

13. maj 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Lipoflex peri, infusionsvæske, emulsion

0. D.SP.NR.
29334

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Lipoflex peri

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Infusionsvæske, emulsion til intravenøs anvendelse er klar til brug, efter at indholdet af kamrene er blandet, og indeholder:

| <i>fra det øverste kammer (glucoseopløsning)</i> | i 1.000 ml | i 1.250 ml | i 1.875 ml | i 2.500 ml |
|--|------------|------------|------------|------------|
| Glucosemonohydrat | 70,40 g | 88,00 g | 132,0 g | 176,0 g |
| svarende til glucose | 64,00 g | 80,00 g | 120,0 g | 160,0 g |
| Natriumdihydrogenphosphatdihydrat | 0,936 g | 1,170 g | 1,755 g | 2,340 g |
| Zinkacetatdihydrat | 5,280 mg | 6,600 mg | 9,900 mg | 13,20 mg |

| <i>fra det mellemste kammer (fedtemulsion)</i> | i 1.000 ml | i 1.250 ml | i 1.875 ml | i 2.500 ml |
|--|------------|------------|------------|------------|
| Sojaolie, rensat | 20,00 g | 25,00 g | 37,50 g | 50,00 g |
| Triglycerider, middelkædelængde | 20,00 g | 25,00 g | 37,50 g | 50,00 g |

| <i>fra det nederste kammer (aminosyreopløsning)</i> | i 1.000 ml | i 1.250 ml | i 1.875 ml | i 2.500 ml |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Isoleucin | 1,872 g | 2,340 g | 3,510 g | 4,680 g |
| Leucin | 2,504 g | 3,130 g | 4,695 g | 6,260 g |
| Lysinhydrochlorid svarende til lysin | 2,272 g 1,818 g | 2,840 g 2,273 g | 4,260 g 3,410 g | 5,680 g 4,546 g |
| Methionin | 1,568 g | 1,960 g | 2,940 g | 3,920 g |
| Phenylalanin | 2,808 g | 3,510 g | 5,265 g | 7,020 g |
| Treonin | 1,456 g | 1,820 g | 2,730 g | 3,640 g |
| Tryptophan | 0,456 g | 0,570 g | 0,855 g | 1,140 g |
| Valin | 2,080 g | 2,600 g | 3,900 g | 5,200 g |
| Arginin | 2,160 g | 2,700 g | 4,050 g | 5,400 g |
| Histidinhydrochloridmonohydrat svarende til histidin | 1,352 g 1,000 g | 1,690 g 1,251 g | 2,535 g 1,876 g | 3,380 g 2,502 g |
| Alanin | 3,880 g | 4,850 g | 7,275 g | 9,700 g |
| Asparaginsyre | 1,200 g | 1,500 g | 2,250 g | 3,000 g |
| Glutaminsyre | 2,800 g | 3,500 g | 5,250 g | 7,000 g |
| Glycin | 1,320 g | 1,650 g | 2,475 g | 3,300 g |
| Prolin | 2,720 g | 3,400 g | 5,100 g | 6,800 g |
| Serin | 2,400 g | 3,000 g | 4,500 g | 6,000 g |
| Natriumhydroxid | 0,640 g | 0,800 g | 1,200 g | 1,600 g |
| Natriumchlorid | 0,865 g | 1,081 g | 1,622 g | 2,162 g |
| Natriumacetattrihydrat | 0,435 g | 0,544 g | 0,816 g | 1,088 g |
| Kaliumacetat | 2,354 g | 2,943 g | 4,415 g | 5,886 g |
| Magnesiumacetattetrahydrat | 0,515 g | 0,644 g | 0,966 g | 1,288 g |
| Calciumchloriddihydrat | 0,353 g | 0,441 g | 0,662 g | 0,882 g |

| Elektrolytter [mmol] | i 1.000 ml | i 1.250 ml | i 1.875 ml | i 2.500ml |
|-----------------------------|------------|------------|------------|-----------|
| Natrium | 40 | 50 | 75 | 100 |
| Kalium | 24 | 30 | 45 | 60 |
| Magnesium | 2,4 | 3,0 | 4,5 | 6,0 |
| Calcium | 2,4 | 3,0 | 4,5 | 6,0 |
| Zink | 0,024 | 0,03 | 0,045 | 0,06 |
| Chlorid | 38 | 48 | 72 | 96 |
| Acetat | 32 | 40 | 60 | 80 |
| Fosfat | 6,0 | 7,5 | 11,25 | 15,0 |

| | i 1.000 ml | i 1.250 ml | i 1.875 ml | i 2.500 ml |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|
| Aminosyreindhold [g] | 32 | 40 | 60 | 80 |
| Nitrogenindhold [g] | 4,6 | 5,7 | 8,6 | 11,4 |
| Kulhydratindhold [g] | 64 | 80 | 120 | 160 |
| Lipidindhold [g] | 40 | 50 | 75 | 100 |

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, emulsion

Aminosyrer og glucoseopløsninger: klare, farveløse til stråfarvede opløsninger

Fedtemulsion: olie-i-vand-emulsion, mælkehvid

| | i 1.000 ml | i 1.250 ml | i 1.875 ml | i 2.500 ml |
|--|------------|------------|-------------|-------------|
| Energi i form af lipider [kJ (kcal)] | 1590 (380) | 1990 (475) | 2985 (715) | 3980 (950) |
| Energi i form af kulhydrater [kJ (kcal)] | 1075 (255) | 1340 (320) | 2010 (480) | 2680 (640) |
| Energi i form af aminosyrer [kJ (kcal)] | 535 (130) | 670 (160) | 1005 (240) | 1340 (320) |
| Non-protein energi [kJ (kcal)] | 2665 (635) | 3330 (795) | 4995 (1195) | 6660 (1590) |
| Energi i alt [kJ (kcal)] | 3200 (765) | 4000 (955) | 6000 (1435) | 8000 (1910) |

| | | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Osmolalitet [mOsm/kg] | 950 | 950 | 950 | 950 |
| Teoretisk osmolaritet [mOsm/l] | 840 | 840 | 840 | 840 |
| pH | 5,0 - 6,0 | 5,0 - 6,0 | 5,0 - 6,0 | 5,0 - 6,0 |

4. KLINISKE OPLYSNINGER**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tilførsel af energi, essentielle fedtsyrer, aminosyrer, elektrolytter og væske som parenteral ernæring til patienter med let til middelsvær katabolisme, når oral eller enteral ernæring ikke er mulig, utilstrækkelig eller kontraindiceret.

Lipoflex peri er indiceret til voksne, unge og børn over 2 år.

4.2 Dosering og administrationDosering

Doseringen skal justeres til patienternes individuelle behov.

Det anbefales, at dette lægemiddel administreres kontinuerligt. En trinvis øgning af infusionshastigheden i løbet af de første 30 minutter op til den ønskede infusionshastighed forhindrer mulige komplikationer.

Voksne

Den maksimale daglige dosis udgør 40 ml/kg legemsvægt, hvilket svarer til:

1,28 g aminosyrer/kg legemsvægt daglig
2,56 g glucose /kg legemsvægt daglig
1,6 g lipid /kg legemsvægt daglig.

Den maksimale infusionshastighed er 2,5 ml/kg legemsvægt pr. time, hvilket svarer til:

0,08 g aminosyrer/kg legemsvægt pr. time
0,16 g glucose /kg legemsvægt pr. time
0,1 g lipid /kg legemsvægt pr. time.

For en patient, der vejer 70 kg, svarer dette til en maksimal infusionshastighed på 175 ml pr. time. Mængden af administreret substrat er således 5,6 g aminosyrer pr. time, 11,2 g glucose pr. time og 7 g lipider pr. time.

Pædiatrisk population

Nyfødte spædbørn, spædbørn og småbørn under 2 år

Lipoflex peri er kontraindiceret til nyfødte spædbørn, spædbørn og småbørn < 2 år, hos hvem aminosyren cystein kan betragtes som betinget essentiel (se pkt. 4.3).

Børn i alderen 2-18 år

Der er ikke udført kliniske studier med den pædiatriske population.

Dette lægemiddel kan kun levere en basal nærings- og energitilførsel til de pædiatriske patienter.

Afhængigt af det individuelle behov kan et tilskud af carnitin overvejes hos pædiatriske patienter, der forventes at få parenteral ernæring (PN) i mere end 4 uger.

Den nøjagtige dosering afhænger af patientens energiforbrug og evnen til at metabolisere de aktive ingredienser i dette lægemiddel og bør derfor tilpasses individuelt efter alder, kropsvægt, klinisk tilstand og underliggende sygdom.

På grund af pædiatriske patienters individuelle behov dækker dette lægemiddel muligvis ikke i tilstrækkelig grad det samlede energi-, nærings-, elektrolyt- og væskebehov. I sådanne tilfælde skal der desuden tilføres yderligere aminosyrer, kulhydrater og/eller lipider, mineraler og/eller væsker, alt efter hvad der er relevant.

Ved beregning af dosis skal den pædiatriske patients hydreringsstatus tages i betragtning. Pakningsstørrelsen skal vælges i overensstemmelse hermed.

Derudover falder det daglige væske-, glucose- og energibehov med alderen. Derfor skelnes der mellem to aldersgrupper, fra 2 til 12 år og 12 til 18 år.

Maksimal daglig dosis

Ifølge de pædiatriske retningslinjer afhænger dosis ikke kun af alder, men også af den pædiatriske patients medicinske tilstand (akut-, stabil- og restitutionsfase).

For Lipoflex peri i aldersgruppen 2 til 12 år er magnesiumkoncentrationen den begrænsende faktor for den maksimale daglige dosis under alle medicinske tilstande.

For patienter fra 12 til 18 år er glucosekoncentrationen den begrænsende faktor i den akutte fase, mens magnesiumkoncentrationen er begrænsende i stabil- og restitutionsfasen.

De resulterende maksimale daglige doser er angivet i nedenstående tabel.

| | 2 til 12 år | | | | 12 til 18 år | | | |
|--|-----------------|---------------|-------------|---------------|--------------|---------------|-------------|---------------|
| | Anbefalet | Lipoflex peri | | | Anbefalet | Lipoflex peri | | |
| | | Akut fase | Stabil fase | Restitu. fase | | Akut fase | Stabil fase | Restitu. fase |
| Maksimal daglig dosis [ml/kg/d] | | 41,5 | | | | 21,5 | 41,5 | |
| | | svarende til | | | | svarende til | | |
| Væske [ml/kg/d] | 60 - 100 | 41,5 | | | 50 - 70 | 21,5 | 41,5 | |
| Aminosyrer [g/kg/d] | 1,0 - 2,0 (2,5) | 1,33 | | | 1,0 - 2,0 | 0,69 | 1,33 | |
| Glucose [g/kg/d] | | | | | | | | |
| <i>Akutfase</i> | 1,4 - 3,6 | 2,66 | | | 0,7 - 1,4 | 1,38 | - | |
| <i>Stabilfase</i> | 2,2 - 5,8 | | | | 1,4 - 2,9 | - | 2,66 | |
| <i>Restitutionsfase</i> | 4,3 - 8,6 | | | | 2,9 - 4,3 | - | | |
| Lipider [g/kg/d] | ≤ 3 | 1,66 | | | ≤ 3 | 0,86 | 1,66 | |
| Energi [kcal/kg/d] | | | | | | | | |
| <i>Akutfase</i> | 30 - 45 | 31,7 | | | 20 - 30 | 16,4 | - | |
| <i>Stabilfase</i> | 40 - 60 | | | | 25 - 40 | - | 31,7 | |
| <i>Restitutionsfase</i> | 55 - 75 | | | | 30 - 55 | - | | |
| Natrium [mmol/kg/d] | 1 - 3 | 1,66 | | | 1 - 3 | 0,86 | 1,66 | |
| Kalium [mmol/kg/d] | 1 - 3 | 1,0 | | | 1 - 3 | 0,52 | 1,0 | |
| Calcium [mmol/kg/d] | 0,25 - 0,4 | 0,10 | | | 0,25 - 0,4 | 0,05 | 0,10 | |
| Magnesium [mmol/kg/d] | 0,1 | 0,10 | | | 0,1 | 0,05 | 0,10 | |
| Chlorid [mmol/kg/d] | 2 - 4 | 1,58 | | | 2 - 4 | 0,82 | 1,58 | |
| Fosfat [mmol/kg/d] | 0,2 - 0,7 | 0,25 | | | 0,2 - 0,7 | 0,13 | 0,25 | |

Akutfase = genoplivningsfase, når patienten kræver vital organstøtte (sedation, mekanisk ventilation, vasopressorer, væskegenoplivning); Stabilfase = patienten er stabil eller kan afvænes fra ovennævnte vitale støtte; Restitutionsfase = når patienten er mobil.

Det kan være nødvendigt, at børn starter ernæringsbehandlingen med halvdelen af måldoseringen. Doseringen skal øges trinvist til den maksimale dosis under hensyntagen til den individuelle metaboliske kapacitet.

Maksimal infusionshastighed

Ifølge de pædiatriske retningslinjer afhænger den maksimale infusionshastighed ikke kun af alder, men også af den pædiatriske patients helbredstilstand (akut-, stabil- og restitutionsfase).

For Lipoflex peri i aldersgruppen 2 til 12 år er glucoseinfusionshastigheden den begrænsende faktor i akut- og stabilfasen, og aminosyreinfusionshastigheden i restitutionsfasen.

I aldersgruppen 12 til 18 år begrænser glucoseinfusionshastigheden den maksimale infusionshastighed ved alle medicinske tilstande.

De resulterende maksimale infusionshastigheder pr. time er angivet i nedenstående tabel.

| | Pædiatrisk aldersgruppe | | | | | | | |
|--|-------------------------|---------------|-------------|---------------|--------------|---------------|-------------|---------------|
| | 2 til 12 år | | | | 12 til 18 år | | | |
| | Anbefalet | Lipoflex peri | | | Anbefalet | Lipoflex peri | | |
| | | Akut fase | Stabil fase | Restitu. fase | | Akut fase | Stabil fase | Restitu. fase |
| Maksimal infusionshastighed [ml/kg/h] | | 1,41 | 2,81 | 3,13 | | 0,94 | 1,88 | 2,81 |
| | | svarende til | | | | svarende til | | |
| Aminosyrer [g/kg/h] | ≤ 0,1 | 0,045 | 0,09 | 0,100 | ≤ 0,1 | 0,03 | 0,06 | 0,09 |
| Glucose [g/kg/h] | | | | | | | | |
| <i>Akutfase</i> | 0,09 | 0,09 | - | - | 0,03 – 0,06 | 0,06 | - | - |
| <i>Stabilfase</i> | 0,09 - 0,18 | - | 0,18 | - | 0,06 – 0,12 | - | 0,12 | - |
| <i>Restitutionsfase</i> | 0,18 - 0,24 | - | - | 0,20 | 0,12 – 0,18 | - | - | 0,18 |
| Lipider [g/kg/h] | ≤ 0,15 | 0,056 | 0,112 | 0,125 | ≤ 0,15 | 0,038 | 0,075 | 0,112 |

Patienter med nedsat nyre-/leverfunktion

Doserne bør justeres individuelt hos patienter med lever- eller nyreinsufficiens (se også pkt. 4.4).

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden for de angivne indikationer må ikke overstige 7 dage. Under administrationen af Lipoflex peri er det nødvendigt at give en passende mængde sporstoffer og vitaminer.

Varighed af infusion af en enkelt pose

Den anbefalede varighed af infusionen af en pose med parenteral ernæring er maksimalt 24 timer.

Administration

Intravenøs anvendelse. Infusion via en perifer eller central vene.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, æg, jordnødder eller sojaprotein eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- medfødte forstyrrelser af aminosyremetabolismen
- svær hypertriglyceridæmi (≥ 1.000 mg/dl eller 11,4 mmol/l)
- svær koagulopati
- hyperglykæmi, der ikke responderer på insulindoser op til 6 enheder insulin/time
- acidose
- intrahepatisk kolestase
- alvorlig leverinsufficiens
- alvorlig nyreinsufficiens uden nyresubstitutionsterapi
- aggraverende blødende diateser

- akutte tromboemboliske hændelser, lipidembolisme

Grundet sammensætningen må dette lægemiddel ikke anvendes til nyfødte spædbørn, spædbørn og småbørn under 2 år.

Generelle kontraindikationer for parenteral ernæring omfatter:

- ustabil, livstruende kredsløbsstatus (stadier med kollaps og shock)
- akutte faser af hjerteinfarkt og apopleksi
- ustabil metabolisme (f.eks. svært postaggressionssyndrom, koma af ukendt oprindelse)
- utilstrækkelig cellulær iltforsyning
- forstyrrelse af elektrolyt- og væskebalancen
- akut lungeødem
- dekompenaseret hjereteinsufficiens

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med forhøjet serum-osmolaritet.

Forstyrrelser af væske-, elektrolyt- eller syre-base-balancen skal korrigeres, før infusionen påbegyndes.

For hurtig infusion kan føre til væskeoverbelastning med patologiske elektrolyt-koncentrationer i serum, hyperhydrering og lungeødem.

Alle tegn eller symptomer på en anafylaktisk reaktion (såsom feber, kulderystelser, udslæt eller dyspnø) bør føre til øjeblikkelig afbrydelse af infusionen.

Triglyceridkoncentrationen i serum skal overvåges under infusion af dette lægemiddel.

Afhængig af patientens metaboliske tilstand kan der til tider opstå hypertriglyceridæmi. Hvis triglyceridkoncentrationen i plasma overstiger 4,6 mmol/l (400 mg/dl) under administration af lipider, anbefales det at nedsætte infusionshastigheden. Infusionen skal afbrydes, hvis triglyceridkoncentrationen i plasma overstiger 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl), da disse niveauer er blevet forbundet med akut pankreatitis.

Patienter med nedsat lipidmetabolisme

Dette lægemiddel bør administreres med forsigtighed til patienter med forstyrrelser af lipidmetabolismen med forhøjede serum-triglycerider, f.eks. nyreinsufficiens, diabetes mellitus, pankreatitis, nedsat leverfunktion, hypothyreoidisme (med hypertriglyceridæmi), sepsis og metabolisk syndrom. Hvis dette lægemiddel gives til patienter med disse tilstande, er det nødvendigt at overvåge serum-triglycerider hyppigere for at sikre triglyceridelimitation og stabile triglyceridniveauer under 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl).

Ved kombineret hyperlipidæmi og ved metabolisk syndrom reagerer triglyceridniveauerne på glucose, lipider og overernæring. Dosis tilpasses i henhold hertil. Vurder og overvåg andre lipid- og glucosekilder samt lægemidler, der påvirker deres metabolisme.

Tilstedeværelsen af hypertriglyceridæmi 12 timer efter lipidadministration indikerer også en forstyrrelse af lipidmetabolismen.

Som for alle opløsninger, der indeholder kulhydrater, kan administration af dette lægemiddel føre til hyperglykæmi. Glucoseniveauet i blodet bør overvåges. Hvis der er hyperglykæmi skal infusionshastigheden nedsættes, eller der skal administreres insulin. Hvis patienten samtidigt

får andre intravenøse glucoseopløsninger, skal mængden af ekstra administreret glucose tages i betragtning.

Afbrydelse af administration af emulsionen kan være indiceret, hvis glucosekoncentrationen i blodet stiger til over 14 mmol/l (250 mg/dl) under administration.

Refeeding eller genoprettelse af fejlernærede eller svækkede patienter kan forårsage hypokaliæmi, hypofosfatæmi og hypomagnesæmi. Det er nødvendigt med et tilstrækkeligt tilskud af elektrolytter i forhold til afvigelserne fra normalværdierne.

Det er nødvendigt med kontrol af serum-elektrolytter, væskebalancen, syre-base-balancen og antallet af blodlegemer, koagulationsstatus og lever- og nyrefunktion.

Substitution af elektrolytter, vitaminer og sporstoffer kan være nødvendig efter behov. Da Lipoflex peri indeholder zink, magnesium, calcium og fosfat, skal der udvises forsigtighed, når det administreres sammen med opløsninger, der indeholder disse stoffer.

Dette lægemiddel er en blanding med en kompleks sammensætning. Det frarådes derfor på det kraftigste at tilsætte andre opløsninger (så længe der ikke er påvist forlidelighed – se pkt. 6.2). Tilsætninger kan øge emulsionens overordnede osmolaritet. Dette skal der tages højde for ved perifer administration og injektionsstedet skal monitoreres.

Dette lægemiddel må ikke gives samtidigt med blod i samme infusionsæt pga. risikoen for pseudoagglutination (se også pkt. 4.5).

Som ved alle intravenøse opløsninger, særligt til parenteral ernæring, er det nødvendigt med strenge aseptiske forholdsregler for infusion af dette lægemiddel.

Infusion i en perifer vene kan forårsage tromboflebitis. Injektionsstedet skal monitoreres daglig for tegn på tromboflebitis.

Ældre patienter

Grundlæggende gælder den samme dosering som for voksne, men der skal udvises forsigtighed hos patienter, der lider af andre sygdomme såsom hjerteinsufficiens eller nyreinsufficiens, der hyppigt er forbundet med en fremskreden alder.

Patienter med diabetes mellitus, nedsat hjerte- eller nyrefunktion

Ligesom alle store mængder af infusionsopløsninger skal dette lægemiddel administreres med forsigtighed til patienter med nedsat hjerte- eller nyrefunktion.

Der er kun begrænset erfaring med anvendelse til patienter med diabetes mellitus eller nyresvigt.

Dette lægemiddel indeholder 1150 mg natrium pr. 1250 ml pose, svarende til 58 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette produkt for en voksen på 70 kg svarer til 129 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Lipoflex peri vurderes at have et højt indhold af natrium. Dette skal især tages i betragtning for dem, der er på diæt med lavt saltindhold.

Retningslinjer for parenteral ernæring anbefaler en daglig natriumtilførsel på 60 - 150 mmol (1,0 - 1,5 mmol/kg/d). Lipoflex peri giver mellem 50 og 100 mmol natrium.

Påvirkning af laboratorieprøver

Fedtindholdet kan påvirke visse laboratorieresultater (f.eks. bilirubin, lactatdehydrogenase, iltmætning), hvis blodprøven blev taget, før fedtstoffet er tilstrækkeligt elimineret fra blodet.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nogle lægemidler, såsom insulin, kan påvirke kroppens lipasesystem. Denne type interaktion ser imidlertid ud til kun at være af begrænset klinisk relevans.

Heparin, der gives i kliniske doser, forårsager en forbigående frigivelse af lipoproteinlipase i kredsløbet. Dette kan i starten føre til øget lipolyse i plasma, efterfulgt af et forbigående fald i triglycerid-clearance.

Sojaolie har et naturligt indhold af K₁-vitamin. Dette kan påvirke den terapeutiske virkning af coumarinderivater, som bør overvåges nøje hos patienter i behandling med sådanne lægemidler.

Kaliumholdige opløsninger som Lipoflex peri skal anvendes med forsigtighed til patienter, der får lægemidler, som øger kaliumkoncentrationen i serum, såsom kaliumbesparende diuretika (triamteren, amilorid, spironolacton), ACE-hæmmere (f.eks. captopril, enalapril), angiotensin-II-receptorantagonister (f.eks. losartan, valsartan), ciclosporin og tacrolimus.

Kortikosteroider og ACTH er forbundet med natrium- og væskeretention.

Dette lægemiddel bør ikke gives samtidig med blod i samme infusionsæt på grund af risikoen for pseudoagglutination (se også pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amningFertilitet

Der er ingen tilgængelige data fra anvendelse af dette lægemiddel.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Lipoflex peri til gravide kvinder. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det kan blive nødvendigt med parenteral ernæring i løbet af graviditeten. Lipoflex peri bør kun gives til gravide kvinder efter nøje overvejelse.

Amning

Komponenter/metabolitter af Lipoflex peri udskilles i human mælk, men der forventes ingen påvirkning af det ammede barn ved terapeutiske doser. Alligevel frarådes amning hos kvinder, der får parenteral ernæring.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Lipoflex peri påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ved korrekt anvendelse med hensyn til dosisovervågning, overholdelse af sikkerhedsrestriktioner og instruktioner kan der stadig opstå bivirkninger. Den følgende

liste omfatter flere systemiske reaktioner, der kan være forbundet med anvendelse af Lipoflex peri.

Bivirkningerne er opført i henhold til deres hyppigheder på følgende måde:

| | |
|------------------|---|
| Meget almindelig | ($\geq 1/10$) |
| Almindelig | ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) |
| Ikke almindelig | ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) |
| Sjælden | ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) |
| Meget sjælden | ($< 1/10.000$) |
| Ikke kendt | (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |

Blod og lymfesystem

| | |
|---------------------|---------------------------|
| <u>Sjælden</u> : | Hyperkoagulation |
| <u>Ikke kendt</u> : | Leukopeni, trombocytopeni |

Immunsystemet

| | |
|------------------|--|
| <u>Sjælden</u> : | Allergiske reaktioner (f.eks. anafylaktiske reaktioner, dermale eruptioner, laryngeale, orale og faciale ødemer) |
|------------------|--|

Metabolisme og ernæring

| | |
|------------------------|--|
| Ikke almindelig: | Appetitløshed |
| <u>Meget sjælden</u> : | Hyperlipidæmi, hyperglykæmi, metabolisk acidose Hyppigheden af disse bivirkninger er dosisafhængig og kan være øget ved lidelser med absolut eller relativ lipidoverdosering. |

Nervesystemet

| | |
|------------------|---------------------|
| <u>Sjælden</u> : | Hovedpine, døsighed |
|------------------|---------------------|

Vaskulære sygdomme

| | |
|------------------|---------------------------------------|
| <u>Sjælden</u> : | Hypertension eller hypotension, rødme |
|------------------|---------------------------------------|

Luftveje, thorax og mediastinum

| | |
|------------------|-----------------|
| <u>Sjælden</u> : | Dyspnø, cyanose |
|------------------|-----------------|

Mave-tarm-kanalen

| | |
|------------------|--------------------|
| Ikke almindelig: | Kvalme, opkastning |
|------------------|--------------------|

Lever og galdeveje

| | |
|---------------------|-----------|
| <u>Ikke kendt</u> : | Kolestase |
|---------------------|-----------|

Hud og subkutane væv

| | |
|------------------|---------------------|
| <u>Sjælden</u> : | Erytem, svedtendens |
|------------------|---------------------|

Knogler, led, muskler og bindevæv

| | |
|------------------|---|
| <u>Sjælden</u> : | Smerter i ryggen, knoglerne, brystet og lumbal region |
|------------------|---|

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

| | |
|----------------------------------|---|
| Almindelig: efter et par dage | Der kan forekomme veneirritation, flebitis eller tromboflebitis |
| <u>Sjælden</u> : | Forhøjet legemstemperatur, kuldefølelse, kulderystelser |

Hvis der forekommer tegn på irritation af venevæggen, flebitis eller tromboflebitis skal det overvejes at skifte infusionssted.

Hvis der opstår bivirkninger, skal infusionen stoppes.

Hvis triglyceridniveauet stiger til over 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl) i løbet af infusionen, skal infusionen stoppes. Ved niveauer over 4,6 mmol/l (400 mg/dl) kan infusionen fortsættes med reduceret dosis (se pkt. 4.4).

Hvis infusionen startes igen, skal patienten monitoreres nøje, især i begyndelsen, og niveauet af serumtriglycerider skal bestemmes med korte mellemrum.

Information om særlige bivirkninger

Kvalme, opkastning og appetitløshed er symptomer, der ofte er forbundet med tilstande, hvor parenteral ernæring er indiceret, og de kan på samme tid være forbundet med parenteral ernæring.

Fedtoverbelastningssyndrom

Nedsat evne til at udskille triglycerider kan føre til ”fedtoverbelastningssyndrom”, hvilket kan forårsages af en overdosering. Der bør observeres for mulige tegn på metabolisk overbelastning. Årsagen kan være genetisk (individuelle forskelle i metabolisme), eller fedtmetabolismen kan være påvirket af eksisterende eller tidligere sygdom. Dette syndrom kan ligeledes forekomme under alvorlig hypertriglyceridæmi, selv ved den anbefalede infusionshastighed, og i forbindelse med en pludselig ændring i patientens kliniske tilstand, såsom nedsat nyrefunktion eller infektion. Fedtoverbelastningssyndrom er karakteriseret ved hyperlipidæmi, feber, fedtinfiltration, hepatomegali med eller uden ikterus, splenomegali, anæmi, leukopeni, trombocytopeni, koagulationsforstyrrelse, hæmolyse og retikulocytose, unormale leverfunktionsprøver og koma. Symptomerne er normalt reversible, når infusionen med fedtemulsionen seponeres.

Hvis der forekommer tegn på fedtoverbelastningssyndrom, skal infusionen af dette lægemiddel øjeblikkeligt seponeres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering med væske og elektrolytter

Hyperhydrering, forstyrrelse af elektrolytbalancen og lungeødem.

Symptomer på overdosering med aminosyrer

Renalt tab af aminosyrer med efterfølgende forstyrrelser af aminosyrebalancen, kvalme, opkastning og kulderystelser.

Symptomer på overdosering med glucose

Hyperglykæmi, glucosuri, dehydrering, hyperosmolalitet, hyperglykæmisk-hyperosmolært koma.

Symptomer på overdosering med lipider

Se pkt. 4.8.

Behandling

Øjeblikkelig seponering af infusionen er indiceret ved overdosering. Yderligere behandling afhænger af de specifikke symptomer og deres sværhedsgrad. Hvis infusion genoptages efter symptomernes aftagen, anbefales det, at infusionshastigheden øges gradvist med monitorering med korte intervaller.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Opløsninger til parenteral ernæring, kombinationer, ATC-kode: B 05 BA 10.

Virkningsmekanisme

Formålet med parenteral ernæring er at tilføre alle næringsstoffer og energi, som er nødvendige for vækst og/eller regenerering af væv og til at opretholdelse af alle kropsfunktioner.

Aminosyrer er især vigtige, da nogle af dem er essentielle komponenter af proteinsyntesen. Samtidig administration af energikilder (kulhydrater/lipider) er nødvendig for at opbygge et lager af aminosyrer til regenerering af væv og anabolisme og forhindre, at de anvendes som energikilde.

Glucose metaboliseres overalt i organismen. Nogle væv og organer, såsom centralnervesystemet, knoglemarv, erythrocytter og tubulært epitel, dækker deres energibehov udelukkende fra glucose. Desuden virker glucose som en strukturel byggesten for forskellige stoffer i cellen.

På grund af deres høje energidensitet er lipider en effektiv energikilde. Langkædede triglycerider forsyner organismen med essentielle fedtsyrer til syntese af cellekomponenter. Til disse formål indeholder fedtemulsionen middelkædelængde og langkædede triglycerider (som stammer fra sojaolie).

Middelkædelængde triglycerider hydrolyseres og elimineres fra kredsløbet og oxideres fuldstændigt hurtigere end langkædede triglycerider. De foretrækkes som energisubstrat, især ved forstyrrelser i nedbrydningen og/eller udnyttelse af langkædede triglycerider, f.eks. ved lipoprotein-lipasemangel og/eller mangel på lipoprotein-lipase-cofaktorer.

Umættede fedtsyrer, der stammer fra langkædede triglycerider, bruges primært til profylakse og behandling af en mangel på essentielle fedtsyrer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Dette lægemiddel administreres intravenøst. Derfor er alle substrater umiddelbart tilgængelige for metabolisme.

Fordeling

Dosis, infusionshastighed, metabolisk situation og individuelle faktorer for patienten (fasteniveauet) er af afgørende vigtighed for de maksimale triglyceridkoncentrationer, der opnås. Når doseringsanvisningerne følges, overskrider triglyceridkoncentrationerne normalt ikke 4,6 mmol/l (400 mg/dl).

Middelkædelængde fedtsyrer har en lav affinitet for albumin. I dyreeksperimenter er det blevet vist, at middelkædelængde triglycerider kan krydse blod-hjerne-barrieren ved en overdosering ved administration af rene middelkædelængde triglyceridemulsioner. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger med en emulsion med en blanding af middelkædelængde og langkædede triglycerider, da langkædede triglycerider har en hæmmende virkning på hydrolysen af middelkædelængde triglycerider. Derfor kan toksiske virkninger på hjernen udelukkes efter administration af dette lægemiddel.

Aminosyrer er bundet til forskellige proteiner i forskellige organer i kroppen. Derudover er hver aminosyre bevaret som fri aminosyre i blodet og i cellerne.

Da glucose er vandopløseligt, fordeles det via blodet til hele kroppen. Glucosen fordeles først til det intravaskulære rum, og dernæst optages den i det intracellulære rum.

Der foreligger ingen data, hvad angår transport af komponenter gennem placentabarrieren.

Biotransformation

Aminosyrer, som ikke indgår i proteinsyntesen, metaboliseres på følgende måde. Aminogruppen separeres fra carbonskelettet via transaminering. Carbonkæden oxideres enten direkte til CO₂ eller udnyttes som et substrat for glukoneogenese i leveren. Aminogruppen metaboliseres også i leveren til urinstof.

Glucose metaboliseres til CO₂ og H₂O via de kendte metaboliske veje. En del af glucosen udnyttes til lipidsyntese.

Efter infusion hydrolyseres triglycerider til glycerol og fedtsyrer. Begge er inkorporeret i de fysiologiske veje til energiproduktion, syntese af biologisk aktive molekyler, glukoneogenese og resyntese af lipider.

Elimination

Kun mindre mængder aminosyrer udskilles uomdannet i urinen.

Overskydende glucose udskilles kun i urinen, hvis den renale glucosetærskel er nået.

Både triglycerider fra sojaolie og middelkædelængde triglycerider metaboliseres fuldstændigt til CO₂ og H₂O. Der mistes kun små mængder af lipider ved afstødning af hudceller og andre epitelmembraner. Der forekommer nærmest ingen renal udskillelse.

5.3 non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført non-kliniske studier med dette lægemiddel.

Der kan ikke forventes toksiske virkninger af blandinger af næringsstoffer, der gives som erstatningsbehandling ved den anbefalede dosering.

Reproduktionstoksicitet

Phytoøstrogener såsom β -sitosterol kan findes i forskellige vegetabiliske olier, især i sojaolie. Nedsættelse af fertiliteten blev påvist hos rotter og kaniner efter subkutan og intravaginal administration af β -sitosterol. De virkninger, som blev set hos dyr, ser dog ikke ud til at være relevante for klinisk anvendelse i henhold til den aktuelle viden.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**6.1 Hjælpemidler**

Citronsyremonohydrat (til pH-justering)

Glycerol

Æggephospholipider til parenteral anvendelse

Natriumoleat

all-rac-alpha-tocopherol

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, hvor der ikke er blevet dokumenteret forligelighed. Se pkt. 6.6.

Dette lægemiddel bør ikke gives samtidigt med blod, se pkt. 4.4 og 4.5.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet

2 år

Når den beskyttende yderpose er fjernet, og indholdet af posen er blandet

Kemisk og fysisk-kemisk stabilitet ved brug af blandingen af aminosyrer, glucose og fedt er undersøgt og kan garanteres i 7 dage ved 2 til 8 °C og i yderligere 2 dage ved 25 °C.

Når forligelige tilsætningsstoffer er blandet i

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes umiddelbart efter, at tilsætningsstofferne er blandet i. Hvis det ikke anvendes, straks efter tilsætningsstofferne er blevet blandet i, er opbevaringstiderne under anvendelse og forholdene før anvendelse brugerens ansvar.

Efter første åbning (når infusionsporten er brudt)

Emulsionen skal anvendes, straks efter beholderen er åbnet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

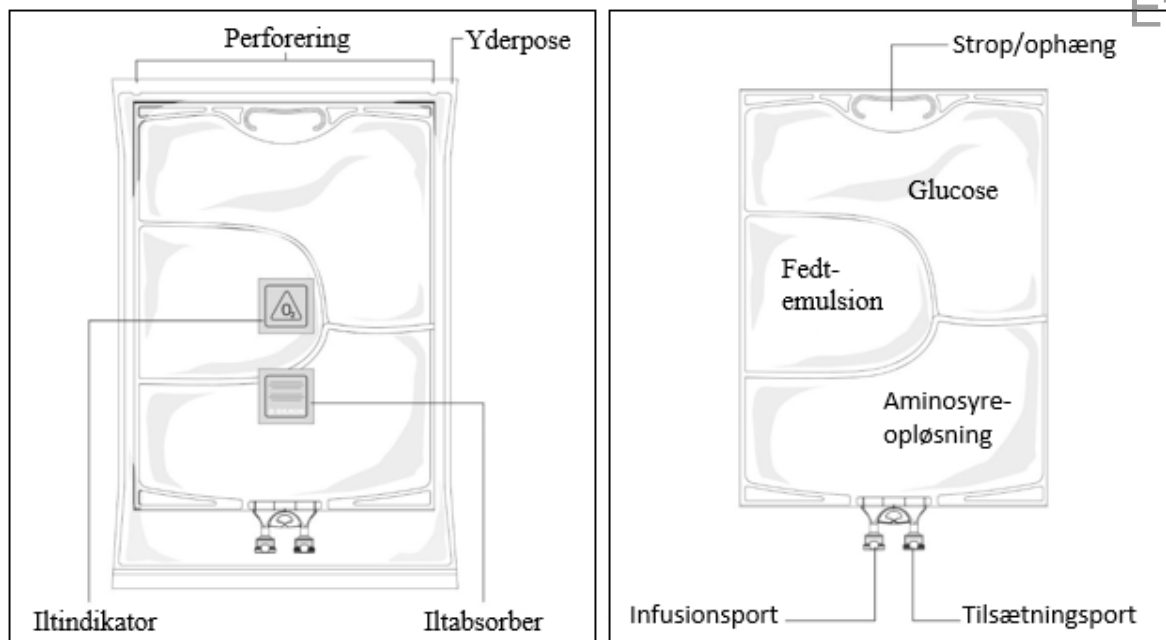
Må ikke nedfryses. Ved utilsigtet nedfrysning skal posen bortskaffes.

Opbevar posen i den beskyttende yderpose for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Lipoflex peri leveres som fleksible flerkammerposer af flere lag folie. Det indre lag, der er i kontakt med opløsningen, består af polypropylen. De to porte i bunden er fremstillet af polypropylen og styren-ethylen-butylen-styren. Flerkammerposerne indeholder:

- 1.250 ml (500 ml aminosyreopløsning + 250 ml fedtemulsion + 500 ml glucoseopløsning)
- 1.875 ml (750 ml aminosyreopløsning + 375 ml fedtemulsion + 750 ml glucoseopløsning)
- 2.500 ml (1.000 ml aminosyreopløsning + 500 ml fedtemulsion + 1.000 ml glucoseopløsning)



Figur A

Figur B

Figur A: Flerkammerposen er pakket i en beskyttende yderpose. Der er placeret en iltabsorber og en iltindikator mellem posen og yderposen. Brevet med iltabsorberen er fremstillet af inert materiale og indeholder jernhydroxid.

Figur B: Det øverste kammer indeholder en glucoseopløsning, det mellemste kammer indeholder en fedtemulsion, og det nederste kammer indeholder en aminosyreopløsning.

Det øverste kammer og det mellemste kammer kan forbindes med det nederste kammer ved at åbne mellemforseglingerne.

Posens design gør det muligt at blande aminosyrer, glucose, lipider og elektrolytter i et enkelt kammer. Når de aftagelige forseglinger åbnes, fører det til en steril blanding, og der dannes en emulsion.

De forskellige beholderstørrelser leveres i kartoner med fem poser.
Pakningsstørrelser: 5 x 1.250 ml, 5 x 1.875 ml, 5 x 2.500 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Parenterale ernæringsprodukter skal inspiceres visuelt for beskadigelse, misfarvning og ustabilitet af emulsionen før anvendelse.

Poser, som er beskadigede, må ikke anvendes. Yderposen, den primære pose og mellemforseglingerne skal være intakte. Må kun anvendes, hvis aminosyre- og glucoseopløsningerne er klare og farveløse til stråfarvede, og lipidemulsionen er homogen med et mælkehvidt udseende. Må ikke anvendes, hvis opløsningerne indeholder partikler. Må ikke anvendes, hvis emulsionen er misfarvet eller viser tegn på fase separation (oliedråber, olielag) efter blanding af indholdet i de tre kamre. Infusionen skal straks stoppes, hvis der er tegn på misfarvning af emulsionen eller tegn på fase separation.

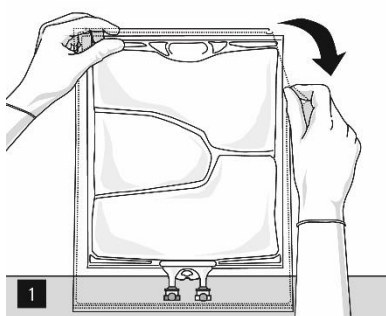
Før yderposen åbnes, skal farven på iltindikatoren kontrolleres (se figur A): Må ikke anvendes, hvis iltindikatoren bliver lyserød. Må kun anvendes, hvis iltindikatoren er gul.

Forberedelse af den blandede emulsion

Aseptiske principper for håndtering skal nøje overholdes.

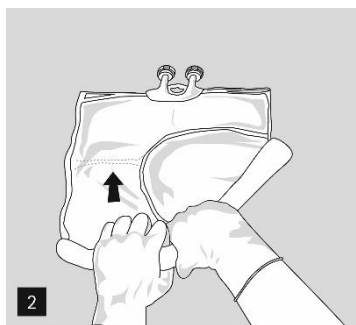
Åbning: Afriv yderposen ved at starte fra perforeringerne (figur 1). Fjern posen fra den beskyttende yderpose. Smid yderposen, iltindikatoren og iltabsorbereren væk.

Inspicer den primære pose visuelt for lækage. Lækkende poser skal bortskaffes, da steriliteten ikke kan garanteres.

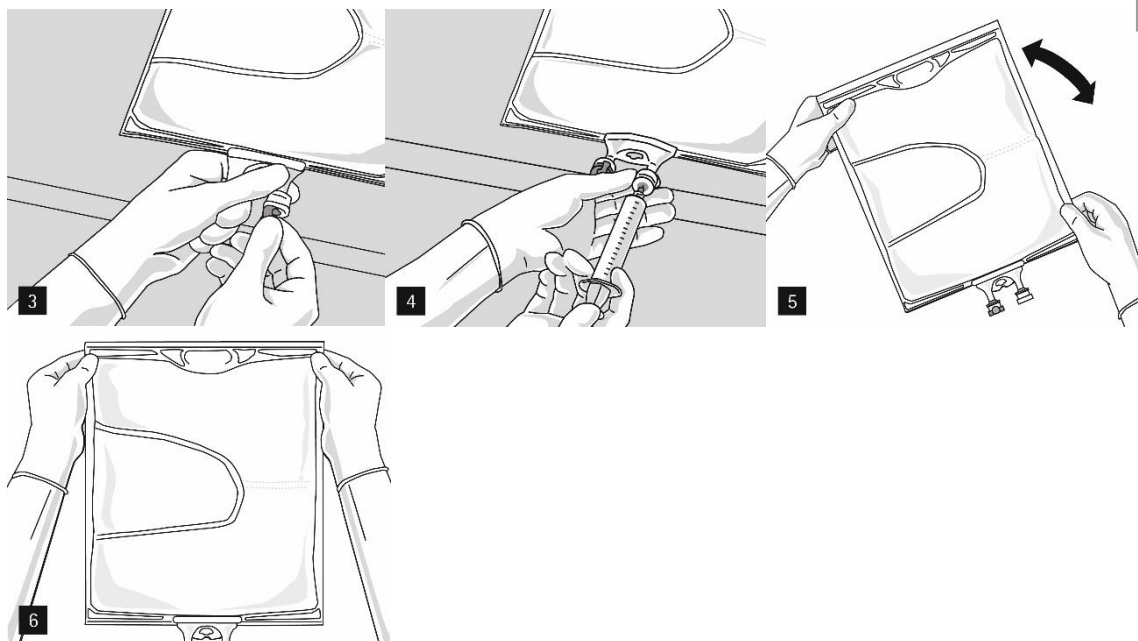


Blanding af posen og tilsætning af tilsætningsstoffer

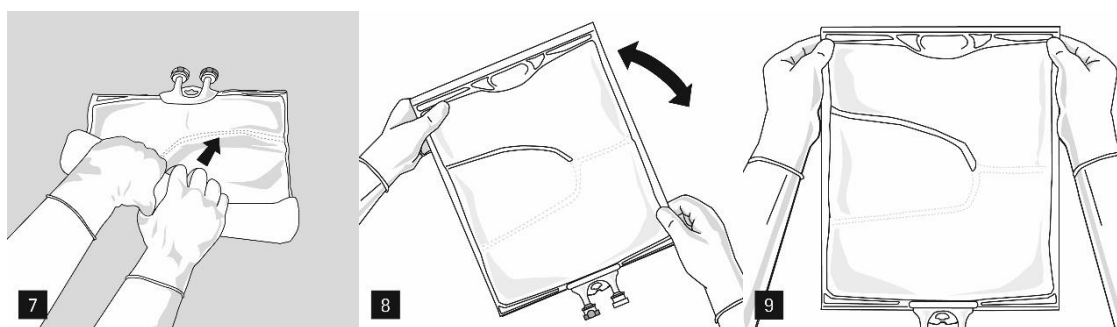
Åbn og bland indholdet i kamrene i rækkefølge ved at rulle posen med begge hænder. Start med at åbne den mellemforsegling, der adskiller det øverste kammer (glucose) og det nederste kammer (aminoacids) (figur 2).



Når aluminiumsforseglingerne er fjernet (figur 3), kan der tilsættes forligelige vandopløselige tilsætningsstoffer via tilsætningsporten (figur 4) til de klare vandige opløsninger. Bland indholdet grundigt (fig. 5) og inspicér visuelt blandingen for udfældninger (fig. 6). Der må kun anvendes en klar opløsning.



Fortsæt dernæst med at trykke, så den mellemforsegling, der adskiller det mellemste kammer (lipider) og det nederste kammer, åbnes (figur 7). Når alle kamre er blandet kan man tilføje forligelige tilsætningsstoffer via tilsætningsporten (fig. 4). Bland indholdet grundigt (fig. 8) og inspicer blandingen visuelt (fig. 9).

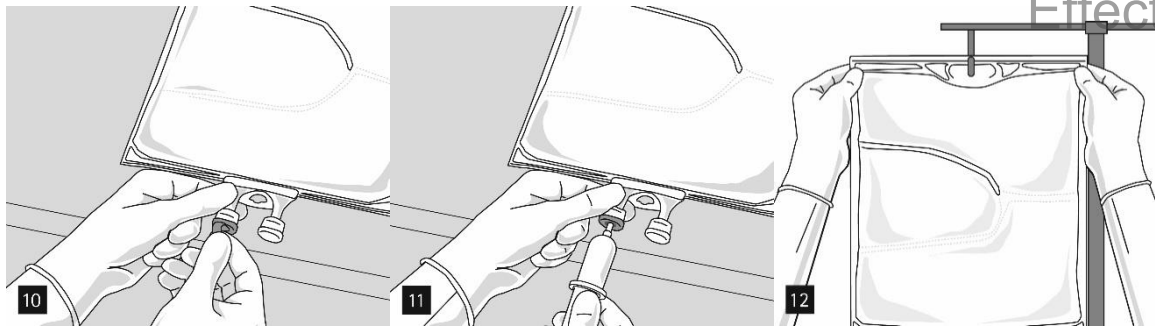


Data for forlidelighed af forskellige tilsætningsstoffer (f.eks. elektrolytter, sporstoffer og vitaminer) og den tilsvarende opbevaringstid for sådanne blandinger med tilsætningsstoffer kan fås efter forespørgsel fra fremstilleren.

Forberedelse til infusion

Emulsionen skal altid opnå stuetemperatur før infusion.

Fjern aluminiumsfolien (figur 10) fra infusionsporten, og tilslut infusionssettet (figur 11). Anvend et infusionsæt uden udluftning, eller luk luftventilen, hvis der anvendes et sæt med udluftning. Hæng posen på infusionsstativet (figur 12), og udfør infusionen med standardteknikken.



Kun til engangsbrug. Beholderen og ubrugte rester skal bortskaffes efter brug.

Delvist brugte beholdere må ikke tilsluttes igen.

Hvis der anvendes filtre, skal de være lipidpermeable (porestørrelse $\geq 1,2 \mu\text{m}$).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Repræsentant

B. Braun Medical A/S
Dirch Passers Allé 27, 3.sal
2000 Frederiksberg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

54322

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

22. juni 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

13. maj 2024

Effective