- Huolehdi aseptisista olosuhteista.
- Ripusta pussi.
- Irrota annosteluportin muovisuojus.

- Työnä infuusioetkuston piikkiliitin tiiviisti annosteluporttiin.

Infuusion antaminen:

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28121

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.3.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.12.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.06.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Numeta G19E, infusionsvätska, emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Påsens storlek	50 g/100 ml glukoslösning	5,9 g/100 ml aminosyralösning med elektrolyter	12,5 g/100 ml lipidemulsion
1000 ml	383 ml	392 ml	225 ml

Om lipidadministrering inte är önskvärd ger påsens utformning möjlighet att endast öppna den icke-permanenta förslutningen mellan aminosyrakammaren med elektrolyter och glukoskammaren och låta förslutningen mellan aminosyrekammaren och lipidkammaren vara intakt. Innehållet i påsen kan därefter infunderas med eller utan lipider. Produktens sammansättning efter blandning av två (aminosyror och glukos, 2-kammarpåse, 775 ml lösning) eller tre (aminosyror, glukos och lipid, 3-kammarpåse, 1000 ml emulsion) kamrar framgår av följande tabell.

Sammansättning		
Aktiva ämnen	Aktiverad tvåkammarpåse (775 ml)	Aktiverad trekammarpåse (1000 ml)
Aminosyrakammaren		
Alanin	1,83 g	1,83 g
Arginin	1,92 g	1,92 g
Asparaginsyra	1,37 g	1,37 g
Cystein	0,43 g	0,43 g
Glutaminsyra	2,29 g	2,29 g
Glycin	0,91 g	0,91 g
Histidin	0,87 g	0,87 g
Isoleucin	1,53 g	1,53 g
Leucin	2,29 g	2,29 g
Lysinmonohydrat (motsvarar lysin)	2,82 g (2,51 g)	2,82 g (2,51 g)
Metionin	0,55 g	0,55 g
Ornithinhydroklorid (motsvarar ornitin)	0,73 g (0,57 g)	0,73 g (0,57 g)
Fenylalanin	0,96 g	0,96 g
Prolin	0,69 g	0,69 g
Serin	0,91 g	0,91 g
Taurin	0,14 g	0,14 g
Treonin	0,85 g	0,85 g
Tryptofan	0,46 g	0,46 g
Tyrosin	0,18 g	0,18 g
Valin	1,74 g	1,74 g
Natriumklorid	1,79 g	1,79 g
Kaliumacetat	3,14 g	3,14 g

Kalciumkloridihydrat	0,56 g	0,56 g
Magnesiumacetattetrahydrat	0,55 g	0,55 g
Natriumglycerofosfat, hydratiserat	2,21 g	2,21 g
Glukoskammaren		
Glukosmonohydrat (motsvarar vattenfri glukos)	210,65 g (191,50 g)	210,65 g (191,50 g)
Lipidkammaren		
Raffinerad olivolja (ca. 80 %) + Raffinerad sojaolja (ca. 20 %)	-	28,1 g

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Den färdigberedda lösningen/emulsionen består av följande:

Sammansättning				
	Aktiverad tvåkammarpåse		Aktiverad trekammarpåse	
Per volymenhet (ml)	775	100	1000	100
Kväve (g)	3,5	0,45	3,5	0,35
Aminosyror (g)	23,0	3,0	23,0	2,3
Glukos (g)	192	24,7	192	19,2
Lipider (g)	0	0	28,1	2,8
<u>Energi</u>				
Kalorier totalt (kcal)	858	111	1139	114
Icke-proteinkalorier (kcal)	766	99	1047	105
Glukoskalorier (kcal)	766	99	766	77
Lipidkalorier (kcal) ^a	0	0	281	28
Icke-proteinkalorier/kväve (kcal/g N)	220	220	301	301
Lipidkalorier/icke-proteinkalorier (g/100 ml)	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	27	27
Lipidkalorier/kalorier totalt (g/100 ml)	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	25	25
<u>Elektrolyter</u>				
Natrium (mmol)	45,1	5,8	45,8	4,6
Kalium (mmol)	32,0	4,1	32,0	3,2
Magnesium (mmol)	2,6	0,33	2,6	0,26
Kalcium (mmol)	3,8	0,50	3,8	0,38
Fosfat (mmol) ^b	7,2	0,93	9,4	0,93
Acetat (mmol)	37,1	4,8	37,1	3,71
Malat (mmol)	8,8	1,1	8,8	0,88
Klorid (mmol)	42,6	5,5	42,6	4,3
pH (ca.)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolaritet, ca. (mOsm/l)	1835	1835	1460	1460

^a Inkluderar kalorier från äggfosfolipider för injektion.

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

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, emulsion.

Utseende före beredning:

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Numeta G19E är indicerat för parenteral nutrition till barn över 2 år och ungdomar 16-18 år när oral eller enteral nutrition är omöjlig, otillräcklig eller kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen beror på energiförbrukningen, på patientens vikt, ålder, kliniska status samt förmåga att metabolisera innehållsämnen i Numeta G19E, liksom på extra energi- eller proteintillskott som administreras oralt/enteralt. Total sammansättning av elektrolyter och makronäringsämnen beror på antalet aktiverade kamrar (se avsnitt 2).

Den maximala dagliga dosen bör ej överskridas. På grund av flerkammarpåsens fasta komposition, kan patientens totala nutritionsbehov inte alltid tillgodoses. Vid vissa kliniska situationer kan patienten behöva doser av näringsämnen som inte täcks av den fasta sammansättningen i påsen.

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

	Aktiverad tvåkammarpåse (775 ml)	Aktiverad trekammarpåse (1000 ml)
Maximal infusionshastighet i ml/kg/tim	4,7	4,6
vilket motsvarar:		
Aminosyror g/kg/tim	0,14 ^a	0,11
Glukos g/kg/tim	1,17	0,89
Lipider i g/kg/tim	0	0,13 ^a
Total mängd i ml/kg/dygn	64,8	83,6
vilket motsvarar:		
Aminosyror i g/kg/dygn	1,9	1,9
Glukos i g/kg/dygn	16,0 ^a	16,0 ^a
Lipider i g/kg/dygn	0	2,3

^a Begränsande parameter enligt ESPEN/ESPGHAN-riktlinjerna

Administreringssätt

För anvisningar om beredning och hantering av infusionsvätskan/emulsionen, se avsnitt 6.6.

Lösning (i påsar och infusionsaggregatet) ska skyddas mot ljus ända från blandning t.o.m. administrering av infusionen (se avsnitt 4.4 och 6.6).

Användning av ett filter med storleken 1,2 mikrometer rekommenderas vid administrering av Numeta G19E.

På grund av dess höga osmolaritet kan ospädd Numeta G19E endast administreras via en central ven. Tillräcklig spädning av Numeta G19E med vatten för injektionsvätskor minskar emellertid osmolariteten och möjliggör perifer infusion.

Formeln nedan anger hur spädning påverkar osmolariteten i påsarna:

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

Tabellen nedan visar exempel på osmolaritet för aktiverad trekammarpåse efter tillsats av vatten för injektionsvätskor:

	Aminosyror, glukos och lipider (aktiverad trekammarpåse)
Initial volym i påsen (ml)	1000
Initial osmolaritet (mOsm/l, ca.)	1460
Tillsatt vattenmängd (ml)	1000
Slutlig volym efter tillsatser (ml)	2000
Osmolaritet efter tillsatser (mOsm/l, ca.)	730

Flödes hastigheten ökas gradvis under den första timmen. Vid avbrytande av behandling med Numeta G19E bör flödes hastigheten minskas gradvis under den sista timmen. Administrerings hastigheten ska anpassas med hänsyn till doseringen, den dagliga tillförda volymen och infusionens varaktighet, se avsnitt 4.9.

Samma påse får inte aktiveras, hänga upp och infunderas längre än 24 timmar. Cyklisk infusion ska ges enligt patientens metaboliska tolerans.

Behandling med parenteral nutrition kan fortsätta så länge som patientens kliniska tillstånd kräver det.

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

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

4.3 Kontraindikationer

De allmänna kontraindikationerna för administrering av Numeta G19E som en aktiverad tvåkammarpåse för intravenös infusion är följande:

- Överkänslighet mot ägg, soja eller jordnötsprotein eller mot någon av de aktiva substanserna, hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1 eller behållarens beståndsdelar
- Medfödd störning i aminosyrametabolismen
- Patologiskt förhöjda plasmakoncentrationer av natrium, kalium, magnesium, kalcium och/eller fosfor
- Allvarlig hyperglykemi

Tillsats av lipider (administrering av Numeta G19E som en aktiverad trekammarpåse) är kontraindicerad i följande kliniska situationer:

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Numeta G19E innehåller glukos framställd av majsstärkelse. Numeta G19E ska användas med försiktighet till patienter med känd allergi mot majs eller majsprodukter.

Hos alla patienter oavsett ålder (inklusive vuxna) får ceftriaxon inte blandas med eller administreras tillsammans med kalciuminnehållande intravenösa lösningar inklusive Numeta G19E, inte ens via olika infusions slangar eller på olika infusionsställen, på grund av risken för utfällning av ceftriaxonkalciumsalt.

Hos patienter äldre än 28 dagar kan dock ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar administreras sekventiellt efter varandra om infusions slangar på olika ställen används, eller om infusions slangarna byts ut, eller spolas noggrant med fysiologisk koksaltlösning mellan infusionerna, för att undvika utfällning.

Pulmonära vaskulära utfällningar som kan orsaka lungemboli och andningssvårigheter har rapporterats hos patienter som får parenteral nutrition. I vissa fall med fatala utfall. Överdriven tillsats av kalcium och fosfat ökar risken för utfällning av kalciumfosfat (se avsnitt 6.2). Misstänkta utfällningar i blodomloppet har också rapporterats.

Utöver inspektion av lösningen, ska även infusionsaggregatet och katetern kontrolleras avseende utfällningar med jämna mellanrum.

Vid tecken på andningssvårigheter ska infusionen avbrytas och medicinsk utvärdering påbörjas.

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

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

Fettöverbelastningssyndrom har rapporterats för andra parenterala nutritionsläkemedel. Nedsatt eller begränsad förmåga att metabolisera lipiderna i Numeta G19E eller överdos kan leda till "fettöverbelastningssyndrom" (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Nutrition till svårt undernärda patienter kan leda till nutritionssyndrom som kännetecknas av intracellulära balansförändringar av kalium, fosfor och magnesium eftersom patienten blir anabol. Tiaminbrist och vätskeretention kan också utvecklas. Det rekommenderas att parenteral nutrition inleds försiktigt och sakta med noggrann övervakning av vätskor, elektrolyter, spårämnen och vitaminer.

Numeta G19E får endast administreras via en central ven, om inte lämplig spädning har gjorts (se avsnitt 4.2). När tillsatser görs till beredningen måste blandningens slutliga osmolaritet beräknas före administrering genom en perifer ven för att undvika venirritation eller vävnadsskada för den händelse att extravasering av lösningen skulle ske. Administrering av Numeta G19E i en perifer ven har lett till extravasering med mjukdelsskada och hudnekros som följd.

Seriekoppla inte påsarna, risk finns att gasemboli kan uppstå på grund av möjliga luftrester i den primära påsen.

Lipider, vitaminer, extra elektrolyter och spårämnen bör ges efter behov.

VARNING

Tillsätt inte andra läkemedel eller substanser till någon av påsens sektioner eller till den färdigberedda lösningen/emulsionen utan att först kontrollera deras kompatibilitet och stabiliteten hos den slutliga beredningen (särskilt lipidemulsionens stabilitet) (se avsnitt 6.2 och 6.6). Numeta G19E ska skyddas mot ljus från blandning t.o.m. administrering av infusionen (se avsnitt 6.6).

Övervaka rutinmässigt vatten- och elektrolytbalans, serumosmolaritet, serumtriglycerider, syrabalans, blodglukos, lever- och njurfunktion samt blodvärden, inklusive blodplättar och koaguleringsparametrar under hela behandlingen.

Vid instabila förhållanden (till exempel efter svåra posttraumatiska tillstånd, obehandlad diabetes mellitus, akutfasen av cirkulatorisk chock, akut myokardiell infarkt, svår metabolisk acidosis, svår sepsis och hyperosmolärt koma) ska tillförseln av Numeta G19E övervakas och justeras efter patientens kliniska behov.

Hjärta/Kärl

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

Njurar

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

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

Lever/Magtarmkanalen

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

Hormoner/Ämnesomsättning

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

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

I händelse av hyperglykemi måste infusionshastigheten av Numeta G19E justeras och/eller insulin administreras, se avsnitt 4.9.

Blod

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga farmakodynamiska interaktionsstudier har utförts med Numeta G19E.

Numeta G19E får inte administreras tillsammans med blod genom samma infusionsaggregat på grund av risken för pseudoagglutination.

Hos alla patienter oavsett ålder (inklusive vuxna), får ceftriaxon inte blandas med eller administreras tillsammans med intravenösa lösningar som innehåller kalcium, inklusive Numeta G19E, inte ens via olika infusions slangar eller på olika infusionsställen, på grund av risken för utfällning av ceftriaxonkalciumsalt (se avsnitt 4.4).

Hos patienter äldre än 28 dagar kan dock ceftriaxon och kalciuminnehållande lösningar administreras sekventiellt efter varandra om infusions slangar på olika ställen används, eller om infusions slangarna byts ut, eller spolas noggrant med fysiologisk koksaltlösning mellan infusionerna, för att undvika utfällning.

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

På grund av innehållet av kalium i Numeta G19E måste särskild försiktig viddas för patienter som samtidigt behandlas med kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren) eller ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister, eller de immunosuppressiva läkemedlen takrolimus och cyklosporin på grund av risken för hyperkalemi.

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

Se även avsnitt 6.2, "Inkompatibiliteter".

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Data från behandling av gravida eller ammande kvinnor med Numeta G19E saknas. Läkare ska noggrant överväga de potentiella riskerna och fördelarna för varje enskild patient innan Numeta G19E ordinerar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

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

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

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

Följande biverkningar har rapporterats med andra parenterala nutritionslösningar:

- Fettöverbelastningssyndrom: Kan orsakas av felaktig administrering (t ex överdos och/eller högre infusionshastighet än rekommenderat, se avsnitt 4.9). Tecken och symtom kan dock uppstå även om läkemedlet administreras enligt instruktionerna. Begränsad eller nedsatt förmåga att metabolisera lipiderna i Numeta G19E åtföljt av förlängd plasmaclearance kan leda till ett "fettöverbelastningssyndrom". Syndromet är förenat med en plötslig försämring av patientens kliniska tillstånd och karaktäriseras av symtom såsom hyperlipidemi, feber, fettinfiltration i levern (hepatomegali), försämrad leverfunktion, anemi, leukopeni, trombocytopeni, koagulationsrubbningar, akut andnöd, metabolisk acidosis och manifestationer från centrala nervsystemet (t ex koma). Syndromet är oftast reversibelt när infusionen av lipidemulsionen avbryts.
- Pulmonära vaskulära utfällningar (lungemboli och andningssvårigheter), se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

En överdos eller nedsatt eller begränsad förmåga att metabolisera lipider kan leda till ett fettöverbelastningssyndrom vars verkningar oftast är reversibla efter att infusionen av lipidemulsionen har avbrutits, se avsnitt 4.8. Hos nyfödda och spädbarn har fettöverbelastningssyndrom associerats med metabolisk acidosis och andnöd.

Det finns ingen särskild antidot vid överdos. Akutåtgärderna bör vara allmänna stödjande åtgärder med särskild uppmärksamhet på de respiratoriska och kardiovaskulära systemen. I vissa allvarliga fall kan hemodialys, hemofiltration eller hemodiafiltration bli nödvändigt. Allvarliga fall av fettöverbelastningssyndrom behandlade med utbytestransfusion har rapporterats i litteraturen.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lösningar för parenteral nutrition, kombinationer

ATC-kod: B05 BA10

Numeta G19E's innehåll av kväve (20 aminosyror i L-serien, inklusive 8 essentiella aminosyror) och energi (glukos och triglycerider) gör det möjligt att upprätthålla rätt kväve-/energi balans. Kväve och energi krävs för normal funktion hos alla celler i kroppen och är viktiga för proteinsyntes, tillväxt, sårhäkning, immunsystemets funktion, muskelfunktion och många andra cellulära aktiviteter.

Dessutom innehåller blandningen elektrolyter.

Aminosyraprofilen är följande:

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

Lipidemulsionen i Numeta G19E är en blandning av raffinerad olivolja och raffinerad sojaolja (förhållande cirka 80/20) med följande relativa fördelning av fettsyror:

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Djurstudier med Numeta G19E (två- eller trekammarpåse kombination) har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

Som alla parenterala näringsblandningar måste kalcium- och fosfatkvoten beaktas. Överdriven tillsats av kalcium och fosfat, speciellt i form av mineralsalter, kan leda till att kalciumfosfatutfällningar bildas.

Hos alla patienter oavsett ålder, får ceftriaxon inte blandas med eller administreras tillsammans med intravenösa lösningar som innehåller kalcium, inklusive Numeta G19E, inte ens via olika

infusions slangar eller på olika infusionsställen, på grund av risken för utfällning av ceftriaxonkalciumsalt.

På grund av risken för utfällning, får Numeta G19E inte administreras genom samma infusions slang med ampicillin, fosfentoin eller furosemid.

Numeta G19E får inte administreras tillsammans med blod genom samma infusionsaggregat, se avsnitt 4.5.

Numeta G19E innehåller kalciumjoner vilket kan medföra risk för utfällning i citrat-antikoagulerat blod- eller blodkomponenter.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter beredning

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

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

För specifika tillsatsblandningar har stabilitet påvisats hos Numeta G19E i 7 dagar vid 2 °C till 8 °C följt av 48 timmar vid högst 30 °C.

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

Se även avsnitt 4.2 “Dosering och administreringssätt” och avsnitt 6.6 “Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering”.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förvaras i ytterpåsen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Den helt PVC-fria trekammarpåsen består av följande komponenter:

- Ett hölje av flerskiktad plast.
- En slangförsedd port till kammaren med fettlösning. Porten har förslutits efter påfyllning för att förhindra tillsatser till denna kammare.
- Två slangförsedda portar; en till kammaren med aminosyralösning och en till kammaren med glukoslösning
 - Porten till glukoskammaren är avsedd för tillsatser.
 - Administrering till patient sker via porten från aminosyrakammaren.

Alla komponenter är fria från naturligt latexgummi.

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

Förpackningsstorlekar:

1 000 ml påse: 6 påsar i varje kartong.

1 påse med 1000 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Använd inte om påsen är skadad.

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

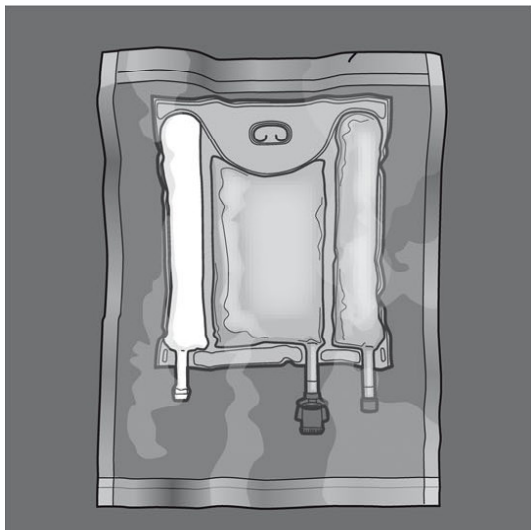
Använd endast om lösningen i aminosyrakammaren och lösningen i glukoskammaren är klara, färglösa eller lätt guldfärgade, praktiskt taget fria från synliga partiklar och om lipidemulsionen är en homogen vätska med mjölkliknande utseende.

Användning av ett filter med storleken 1,2 mikrometer rekommenderas vid administrering av Numeta G19E.

Innan du öppnar ytterpåsen, kontrollera färgen på syreindikatorn.

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

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



Figur 1



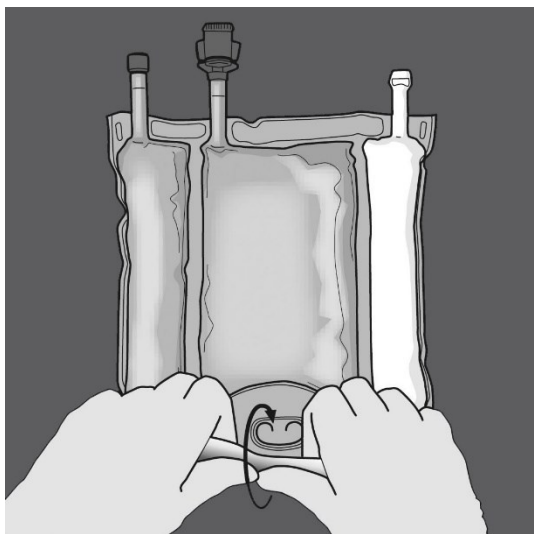
Figur 2

Beredning av den blandade emulsionen:

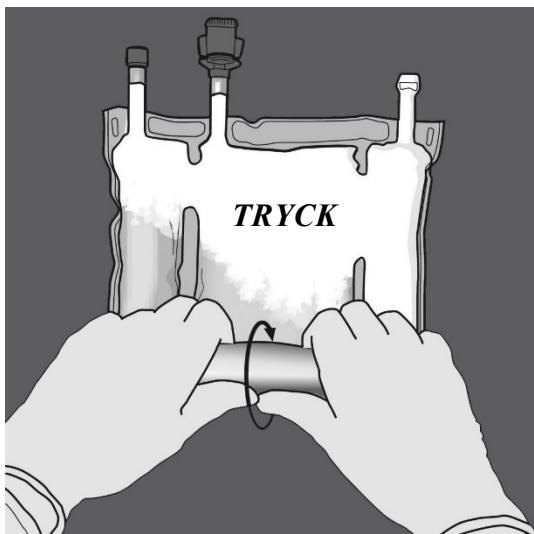
- Kontrollera att produkten är rumstempererad när de icke-permanenta förslutningarna bryts.
- Placera påsen på en plan ren yta.

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

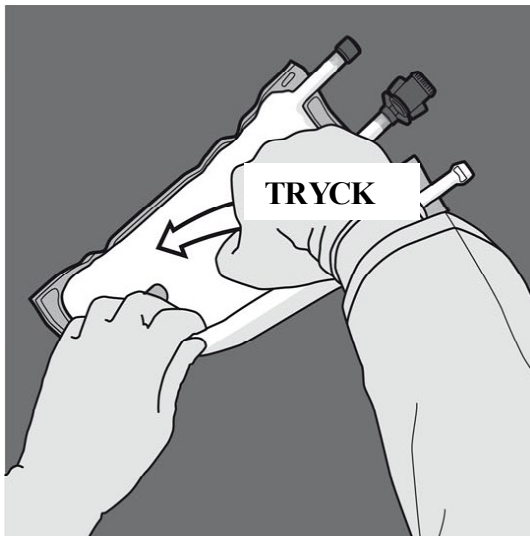
Steg 1: Börja rulla påsen från D-hängarsidan.



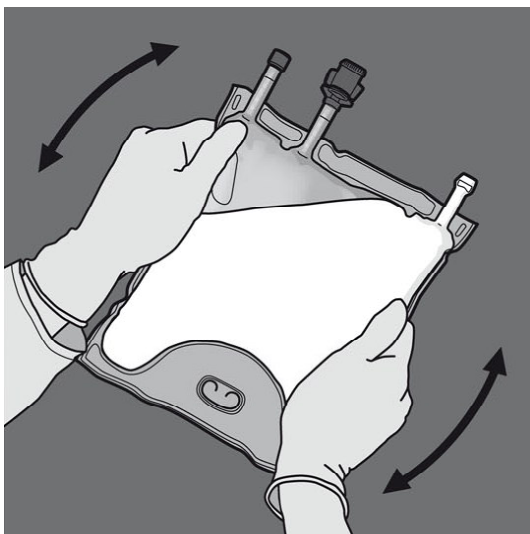
Steg 2: Tryck tills förslutningen öppnas.



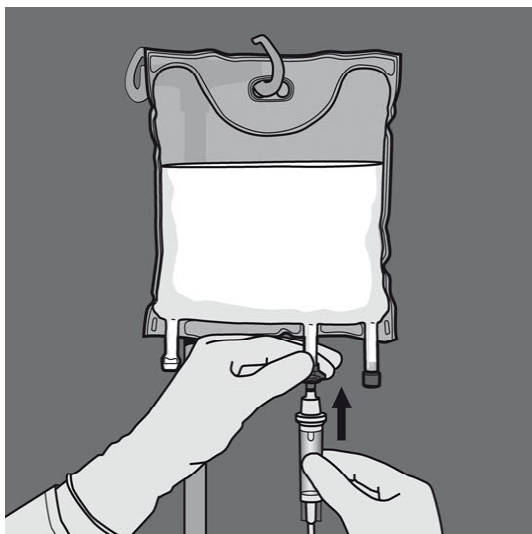
Steg 3: Byt sedan riktning genom att rulla påsen mot D-hängaren.
Fortsätt tills förslutningen är helt öppen.
Fortsätt på samma sätt för att öppna den andra förslutningen.



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



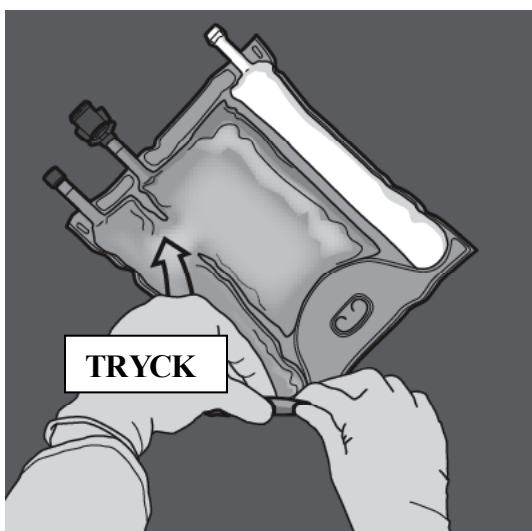
Steg 5: Avlägsna skyddslocket från administreringsporten och för in IV-infusionsaggregatet.



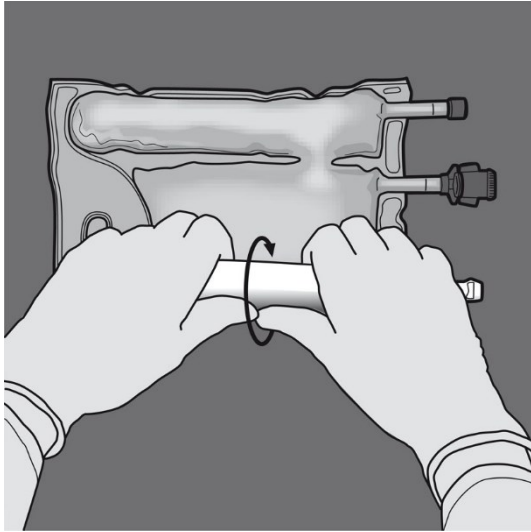
Aktivering av tvåkammarpåse (brytning av den icke-permanenta förslutningen mellan kamrarna med aminosyror och glukos).

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

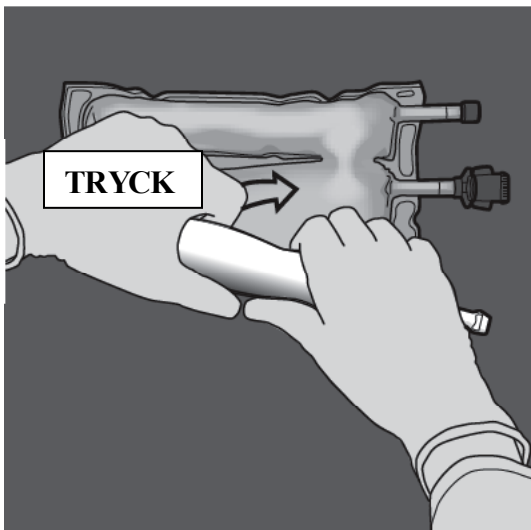
Tryck för att öppna förslutningen mellan glukoskammaren och aminosyrakammaren.



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

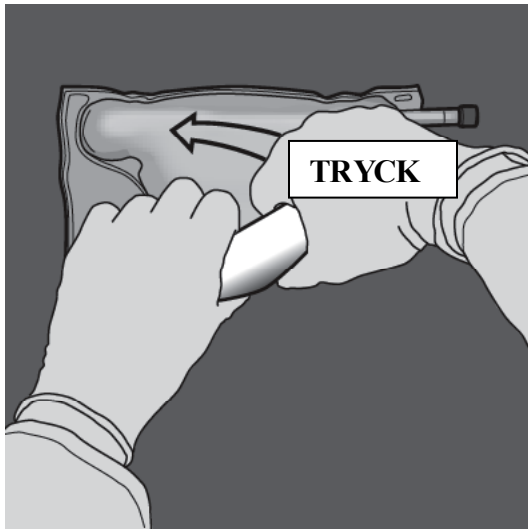


Steg 3: Tryck genom att rulla påsen med ena handen mot portarna.

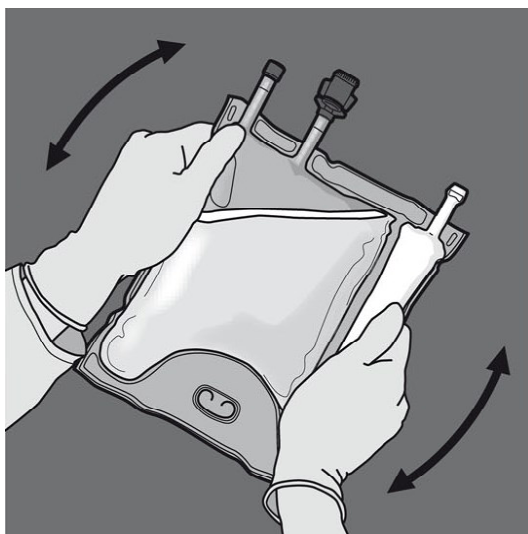


Steg 4: Ändra sedan riktning genom att rulla påsen mot D-hängaren och trycka på den med den andra handen.

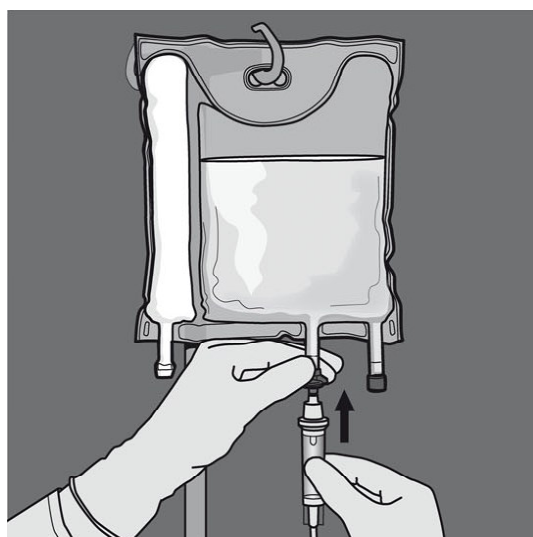
Fortsätt tills förslutningen mellan aminosyrakammaren och glukoskammaren har öppnats helt.



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



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



Tillsatser

Skydda mot ljus ända från tillsättningen i påsen av tillsatserna t.o.m. administrering av infusionen, då tillsatserna utgörs av spårämnen och vitaminer. Exponering för omgivande ljus genererar peroxider och andra nedbrytningsprodukter vilka kan reduceras om produkten är skyddad mot ljus.

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

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

Kompatibilitetstabellen 1–6 nedan anger hurdana kommersiellt tillgängliga spårämneslösningar (identifierade som SÄ1, SÄ2 och SÄ4), vitaminer (vitaminlyofilisat, identifierade som V1 och V2) och elektrolyter kan tilläggas i nämnda kvantiteter.

1. Kompatibilitet med SÄ4, V1 och V2

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

Tillsatser	Per 1000 ml (3 i 1 tillägg med lipider)					
	Blandning utan utspädning			Blandning med utspädning		
	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd
Natrium (mmol)	45,8	105	151	45,8	105	151
Kalium (mmol)	32,0	118	150	32,0	118	150
Magnesium (mmol)	2,6	7,8	10,4	2,6	7,8	10,4
Kalcium (mmol)	3,8	20,5	24,3	3,8	20,5	24,3
Fosfat* (mmol)	9,4	14,6	24,0	9,4	14,6	24,0
Spårämnen och vitaminer	-	34 ml SÄ4 + 3,4 injektions- flaskor V1 + 38 ml V2	34 ml SÄ4 + 3,4 injektions- flaskor V1 + 38 ml V2	-	34 ml SÄ4 + 3,4 injektions- flaskor V1 + 38 ml V2	34 ml SÄ4 + 3,4 injektions- flaskor V1 + 38 ml V2
Vatten för injektionsvätskor	-	-	-	-	1450 ml	1450 ml

* Organiskt fosfat

Tabell 2: Kompatibilitet när två kamrar är öppnad ("2 i 1")

Per 775 ml (2 i 1 tillägg utan lipider)			
Mängd som ingår	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd
Mängd som ingår	45,1	32,0	77,1
Mängd som ingår	32,0	45,6	77,6
Mängd som ingår	2,6	5,2	7,8
Mängd som ingår	3,8	19,4	23,2
Mängd som ingår	7,2	16,0	23,2
Mängd som ingår	-	10 ml SÄ4 + 1 injektiosflaska V1	10 ml SÄ4 + 1 injektiosflaska V1

* Organiskt fosfat

2. Kompatibilitet med SÄ1-, V1- och V2

Tabell 3: Kompatibilitet när tre kamrar är öppnad ("3 i 1")

Per 1000 ml (3 i 1 tillägg med lipider)			
Tillsatser	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd
Natrium (mmol)	45,8	0	45,8
Kalium (mmol)	32,0	0	32,0
Magnesium (mmol)	2,6	0	2,6
Kalcium (mmol)	3,8	6,4	10,2
Fosfat* (mmol)	9,4	0	9,4
Spårämnen och vitaminer	-	15 ml SÄ1 + 1 injektionsflaska V1 + 10 ml V2	15 ml SÄ1 + 1 injektionsflaska V1 + 10 ml V2

* Organiskt fosfat

Tabell 4: Kompatibilitet när två kamrar är öppnad ("2 i 1")

Per 775 ml (2 i 1 tillägg utan lipider)			
Tillsatser	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd
Natrium (mmol)	45,1	32,0	77,1
Kalium (mmol)	32,0	45,6	77,6
Magnesium (mmol)	2,6	5,2	7,8
Kalcium (mmol)	3,8	19,4	23,2
Fosfat* (mmol)	7,2	16,0	23,2
Spårämnen och vitaminer	-	10 ml SÄ1 + 1 injektionsflaska V1	10 ml SÄ1 + 1 injektionsflaska V1

* Organiskt fosfat

3. Kompatibilitet med SÄ2-, V1- och V2

Tabell 5: Kompatibilitet när två kamrar är öppnad ("2 i 1")

Per 775 ml (2 i 1 tillägg utan lipider)			
Tillsatser	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd
Natrium (mmol)	45,1	32,0	77,1

Kalium (mmol)	32,0	45,6	77,6
Magnesium (mmol)	2,6	5,2	7,8
Kalcium (mmol)	3,8	19,4	23,2
Fosfat* (mmol)	7,2	16,0	23,2
Spårämnen och vitaminer	-	15 ml SÄ2 + 1 injektionsflaska V1	15 ml SÄ2 + 1 injektionsflaska V1

* Organiskt fosfat

Tabell 6: Kompatibilitet när tre kamrar är öppnad ("3 i 1")

Per 1000 ml (3 i 1 tillägg med lipider)			
Tillsatser	Mängd som ingår	Maximal ytterligare tillsats	Maximal total mängd
Natrium (mmol)	45,8	0	45,8
Kalium (mmol)	32,0	0	32,0
Magnesium (mmol)	2,6	0	2,6
Kalcium (mmol)	3,8	6,4	10,2
Fosfat* (mmol)	9,4	0	9,4
Spårämnen och vitaminer	-	15 ml SÄ2 + 1 injektionsflaska V1 + 10 ml V2	15 ml SÄ2 + 1 injektionsflaska V1 + 10 ml V2

* Organiskt fosfat

Sammansättning av de kommersiella vitaminberedningar och spårämneshberedningar som används illustreras i tabellerna 7 och 8.

Tabell 7: Sammansättning av de kommersiella spårämneshberedningar (SÄ) som används

Sammansättning per 10 ml	SÄ1	SÄ2	SÄ4
Järn	-	8,9 mikromol eller 0,5 mg	-
Zink	38,2 mikromol eller 2,5 mg	15,3 mikromol eller 1 mg	15,3 mikromol eller 1 mg
Selen	0,253 mikromol eller 0,02 mg	0,6 mikromol eller 0,05 mg	0,253 mikromol eller 0,02 mg
Koppar	3,15 mikromol eller 0,2 mg	4,7 mikromol eller 0,3 mg	3,15 mikromol eller 0,2 mg
Jod	0,0788 mikromol eller 0,01 mg	0,4 mikromol eller 0,05 mg	0,079 mikromol eller 0,01 mg
Fluor	30 mikromol eller 0,57 mg	26,3 mikromol eller 0,5 mg	-
Molybden	-	0,5 mikromol eller 0,05 mg	-
Mangan	0,182 mikromol eller 0,01 mg	1,8 mikromol eller 0,1 mg	0,091 mikromol eller 0,005 mg
Krom	-	0,4 mikromol eller 0,02 mg	-
Kobolt	-	2,5 mikromol eller 0,15 mg	-

Tabell 8: Sammansättning av de kommersiella vitaminberedningar (V1 och V2) som används

Sammansättning per flaska	V1	V2
Vitamin B ₁	2,5 mg	-
Vitamin B ₂	3,6 mg	-
Nikotinamid	40 mg	-
Vitamin B ₆	4,0 mg	-
Pantotensyra	15,0 mg	-
Biotin	60 mikrog	-
Folsyra	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

Göra en tillsats:

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

Förbereda infusionen:

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

Administrering av infusionen:

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Oy
 PB 119
 00181 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28121

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.3.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 15.12.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.06.2024