

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Intralipid 200 mg/ml infusjonsvæske, emulsjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1000 ml inneholder:

Soyaolje, rensset	200 g
pH:	ca. 8
Organisk fosfatinnhold:	15 mmol
Osmolalitet:	350 mosmol pr. kg vann
Energiinnhold:	8,4 MJ (= 2000 kcal)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, emulsjon.
Hvit homogen emulsjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Som energikilde ved parenteral ernæring og for tilførsel av essensielle fettsyrer og fosfat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Intralipid er en fettemulsjon til intravenøs bruk
Pasientens evne til å eliminere fett bør styre doseringen. Se under; Fetteliminasjon.

Dosering

Voksne

Mengden av intravenøst tilført fett bør normalt ikke overskride 3 g/kg/døgn. Innenfor denne grensen kan inntil 70 % av energibehovet dekkes gjennom Intralipid. Når man starter infusjonen, bør man iakta følgende: I løpet av de første 10 minutter bør infusjonshastigheten være ca. 20 dråper pr. minutt. Dråpetakten økes deretter kontinuerlig og kan etter 30 minutter innstilles på den ønskede takt: 25-40 dråper pr. minutt. Infusjonen av 500 ml gjennomføres da i løpet av 5-7 timer. Infusjonstiden må ikke underskride 5 timer.

Nyfødte og spedbarn

Måling av serumtriglyseridnivået er den eneste sikre metode til å bestemme evnen til fetteliminasjon. Anbefalt døgndose er 0,5-4 g fett pr. kg, tilsvarende 2,5-20 ml Intralipid 200

mg/ml pr. kg kroppsvekt. Infusjonshastigheten bør ikke overstige 0,17 g fett/kg/time (4 g/kg over 24 timer). For premature og nyfødte med lav fødselsvekt anbefales en kontinuerlig infusjon over 24 timer. Startdosen på 0,5-1 g/kg/dag kan økes med 0,5-1 g/kg/dag opp til 2 g/kg/dag. Kun med nøye overvåking av serumtriglyseridkonsentrasjonen, levertest og oksygenmetning, kan dosen økes til 4 g/kg/dag. Infusjonshastigheten må ikke økes for å kompensere for tapt dose.

Administrasjonsmåte

Ved bruk hos nyfødte og barn under 2 år bør infusjonsoppløsningen (i beholder og infusjonssett) beskyttes mot lys inntil administrasjonen er fullført (se avsnitt 4.4, 6.3 og 6.6).

Essensiell fettsyremangel (EFAD): For å forhindre eller korrigere essensiell fettsyremangel, bør 8 % av ikke-proteinenergien tilføres i form av Intralipid for å sikre tilstrekkelig mengder av linolsyre og linolensyre. Når EFAD assosieres med stress, bør mengden av Intralipid som trengs for å korrigere fettsyremangelen økes vesentlig.

Fettelimasjon: Evnen til å eliminere fett skal nøye kontrolleres hos pasienter med forhold nevnt i seksjon 4.4 Forsiktighetsregler. I de tilfeller hvor pasienten ikke tidligere har fått Intralipid, eller hvor Intralipid er indisert for mer enn 1 uke, bør pasientens evne til å eliminere fett også kontrolleres. Fettet elimineres etter et fettfritt intervall på 4-6 timer hos de fleste pasienter. På morgenen etter første dags infusjon tas en blodprøve, som for SR (sitrat). Prøven sentrifugeres ved 20-25 Hz (1200 –1500 rpm). Er plasmaet melkeaktig eller sterkt opaliserende bør den planlagte infusjon utsettes. Følsomheten ved denne metoden er slik at hypertriglyseridemi ikke nødvendigvis blir oppdaget. Derfor anbefales det at triglyseridkonsentrasjonen måles hos pasienter som har en mistenkt svekket fett-toleranse.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Akutt sjokk.
- Tilstander med alvorlig hyperlipidemi.
- Alvorlig leversvikt.
- Hemofagocytotisk syndrom.
- Overfølsomhet for egg-, soya- eller peanøttprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet må utvises i tilfeller der fettmetabolismen kan være forstyrret som ved nyreinsuffisiens, ukompensert diabetes mellitus, pankreatitt, leverinsuffisiens, hypotyreoidisme (dersom hypertriglyseridemi foreligger) og sepsis. Når Intralipid gis til pasienter med en av disse tilstander, må serumtriglyseridkonsentrasjonen overvåkes nøye. Se pkt.4.2 Dosering og administrasjonsmåte.

Legemidlet inneholder soyaolje og eggfosfolipider som i sjeldne tilfeller kan forårsake allergiske reaksjoner. Kryssallergiske reaksjoner er observert mellom soyabønne og peanøtt.

Pediatrisk populasjon

Intralipid må gis med forsiktighet til nyfødte og premature med hyperbilirubinemi og i tilfeller med mistenkt pulmonell hypertensjon. Hos nyfødte, særlig premature på langvarig parenteral ernæring, bør levertest, blodplater og serumtriglyseridkonsentrasjonen monitoreres.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Heparin i kliniske doser gir en forbigående økning av lipolyse i plasma, hvilket resulterer i en forbigående reduksjon i eliminasjonen av triglyserider pga. lite tilgjengelig lipoproteinlipase.

Soyaolje har et naturlig innhold av vitamin K₁. Dette kan være av betydning for pasienter som behandles med kumarinderivater, da disse interfererer med vitamin K₁.

Intralipid kan forstyrre visse laboratoriemålinger (bilirubin, laktat dehydrogenase, oksygenmetning, Hb osv.) hvis blodet testes før fettene er helt eliminert fra blodbanen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Risiko ved bruk under graviditet og amming er liten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Intralipid antas å ha ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Intralipid infusjon kan forårsake temperaturstigning og mindre hyppig, skjelving, frysninger og kvalme/oppkast (insidens < 1 %).

Rapporter om andre bivirkninger i forbindelse med infusjon av Intralipid er meget sjeldne, mindre enn en rapport pr. 1 million infusjoner.

System Organklasse i henhold til MedDRA	Frekvens	Symptom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige (>1/1000, < 1 /100)	Hodepine, feber, skjelving, frysninger, tretthet.
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne (<1/10 000)	Anafylaktisk reaksjon
Hjerte-karsykdommer	Svært sjeldne (<1/10 000)	Sirkulatoriske effekter (f.eks. hyper-/hypotensjon)
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige (>1/1000, < 1/100)	Abdominalsmerter, kvalme, oppkast

Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne (<1/10 000)	Forbigående økning i leverfunksjonstest
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne (<1/10 000)	Trombocytopeni
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne (<1/10 000)	Hemolyse, retikulocytose
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært sjeldne (<1/10 000)	Priapisme
Hud-og underhudssykdommer	Svært sjeldne (<1/10 000)	Utslett, urticaria

Trombocytopeni er rapportert i forbindelse med langvarig infusjon av Intralipid hos barn. Forbigående økning i leverfunksjonstester etter langvarig intravenøs ernæring med eller uten Intralipid er også observert.

”Fat overload syndrome”: Nedsatt evne til å eliminere Intralipid kan føre til «fat overload syndrom» som resultat av overdose. Også ved foreskrevet infusjonshastighet i forbindelse med en plutselig endring av pasientens kliniske tilstand som f.eks. nyreinsuffisiens eller infeksjon, kan dette syndromet oppstå. «Fat overload syndrom» karakteriseres ved hyperlipidemi, feber, fettinfiltrasjon og påvirkning av forskjellige organer, samt koma. Symptomene forsvinner som regel når infusjonen med Intralipid avbrytes.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

4.9 Overdosering

Se pkt 4.8 Bivirkninger. ”Fat overload syndrome”. Alvorlig overdose med fettemulsjoner inneholdende triglyserider kan føre til acidose, spesielt hvis karbohydrater ikke gis samtidig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Oppløsninger for parenteral ernæring, fettemulsjoner, ATC-kode: B05B A02

Intralipid inneholder essensielle og ikke-essensielle langkjedede fettsyrer til energiomsetning og som byggesteiner til strukturer i cellemembraner. Ca 60 % av fettsyreinnholdet utgjøres av essensielle fettsyrer.

Intralipids partikkelstørrelse og biologiske egenskaper ligner de naturlige chylomikroner. (99,8 % av partiklene $<1 \mu\text{m}$). I motsetning til chylomikroner, inneholder ikke Intralipid kolesterolistere eller apolipoproteiner, mens fosfolipidinnholdet er betydelig høyere.

I anbefalt dose gir ikke Intralipid hemodynamiske forandringer eller klinisk signifikante forandringer i lungefunksjonen. En forbigående økning i leverenzymnivå er sett hos noen pasienter på TPN og er reversibel hvis TPN stoppes. Tilsvarende er også sett ved parenteral ernæring uten fettemulsjoner.

Intralipid forhindrer essensiell fettsyremangel (EFAD) og korrigerer de kliniske manifestasjoner av EFAD.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Intralipid elimineres fra kretsløpet på samme metabolske måte som chylomikroner. Eksogent tilførte fettpartikler hydrolyseres i sirkulasjonen og tas opp av perifere LDL reseptorer og i lever. Eliminasjonshastigheten bestemmes av sammensetningen til fettpartiklene, ernæringsstatus, underliggende sykdom og infusjonshastighet. Hos friske personer er maksimal "clearance rate" for Intralipid etter en natts faste ekvivalent med $3,8 \pm 1,5 \text{ g triglycider/kg kroppsvekt/ 24 timer}$.

Både eliminasjons- og oksidasjonshastigheten er avhengig av pasientens kliniske tilstand. Eliminasjonen er raskere og utnyttelsen er økt hos postoperative pasienter og etter traumer. Pasienter med nyresvikt og hypertriglyseridemi viser lavere utnyttelse av eksogene fettemulsjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Renset eggfosfolipid
Glyserol, vannfri
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Intralipid må kun blandes med andre løsninger der kompatibiliteten er dokumentert.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet i pakning for salg: 24 måneder.

Holdbarhet etter anbrudd: Emulsjonen brukes umiddelbart for å unngå risiko for mikrobiell kontaminasjon. Eventuelle rester av emulsjon skal kasseres.

Holdbarhet etter tilsetning eller blanding i henhold til retningslinjer: Infusjonen må være avsluttet innen 24 timer etter tilsetninger.

Ved bruk hos nyfødte og barn under 2 år bør infusjonsoppløsningen (i beholder og infusjonssett) beskyttes mot lys inntil administrasjonen er fullført (se avsnitt 4.2, 4.4 og 6.6).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C. Skal ikke fryses.

Etter tilsetning av andre næringsstoffer

Blanding i plastpose (ftalatfri film): Aseptisk tilberedte blandinger framstilt i kontrollert og validert aseptisk område skal brukes innen 7 dager etter tilberedning. Blandingene kan oppbevares kaldt (2 – 8 °C) i inntil 6 dager, etterfulgt av en infusjonsperiode på opptil 24 timer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Infusjonspose

Posen består av en innerpose og en overpose. Mellom innerposen og overposen er det en oksygenabsorbator og en integritetsindikator (Oxalert™). Innerposen er primærpakningen for Intralipid. Overposen virker som en beskyttende barriere mot vann og oksygen under lagring. Oksygenabsorbatoren vil absorbere og binde gjenværende oksygen mellom inner- og overposen. Integritetsindikatoren vil reagere med fritt oksygen og endre farge fra klar til sort dersom overposen skades.

Innerposen består av en flerlags polymerfilm, Biofine.

Biofine innerposefilmen består av poly(propylen/etylen) kopolymer og termoplastiske elastomerer (SEBS og SIS). Infusjons- og tilsetningsportene består av polypropylen og termoplastisk elastomere (SEBS) utstyrt med syntetiske polyisoprenporter.

Overposen består av polyolefin og polyetylen tereftalat eller polyolefin, polyetylen tereftalat og poly (etylvinyl) alkohol (EVOH).

Oksygenabsorbatoren består av jernpulver i en polymerpose.

Integritetsindikatoren (Oxalert™) består av en oksygensensitiv løsning i en polymerpose.

Alle pakningskomponenter er latex- og PVC-frie.

Pakningsstørrelser:	1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 20 x 100 ml
	1 x 250 ml, 10 x 250 ml
	1 x 500 ml, 12 x 500 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Skal ikke brukes hvis pakningen er skadet.

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

For infusjonposen: Integritetsindikatoren (Oxalert™) skal inspiseres før fjerning av overposen. Dersom indikatoren er sort, betyr dette at oksygen har penetrert overposen og at produktet ikke bør brukes. Overposen, oksygenabsorbatoren og integritetsindikatoren skal kasseres etter åpning av overposen.

Tilsetninger skal gjøres aseptisk. Elektrolyttoppløsninger alene skal ikke tilsettes til Intralipid. Bare medisinske-, nærings- eller elektrolyttoppløsninger hvor forlikeligheten er dokumentert kan tilsettes. Kompatibilitetsdata er tilgjengelig fra produsenten for en rekke blandinger. Rester i åpnete flasker/poser skal ikke spares til senere bruk, men kasseres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 430
NO-1753 HALDEN
Telefon: +47 69 21 11 00
Faks: +47 69 21 11 01
E-post: halden@fresenius-kabi.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4657

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.10.1963

Dato for siste fornyelse: 17.11.2007

10. OPPDATERINGSDATO

05.06.2020