

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Kombilipid 200 mg/ml infusionsvätska, emulsion

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1000 ml infusionsvätska innehåller:

Sojaolja, raffinerad	60,0 g
Triglycerider, medellångkedjiga	60,0 g
Olivolja, raffinerad	50,0 g
Fiskolja, rik på omega-3 fettsyror	30,0 g
Totalt energiinnehåll	8,4 MJ/l (=2000 kcal/l)
pH	ca 8
Osmolalitet	ca 380 mosm/kg

Hjälpämnen med känd effekt:

1000 ml emulsion innehåller upp till 5 mmol natrium (som natriumhydroxid och natriumoleat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, emulsion

Vit homogen emulsion

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För tillförsel av energi, essentiella fettsyror och omega-3-fettsyror till patienter, som del av en parenteral nutritionsregim, när peroral eller enteral nutrition är omöjlig, otillräcklig eller kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Patientens förmåga att eliminera tillfört fett ska styra dosering och infusionshastighet, se avsnitt 4.4.

Vuxna

Normaldosen är 1,0-2,0 g fett/kg kroppsvikt/dygn, motsvarande 5-10 ml/kg kroppsvikt/dygn. Den rekommenderade infusionshastigheten är 0,125 g fett/kg kroppsvikt/timme, motsvarande 0,63 ml Kombilipid/kg kroppsvikt/timme, och bör ej överstiga 0,15 g fett/kg kroppsvikt/timme, motsvarande 0,75 ml Kombilipid/kg kroppsvikt/timme.

Pediatrisk population

Nyfödda och spädbarn

Den initiala dosen bör vara 0,5-1,0 g fett/kg kroppsvikt/dygn och successivt ökas med 0,5-1,0 g fett/kg kroppsvikt/dygn upp till 3,0 g fett/kg kroppsvikt/dygn.

Det rekommenderas att inte överstiga en daglig dos på 3 g fett/kg kroppsvikt/dygn, motsvarande 15 ml Kombilipid/kg kroppsvikt/dygn.

Infusionshastigheten bör ej överstiga 0,125 g fett/kg kroppsvikt/timme. Hos prematurer och nyfödda med låg födelsevikt bör infusionen av Kombilipid ske kontinuerligt under 24 timmar.

Barn

Det rekommenderas att inte överstiga en daglig dos på 3 g fett/kg kroppsvikt/dygn, motsvarande 15 ml Kombilipid/kg kroppsvikt/dygn.

Den dagliga dosen bör successivt ökas under första administreringsveckan.

Infusionshastigheten bör inte överstiga 0,15 g fett/kg kroppsvikt/timme.

Administreringssätt

Intravenös infusion via perifer eller central ven.

Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska lösningen (i påsar och administreringsset) skyddas från ljusexponering fram till dess att administreringen är avslutad (se avsnitten 4.4, 6.3 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot fisk-, ägg-, soja- eller jordnötsprotein, mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår hyperlipidemi.
- Svår leversvikt.
- Svåra koagulationsrubbningar.
- Svår njurinsufficiens utan tillgång till hemofiltration eller dialys.
- Akut chock.
- Allmänna kontraindikationer mot infusionsterapi: akut lungödem, övervätskning, okompenserad hjärtinsufficiens.
- Instabila tillstånd (t.ex. svåra posttraumatiska tillstånd, okompenserad diabetes mellitus, akut hjärtinfarkt, stroke, embolism, metabolisk acidosis, svår sepsis och hypoton dehydrering).

4.4 Varningar och försiktighet

Förmågan att eliminera fett är individuell och bör därför följas enligt läkares rutiner. Detta görs i allmänhet genom att kontrollera triglyceridnivåerna. Försiktighet bör iakttas hos patienter med en ökad risk för hyperlipidemi (patienter med hög lipiddosering, svår sepsis och nyfödda med extremt låg födelsevikt). Serumkoncentrationen av triglycerider bör generellt inte överstiga 3 mmol/l under infusionen. Minskning av dosen eller avbrott av infusionen bör

överbägas om triglyceridnivåerna i serum eller plasma under eller efter infusionen överstiger 3 mmol/l. Överdoseriing kan leda till "Fat overload syndrome", se avsnitt 4.8.

Kombilipid innehåller sojabönsolja, fiskolja och ägg-fosfolipider, vilka i sällsynta fall kan orsaka allergiska reaktioner. Det har även förekommit korsallergireaktioner mellan sojabönor och jordnötter.

Försiktighet bör iakttagas vid tillstånd med störd fettmetabolism, vilket kan inträffa hos patienter med njurinsufficiens, diabetes mellitus, pankreatit, leverinsufficiens, hypotyreoidism eller sepsis.

Kliniska data från patienter med diabetes mellitus eller njursvikt är begränsade.

Energitillförsel med fett bestående av enbart medellånga fettsyror kan leda till metabolisk acidosis. Denna risk elimineras till största delen genom samtidig tillförsel av de långa fettsyror som ingår i Kombilipid. Samtidig administrering av kolhydrater bidrar ytterligare till detta. Därför rekommenderas att tillräcklig mängd kolhydrater eller kolhydrathaltiga aminosyralösningar ges samtidigt med lipidemulsionen. Laboratorietest som generellt används vid övervakning av intravenös nutrition ska utföras regelbundet. Dessa test inkluderar blodglukosnivåer, leverfunktionstest, syra-basbalans, vätskebalans, blodvärde och elektrolyter.

Vid varje tecken på anafylaktisk reaktion (såsom feber, frossa, utslag eller andnöd) ska infusionen omedelbart avbrytas.

Kombilipid ska ges med försiktighet till nyfödda och prematurer med hyperbilirubinemi och fall med hypertension i lungkärlen. Hos nyfödda, särskilt hos prematurer med långvarig parenteral nutrition, bör halten trombocyter, leverfunktion och halten triglycerider i serum noga monitoreras.

Ljusexponering av lösningar för intravenös parenteral nutrition, särskilt efter tillsats av spårelement och/eller vitaminer, kan ha negativa effekter på det kliniska resultatet hos nyfödda på grund av bildningen av peroxider och andra nedbrytningsprodukter. Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska Kombilipid skyddas från omgivande ljus fram till dess att administreringen är avslutad (se avsnitten 4.2, 6.3 och 6.6).

Höga nivåer av lipider i plasma kan störa vissa laboratorieresultat, t.ex. hemoglobin.

Kombilipid innehåller upp till 5 mmol natrium per 1000 ml. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Tillsats av andra läkemedel eller substanser till Kombilipid ska generellt undvikas, om inte kompatibilitet är visad (se avsnitt 6.2 och 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Heparin i kliniska doser ger en övergående ökad frisättning av lipoproteinlipas. Detta kan ge en initial ökning av lipolysen i plasma, följt av en tillfälligt minskad elimination av triglycerider.

Sojaolja har ett naturligt innehåll av vitamin K₁. Halten i Kombilipid är emellertid så låg att den inte förväntas påverka koagulationen hos patienter som behandlas med kumarinderivat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga data från användning av Kombilipid till gravida eller ammande kvinnor. Gångse djurstudier avseende reproduktionstoxikologi saknas. Parenteral nutrition kan ibland vara nödvändigt vid graviditet eller amning. Kombilipid bör ges till gravida och ammande kvinnor först efter noggrant övervägande.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som observerats vid tillförsel av fettemulsioner:

	<i>Vanliga</i> ($\geq 1/100$ till <1/10)	<i>Mindre vanliga</i> ($\geq 1/1000$ till <1/100)	<i>Sällsynta</i> ($\geq 1/10\ 000$ till <1/1 000)	<i>Mycket sällsynta</i> (<1/10 000)
<i>Blodkärl</i>			Hypotoni, hypertoni	
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>			Andnöd	
<i>Magtarmkanalen</i>		Aptitlöshet, illamående, kräkningar		
<i>Reproduktions- organ och bröstkörtel</i>				Priapism
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället</i>	Liten ökning av kroppstemperatur	Frysningar	Överkänslighets- reaktioner (t.ex. anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, hudutslag, urtikaria, rodnad, huvudvärk), upplevelse av värme eller kyla, blekhet (cyanos), smärtor i hals, rygg, skelett, bröst och ländrygg	

Om dessa biverkningar inträffar eller om triglyceridnivån stiger över 3 mmol/l, bör infusionen av Kombilipid stoppas eller, om nödvändigt, fortsätta med reducerad dos.

Kombilipid ska alltid vara en del av total parenteral nutrition, inkluderande aminosyror och glukos. Illamående, kräkningar och hyperglykemi är symtom relaterade till tillstånd där parenteral nutrition är indicerat, och ibland kan symtomen förknippas med parenteral nutrition.

Övervakning av triglyceridnivåer och blodglukos rekommenderas, för att undvika förhöjda nivåer, vilket kan vara skadligt.

”Fat overload syndrome”

Försämrad förmåga hos patienten att eliminera triglycerider kan leda till ”Fat overload syndrome” beroende på överdos. Möjliga tecken på metabolisk ”overload” måste observeras. Anledningen kan vara genetisk (metabolismen varierar individuellt). Fettmetabolismen kan också vara påverkad av pågående eller tidigare sjukdom. Detta syndrom kan också uppträda vid uttalad hypertriglyceridemi och kan uppstå även vid rekommenderad infusionshastighet i samband med plötslig förändring av patientens tillstånd, såsom försämring av njurfunktionen eller infektion. ”Fat overload syndrome” karakteriseras av hyperlipemi, feber, fettinfiltration, hepatomegali med eller utan ikterus, splenomegali, anemi, leukopeni, trombocytopeni, koagulationsrubbningar, hemolys och retikulocytos, abnorma leverfunktionstest samt koma. Symptomen försvinner oftast om behandlingen avbryts.

Om symtom på ”fat overload syndrome” uppstår bör infusionen avbrytas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdosis som leder till ”fat overload syndrome” kan inträffa som ett resultat av en alltför snabb infusionshastighet eller vid rekommenderad infusionshastighet i samband med en förändring i patientens kliniska tillstånd, t.ex. försämring av njurfunktionen eller infektion.

Överdosis kan leda till biverkningar (se avsnitt 4.8). I sådana fall bör fettinfusionen stoppas eller, om nödvändigt, fortsätta med reducerad dos.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lösningar för parenteral nutrition, fettemulsioner

ATC-kod: B05BA02

Fettemulsionen har en partikelstorlek och biologiska egenskaper som liknar dem hos naturliga chylomikroner. Ingredienserna i Kombilipid; sojaolja, medellånga triglycerider (MCT), olivolja och fiskolja har förutom sitt energiinnehåll olika farmakodynamiska egenskaper.

Sojaolja har ett högt innehåll av essentiella fettsyror. Linolsyra är den mest förekommande omega-6-fettsyran, (ca 55-60%). Alfa-linolensyra, som är en omega-3-fettsyra, ingår till ca 8%. Denna del av Kombilipid tillgodoser det nödvändiga behovet av essentiella fettsyror.

MCT-fett oxideras snabbt och förser kroppen med en form av omedelbart tillgänglig energi.

Olivolja ger huvudsakligen energi i form av enkelomättade fettsyror, som är mycket mindre känsliga för peroxidering än motsvarande mängd fleromättade fettsyror.

Fiskolja karakteriseras av ett högt innehåll av ekosapentaensyra (EPA) och dokosahexaensyra (DHA). DHA är en viktig strukturell komponent i cellmembranen, medan EPA är en prekursor till eikosanoider, som prostaglandiner, tromboxaner och leukotriener.

Vitamin E skyddar omättade fettsyror mot lipidperoxidering.

Två studier med parenteral nutrition i hemmet har utförts på patienter som behöver långtidsbehandling med nutritionstöd. Det främsta målet med båda studierna var att visa säkerhet. Det sekundära målet i en av studierna var att visa effekt. Denna studie gjordes på pediatrika patienter och var uppdelad i åldersgrupper (1 månad - <2 år respektive 2 – 11 år). Båda studierna visade att Kombilipid har likvärdig säkerhetsprofil som jämförelseprodukten (Intralipid 20%). I den pediatrika studien utvärderades effekten i viktökning, längd, kroppsmasseindex, pre-albumin, retinolbindande protein och fettsyra-profil. Det var ingen skillnad mellan grupperna för någon av parametrarna förutom fettsyra-profilen efter 4 veckors behandling. Fettsyra-profilen hos Kombilipid-patienterna visade en ökning av omega-3 fettsyror i plasma-lipoproteiner och i erytrocyt-fosfolipider och speglar härmed kompositionen av den administrerade fettemulsionen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De olika triglyceriderna i Kombilipid har olika eliminationshastighet, men Kombilipid som blandning elimineras snabbare än långkedjiga triglycerider (LCT) med lägre triglyceridnivåer under infusion. Olivolja har långsammast clearance av komponenterna (något långsammare än LCT) och medellångkedjiga triglycerider (MCT) har snabbast. Fiskolja i blandning med LCT har samma eliminationshastighet som LCT ensamt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier med Kombilipid, baserade på singeldos- och flerdos-toxicitet samt genotoxicitet, sågs inga andra effekter än de som förväntades efter administrering av höga doser lipider.

I en lokaltoleransstudie i kanin observerades en lindrig, övergående inflammation vid intraarteriell, paravenös eller subkutan administrering. Vid intramuskulär administrering sågs en övergående moderat inflammation och vävnadsnekros hos vissa djur.

I ett test på marsvin (maximeringstest) gav fiskolja lindrig hudsensibilisering. Ett test för systemisk antigenicitet tydde inte på någon anafylaktisk potential av fiskolja.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol

Ägglecitin

all-*rac*- α -Tokoferol

Vatten för injektionsvätskor

Natriumhydroxid för pH-justering
Natriumoleat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter brytandet av förpackningen

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 25°C. Från mikrobiologisk synvinkel ska emulsionen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C -8°C.

Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska lösningen (i påsar och administreringsset) skyddas från ljusexponering fram till dess att administreringen är avslutad (se avsnitten 4.2, 4.4 och 6.6).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

Förvaring efter tillsatser

Om tillsatser görs till Kombilipid, ska blandningarna av mikrobiologiska skäl användas direkt. Om blandningarna inte används omedelbart efter beredning är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt ej överskrida 24 timmar vid 2-8°C, såvida inte tillsatserna har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska

Typ II gals, färglös, med butylgummipropp

Infusionspåse

Påsen består av en innerpåse (primärförpackning) med en yterpåse. En syreabsorber och en integritetsindikator (Oxalert™) är placerad mellan inner- och yterpåsen.

- Innerpåsen består av en polymerfilm i flera lager, Biofine.
- Biofinepåsen består av en poly(propylen/etylen) co-polymer och termoplastiska elastomerer (SEBS och SIS). Infusions- och tillsatsportarna är tillverkade av polypropylen och termoplastisk elastomer (SEBS) och försedda med en propp av syntetiskt polyisopren.
- Den syretäta yterpåsen består av polyetylen tereftalat och polyolefin eller polyetylen tereftalat, polyolefin och etylen-vinyl alkohol co-polymer (EVOH).
- Syreabsorbern består av järnpulver inneslutet i en påse av polymermaterial.
- Integritetsindikatorn består av en syrekänslig lösning i en påse av polymermaterial.

Ytterpåsen, syreabsorbent och integritetsindikatorn skall kasseras efter brytandet av ytterpåsen. Integritetsindikatorn (Oxalert™) reagerar med fritt syre och ändras från klar till svart i händelse av skada på ytterpåsen.

Förpackningsstorlekar:

<i>Glasflaska</i>	<i>Infusionspåse</i>
100 ml	100 ml
10x100 ml	10x100 ml, 20x100 ml
250 ml	250 ml
10x250 ml	10x250 ml
500 ml	500 ml
10x500 ml	12x500 ml
	1000 ml
	6x1000 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Användes endast om emulsionen är homogen.

Vid användning för att behandla nyfödda och barn under 2 års ålder ska produkten skyddas från ljusexponering fram till dess att administreringen är avslutad. Om Kombilipid exponeras för omgivande ljus, särskilt efter tillsats av spårelement och/eller vitaminer, bildas det peroxider och andra nedbrytningsprodukter, som kan minskas om produkten skyddas mot ljusexponering (se avsnitten 4.2, 4.4 och 6.3).

Infusionspåse: integritetsindikatorn (Oxalert™) skall inspekteras innan ytterpåsen avlägsnas. Om indikatorn är svart har syre trängt igenom ytterpåsen och produkten skall kasseras.

Inspektera emulsionen visuellt med avseende på fassparation före administrering. Säkerställ att den slutgiltiga emulsionen inte visar något tecken på fassparation.

Endast för engångsbruk.

Eventuell överbliven emulsion ska kasseras.

Tillsatser

Kombilipid kan blandas aseptiskt med aminosyror, glukos och elektrolytlösningar för att producera "All-In-One" total parenteral nutritionsblandningar (TPN).

Blandbarhetsdata för ett antal tillsatser och förvaringstider för olika blandningar tillhandahålls på förfrågan från innehavaren av försäljningstillståndet.

Tillsatser ska utföras aseptiskt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21831

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2005-04-08
Förnyat godkännande: 2010-04-08

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-08-27