

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Numeta G16E infusjonsvæske, emulsjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dette legemidlet leveres i en pose med tre kammer. Hver pose inneholder en steril, pyrogenfri kombinasjon av en glukoseoppløsning, en pediatrik aminosyreoppløsning med elektrolytter og en lipidemulsjon, som beskrevet nedenfor.

Posestørrelse	Glukose-oppløsning 50 g/100 ml	Aminosyreoppløsning med elektrolytter 5,9 g/100 ml	Lipidemulsjon 12,5 g/100 ml
500 ml	155 ml	221 ml	124 ml

Hvis lipidadministrasjon ikke er ønskelig, gjør utformingen av posen det mulig å bare åpne forseglingen mellom aminosyre/elektrolytt- og glukosekamrene, mens forseglingen mellom aminosyre- og lipidkamrene forblir intakt. Innholdet i posen kan følgelig administreres med eller uten lipider. Sammensetningen av legemidlet etter blanding av de to (aminosyrer og glukose, tokammerpose, 376 ml oppløsning) eller tre (aminosyrer, glukose og lipid, trekammerpose, 500 ml emulsjon) kamrene vises i den tabellen nedenfor.

Sammensetning		
Virkestoffer	Aktivert tokammer pose (376 ml)	Aktivert trekammer pose (500 ml)
Aminosyrekommer		
Alanin	1,03 g	1,03 g
Arginin	1,08 g	1,08 g
Aspartinsyre	0,77 g	0,77 g
Cystein	0,24 g	0,24 g
Glutaminsyre	1,29 g	1,29 g
Glysin	0,51 g	0,51 g
Histidin	0,49 g	0,49 g
Isoleucin	0,86 g	0,86 g
Leucin	1,29 g	1,29 g
Lysinmonohydrat (ekvivalent med lysin)	1,59 g (1,42 g)	1,59 g (1,42 g)
Metionin	0,31 g	0,31 g
Ornitinhydroklorid (ekvivalent med ornitin)	0,41 g (0,32 g)	0,41 g (0,32 g)
Fenylalanin	0,54 g	0,54 g
Prolin	0,39 g	0,39 g
Serin	0,51 g	0,51 g

Taurin	0,08 g	0,08 g
Treonin	0,48 g	0,48 g
Tryptofan	0,26 g	0,26 g
Tyrosin	0,10 g	0,10 g
Valin	0,98 g	0,98 g
Natriumklorid	0,30 g	0,30 g
Kaliumacetat	1,12 g	1,12 g
Kalsiumkloriddihydrat	0,46 g	0,46 g
Magnesiumacetattetrahydrat	0,33 g	0,33 g
Natriumglyserofosfat, hydret	0,98 g	0,98 g
Glukosekammer		
Glukosemonohydrat (ekvivalent med glukose, vannfri)	85,25 g (77,50 g)	85,25 g (77,50 g)
Lipidkammer		
Renset olivenolje (ca. 80 %) + renset soyaolje (ca. 20 %)	-	15,5 g

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Den rekonstituerte oppløsningen/emulsjonen gir følgende:

Sammensetning				
	Aktivert tokammerpose		Aktivert trekammerpose	
Per volumenhet (ml)	376	100	500	100
Nitrogen (g)	2,0	0,52	2,0	0,39
Aminosyrer (g)	13,0	3,5	13,0	2,6
Glukose (g)	77,5	20,6	77,5	15,5
Lipider (g)	0	0	15,5	3,1
<u>Energi</u>				
Totalt antall kalorier (kcal)	362	96	517	103
Ikke-proteinkalorier (kcal)	310	82	465	93
Glukosekalorier (kcal)	310	82	310	62
Lipidkalorier (kcal) ^a	0	0	155	31
Ikke-proteinkalorier/nitrogen (kcal/g nitrogen)	158	158	237	237
Lipidkalorier(% ikke-proteinkalorier)	-	-	33	33
Lipidkalorier(%totale kalorier)	-	-	30	30
<u>Elektrolytter</u>				
Natrium (mmol)	11,6	3,1	12,0	2,4
Kalium (mmol)	11,4	3,0	11,4	2,3
Magnesium (mmol)	1,6	0,41	1,6	0,31
Kalsium (mmol)	3,1	0,82	3,1	0,62

Fosfat (mmol) ^b	3,2	0,85	4,4	0,87
Acetat (mmol)	14,5	3,9	14,5	2,9
Malat (mmol)	4,3	1,1	4,3	0,86
Klorid (mmol)	13,8	3,7	13,8	2,8
pH (ca.)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolaritet ca. mosm/l	1585	1585	1230	1230

^a Inkluderer kalorier fra eggfosfolipider til injeksjon.

^b Inkluderer fosfat fra eggfosfolipider til injeksjon komponenten av lipid emulsjonen.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, emulsjon.

Utseende før rekonstituering:

- Oppløsningene i aminosyre- og glukosekamrene er klare, fargeløse eller svakt gule.
- Lipidemulsjonen er homogen og melkehvit.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Numeta G16E er indisert for parenteral ernæring til nyfødte spedbarn som er født ved termin og barn opptil 2 år, når oral eller enteral ernæring ikke er mulig, utilstrekkelig eller kontraindisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen er avhengig av energiforbruk, pasientens vekt, alder, kliniske status og evnen til å metabolisere innholdsstoffene i Numeta G16E, samt av tillegg av energi eller proteiner gitt oralt/enteralt. Total sammensetning av elektrolytter og makronæringsmidler avhenger av antall aktiverte kamre (se pkt. 2).

Maksimal daglig dose bør ikke overskrides. På grunn av den statiske sammensetningen av flerkammerpose, er det mulig at man ikke samtidig kan oppfylle alle behovene pasienter har for næringsstoffer. Kliniske situasjoner kan foreligge hvor pasienter krever mengder næringsstoffer som varierer fra sammensetningen av den statiske posen.

Maksimal anbefalt infusjonshastighet per time og volum per dag avhenger av innholdsstoffene. Den første av disse verdiene som nås, angir maksimal daglig dose.

Retningslinjene for maksimal anbefalt infusjonshastighet per time og volum per dag er:

	Aktivert tokammerpose (376 ml)	Aktivert trekammerpose (500 ml)
Maksimal infusjonshastighet i ml/kg/time	5,8	5,5
Tilsvarende:		
Aminosyre i g/kg/time	0,20 ^a	0,14

Glukose i g/kg/time	0,12	0,85
Lipider i g/kg/time	0	0,17 ^a
Maksimal mengde i ml/kg/dag	72,3	96,2
Tilsvarende:		
Aminosyre i g/kg/dag	2,5 ^a	2,5 ^a
Glukose i g/kg/dag	14,9	14,9
Lipider i g/kg/dag	0	3,0

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

Administrasjonsmåte

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

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

Det anbefales å bruke et 1,2 micron filter til infusjon av Numeta G16E.

På grunn av høy osmolaritet kan ufortynnet Numeta G16E bare administreres gjennom en sentral vene. Tilstrekkelig fortynning av Numeta G16E med vann til injeksjonsvæsker, reduserer imidlertid osmolariteten og muliggjør perifer infusjon.

Formelen nedenfor viser hvordan fortynning påvirker osmolariteten i posene.

$$\text{Endelig osmolaritet} = \frac{\text{Posens volum} \times \text{Opprinnelig osmolaritet}}{\text{Tilført vann} + \text{Posens volum}}$$

Tabellen nedenfor viser eksempler på osmolaritet for aktiverte tokammerposer og aktiverte trekammerposer etter tilsetning av vann til injeksjonsvæsker:

	Aminosyrer og glukose (aktivert tokammerpose)	Aminosyrer, glukose og lipider (aktivert trekammerpose)
Opprinnelig volum i posen (ml)	376	500
Opprinnelig osmolaritet (ca. mosm/l)	1585	1230
Tilført vann (ml)	376	500
Endelig volum etter tilsetning (ml)	752	1000
Osmolaritet etter tilsetning (ca. mosm/l)	792,5	615

Infusjonshastigheten skal økes gradvis den første timen. Ved opphør av Numeta G16E infusjon, skal infusjonshastigheten reduseres gradvis i løpet av den siste timen. Infusjonshastigheten må justeres med hensyn til dosen som administreres, det daglige voluminntaket og varigheten av infusjonen, se pkt. 4.9.

Den samme posen skal ikke aktiveres, henges opp og administreres i mer enn 24 timer. Sykliske infusjoner skal håndteres i henhold til pasientens metabolske toleranse. Behandling med parenteral ernæring kan fortsette så lenge det er nødvendig i forhold til pasientens kliniske tilstand.

Dette produktet inneholder elektrolytter, og kan videre suppleres med kommersielle elektrolyttpreparater i henhold til legens vurdering og pasientens kliniske behov, se pkt. 6.6.

Vitaminer og sporstoffer kan tilføres i henhold til legens vurdering og pasientens kliniske behov, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

De generelle kontraindikasjonene for administrering av Numeta G16E som en aktivert tokammerpose for intravenøs infusjon er:

- Overfølsomhet overfor egg, soya eller peanøttproteiner, eller overfor noen av virkestoffene, hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller komponenter i beholderen.
- Medfødt avvik i aminosyremetabolismen.
- Patologisk forhøyede plasmakonsentrasjoner av natrium, kalium, magnesium, kalsium og/eller fosfor.
- Som for andre kalsiumholdige infusjonsløsninger, samtidig behandling med ceftriakson hos nyfødte spedbarn (≤ 28 dager gammel), selv om separate infusjonsslanger brukes (risiko for dødelig utfelling av ceftriakson-kalsiumsalt i blodbanen hos nyfødte). Se pkt. 4.4, 4.5 og 6.2.
- Alvorlig hyperglykemi.

Tilførselen av lipider (ved administrering av Numeta G16E som en aktivert trekammerpose for intravenøs emulsjon) er i tillegg kontraindisert ved følgende kliniske tilstander:

- Alvorlig hyperlipidemi, eller alvorlig forstyrret lipidmetabolisme karakterisert av hypertriglyseridemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjonen må stanses umiddelbart hvis det utvikles tegn eller symptomer på en allergisk reaksjon (som feber, svetting, skjelving, hodepine, hudutslett eller dyspné).

Numeta G16E inneholder glukose fremstilt fra maisstivelse. Derfor må Numeta G16E brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent allergi mot mais eller maisprodukter.

Det er beskrevet tilfeller av fatale reaksjoner med utfellinger av kalsium-ceftriakson i lunger og nyrer hos nyfødte, født til termin, yngre enn 1 måned.

Hos pasienter i alle aldre må ceftriakson ikke blandes eller administreres samtidig med intravenøse oppløsninger som inneholder kalsium, inkludert Numeta G16E, selv ikke via forskjellige infusjonsslanger eller på ulike infusjonssteder på grunn av risikoen for utfelling av ceftriaksonkalsiumsalt.

Ceftriakson og oppløsninger med kalsium kan imidlertid administreres sekvensielt etter hverandre hos pasienter eldre enn 28 dager, dersom det brukes infusjonsslanger på ulike steder, eller dersom infusjonsslangene blir skiftet ut eller grundig skylt med fysiologisk saltvann mellom infusjonene for å unngå utfelling.

Pulmonale vaskulære utfellinger som forårsaker pulmonal vaskulær emboli og åndenød har vært rapportert hos pasienter som får parenteral ernæring. I noen tilfeller med fatalt utfall.

Overdreven tilsetning av kalsium og fosfat øker risikoen for dannelsen av kalsiumfosfat utfellinger (se pkt. 6.2). Mistenkt dannelse av utfelling i blodet er også rapportert.

I tillegg til inspeksjon av oppløsningen, bør infusjonssettet og kateteret også periodisk kontrolleres for utfellinger.

Dersom symptomer på åndenød oppstår, bør infusjonen stoppes og medisinsk evaluering igangsettes.

Ingen tilsetninger skal gjøres til posen uten først å ha sjekket kompatibiliteten da utfellinger eller destabilisering av lipidemulsjonen kan føre til vaskulær okklusjon, se pkt. 6.2 og 6.6.

Infeksjon og sepsis kan forekomme som følge av bruk av intravenøse katetre ved administrasjon av parenterale formuleringer eller ved dårlig vedlikehold av katetre. Immunsuppressive effekter av sykdom eller legemidler kan fremme infeksjon og sepsis. Nøye symptom- og laboratorieovervåking vedrørende feber/frysninger, leukocytose, tekniske komplikasjoner med tilførselsenheten og hyperglykemi kan være til hjelp for å oppdage tidlige infeksjoner. Pasienter med behov for parenteral ernæring er ofte predisponert for infeksjose komplikasjoner på grunn av feilernæring og/eller underliggende sykdomstilstand. Forekomsten av septiske komplikasjoner kan reduseres ved å legge større vekt på aseptisk teknikk ved kateterplassering og -vedlikehold samt aseptisk teknikk ved tilberedelse av ernæringsformuleringen.

“Fat overload-syndrom” er blitt rapportert for andre parenteral ernæringsprodukter. Redusert eller begrenset evne til å metabolisere lipidene i Numeta G16E kan resultere i “fat overload-syndrom”.

Tilførsel av ernæring til alvorlig underernærte pasienter kan føre til “refeeding”-syndrom. Dette karakteriseres av intracellulær forskyvning av kalium, fosfor og magnesium når pasienten blir anabolsk. Det kan også utvikles tiaminmangel og væskeretensjon. Forsiktig og langsom oppstart av parenteral ernæring anbefales, med nøye overvåking av væsker, elektrolytter, sporstoffer og vitaminer.

Numeta G16E må kun administreres via en sentral vene, unntatt hvis tilstrekkelig fortynning er gjort (se pkt 4.2). Når det gjøres tilsetninger til formuleringen, må den endelige osmolariteten for blandingen beregnes før administrasjon via perifer vene, for å unngå veneirritasjon eller vevsskade ved eventuell ekstravasasjon av løsningen. Perifer administrasjon av Numeta G16E har resultert i ekstravasasjon som fører til vevsskade og hudnekrose.

Ikke koble poser i serie. Dette for å unngå luftemboli på grunn av mulig innhold av restluft i den primære posen.

Lipider, vitaminer, ekstra elektrolytter og sporstoffer skal administreres etter behov.

FORSIKTIGHETSREGLER

Ikke tilsett andre legemidler eller substanser til noen av de tre kamrene i posen eller til den rekonstituerte oppløsningen/emulsjonen uten først å bekrefte deres forlikelighet og stabiliteten til den resulterende blandingen (spesielt stabiliteten til lipidemulsjonen). (se pkt. 6.2 og 6.6.)

Dersom oppløsninger for intravenøs parenteral ernæring eksponeres for lys, særlig etter tilsetning av sporstoffer og/eller vitaminer, kan det føre til uheldige hendelser hos nyfødte, og

påvirke klinisk utfall, på grunn av dannelse av peroksider og andre nedbrytningsprodukter. Ved bruk hos nyfødte og barn under 2 år skal Numeta G16E beskyttes mot lys fra omgivelsene inntil administrasjonen er fullført (se pkt. 4.2, 6.3 og 6.6).

Vann- og elektrolyttbalanse, serumosmolaritet, serumtriglyserider, syre/base-balanse, blodglukose, lever- og nyrefunksjon og blodtelling, inkludert blodplater og koaguleringsparametere, overvåkes rutinemessig under behandlingen.

I tilfeller av ustabile tilstander (for eksempel etter alvorlige posttraumatiske tilstander, ikke kompensert diabetes mellitus, akutt fase av sirkulatorisk sjokk, akutt hjerteinfarkt, alvorlig metabolsk acidose, alvorlig sepsis og hyperosmolært koma) skal tilførsel av Numeta G16E overvåkes og justeres for å tilfredsstille pasientens kliniske behov.

Hjerte/kar

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

Nyrer

Brukes med forsiktighet hos pasienter med nyreinsuffisiens. Væske- og elektrolyttstatus, inkludert magnesium (se Hypermagnesemi), skal overvåkes nøye hos disse pasientene.

Alvorlige forstyrrelser i vann- og elektrolyttbalansen, alvorlige væskeoverbelastningstilstander samt alvorlige metabolske forstyrrelser skal korrigeres før infusjonen startes. (se pkt. 4.3).

Lever / mage-/tarmkanal

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

Endokrine system og metabolisme

Metabolske komplikasjoner kan forekomme hvis næringsinntaket ikke er tilpasset pasientens behov eller hvis den metabolske kapasiteten for en gitt diett-komponent ikke er nøyaktig evaluert. Metabolske bivirkninger kan oppstå på grunn av administrasjon av utilstrekkelige eller for mye næringsstoffer eller på grunn av feil sammensetning av en blanding for en bestemt pasients behov.

Serumkonsentrasjonen av triglyserider og kroppens evne til å metabolisere lipider må kontrolleres regelmessig. Hvis det er mistanke om avvik i lipidmetabolismen, anbefales overvåking av serumtriglyserider som klinisk nødvendig.

Hvis det oppstår hyperglykemi, må infusjonshastigheten for Numeta G16E justeres, og/eller insulin administreres, se pkt 4.9.

Hematologi

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

Hypermagnesemi

Numeta G16E gir 0,3 mmol/kg/dag av magnesium når administrert med maksimal dose (se pkt. 4.2). Det er en mulighet for at dette kan føre til hypermagnesemi. Tegnene på hypermagnesemi omfatter generell svakhet, hyporefleksi, kvalme, brekninger, hypokalsemi, respirasjonssvikt, hypotensjon og arytmi. Siden tegn på hypermagnesemi kanskje ikke oppdages, anbefales det at magnesiumnivåene spesielt overvåkes ved baseline og deretter i

hensiktsmessige intervaller samt i samsvar med sykehusets kliniske praksis og den enkelte pasients behov. Dette er spesielt viktig for pasienter som har økt risiko for å utvikle hypermagnesemi, inkludert pasienter med svekket nyrefunksjon, for pasienter som mottar andre legemidler som gir risiko for utvikling av hypermagnesemi eller for pasienter som får magnesium fra andre kilder, inkludert nyfødte hvor mor nylig har fått magnesium i perioden før fødsel.

Hvis serummagnesiumnivåene er forhøyet (over normale verdier i referanseområdet) må infusjon av Numeta G16E opphøre eller infusjonshastigheten reduseres slik det vurderes som klinisk hensiktsmessig og trygt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke blitt utført farmakodynamiske interaksjonsstudier med Numeta G16E.

Numeta G16E må ikke administreres samtidig med blod gjennom de samme infusjonsslangene på grunn av risikoen for pseudoagglutinasjon.

Som for andre kalsiumholdige infusjonsløsninger er samtidig behandling med ceftriakson og Numeta G16E kontraindisert hos nyfødte spedbarn født til termin (≤ 28 dager gammel) selv om separate infusjonsslanger brukes (risiko for dødelig utfelling av ceftriakson-kalsiumsalt i blodet hos nyfødte). Hos pasienter i alle aldre (inkludert voksne), må ceftriakson ikke blandes eller administreres samtidig med intravenøse kalsiumholdige løsninger, inkludert Numeta G16E, selv ikke via forskjellige infusjonsslanger eller på ulike infusjonssteder, på grunn av risikoen for utfelling av ceftriaksonkalsiumsalt (se pkt. 4.4).

Ceftriakson og oppløsninger med kalsium kan imidlertid administreres sekvensielt etter hverandre hos pasienter eldre enn 28 dager, dersom det brukes infusjonsslanger på ulike steder, eller dersom infusjonsslanger blir skiftet ut eller grundig skylt med fysiologisk saltvann mellom infusjonene for å unngå utfelling.

Olivenolje og soyaolje har et naturlig innhold av vitamin K1 som kan motvirke antikoagulasjonseffekten av kumarin (eller kumarinderivater, inkludert warfarin).

På grunn av kaliuminnholdet i Numeta G16E, må det utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som samtidig behandles med kaliumsparende diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren) eller med ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister eller immunsuppressiva som takrolimus eller ciklosporin på grunn av risikoen for hyperkalemi.

Lipidene i denne emulsjonen kan interferere med resultatet av visse laboratorietester (for eksempel bilirubin, laktatdehydrogenase, oksygenmetning, blodhemoglobin) hvis blodprøven blir tatt før lipidene er utskilt. Lipider utskilles vanligvis etter en periode på 5 til 6 timer uten tilførsel av lipider.

Se også avsnitt 6.2, "Uforlikeligheter".

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ikke relevant.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

4.8.1 Bivirkninger fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring

Sikkerheten og administrasjonen av Numeta ble evaluert i en enkelt fase III-studie. Ett hundre og femtini (159) pediatriske pasienter var med i studien og fikk Numeta.

Samlede data fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring indikerer følgende bivirkninger forbundet med Numeta:

Bivirkninger i kliniske forsøk og erfaringer etter markedsføring		
Organklasser (SOC)	Foretrukket MedDRA-term	Frekvens^b
STOFFSKIFTE- OG ERNÆRINGSBETINGEDE SYKDOMMER	Hypofosfatemi ^a Hyperglykemi ^a Hyperkalsemi ^a Hypertriglyseridemi ^a Hyperlipidemi Hyponatremi ^a	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Vanlige
SYKDOMMER I LEVER OG GALLEVEIER	Kolestase	Mindre vanlig
HUD- OG UNDERHUDSSYKDOMMER	Hudnekrose ^c	Ikke kjent
	Bløtvevsskade ^c	Ikke kjent
GENERELLE LIDELSER OG REAKSJONER PÅ ADMINISTRASJONSSTEDET	Ekstravasasjon ^c	Ikke kjent

^a Blodprøver tatt under infusjonen (uten faste).

^b Frekvens er basert på følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

^c Disse bivirkningene har bare blitt rapportert for Numeta G13E og G16E når de har blitt administrert perifert uten tilstrekkelig fortynning (se pkt. 4.4).

4.8.2 Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger har vært rapportert med andre parenterale ernæringsblandinger:

- “Fat overload”-syndrom: kan være forårsaket av uriktig administrering (f.eks overdose og/eller høyere infusjonshastighet enn anbefalt, se pkt 4.9); men de tegn og symptomer på dette syndromet kan også forekomme når produktet administreres i henhold til instruksjoner. Redusert eller nedsatt evne til å metabolisere lipidene som finnes i Numeta G16E, ledsaget av forlenget plasma clearance, kan føre til “fat overload”-syndrom. Dette syndromet er forbundet med en plutselig forverring av pasientens kliniske tilstand og er karakterisert ved funn som hyperlipidemi, feber, fettinfiltrasjon i leveren (hepatomegali), nedsatt leverfunksjon, anemi, leukopeni, trombocytopeni, koagulasjonssforstyrrelser og manifestasjoner i det sentrale nervesystem (f.eks koma). Syndromet er vanligvis reversiblet når infusjonen av lipidemulsjon blir stoppet.
- Pulmonale vaskulære utfellinger (pulmonal vaskulær emboli og åndenød) (se pkt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell

oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I tilfelle uriktig administrering (overdose og/eller infusjonshastighet som er større enn anbefalt) kan kvalme, brekninger, skjelving, elektrolyttforstyrrelser og tegn på hypervolemi eller acidose forekomme og resultere i fatal utgang. I slike situasjoner må infusjonen stanses umiddelbart. Hvis det er medisinsk hensiktsmessig, kan videre intervensjon være indisert.

Hyperglykemi, glukosuri og hyperosmolarsyndrom kan utvikles hvis glukoseinfusjonshastigheten overskrider clearance.

Redusert eller nedsatt evne til å metabolisere lipider kan føre til “fat overload”-syndrom hvis resultater vanligvis er reversible etter at infusjon av lipidemulsjonen er stoppet, se pkt. 4.8.

Det finnes ingen spesifikk motgift ved overdosering. Nødprosedyrer skal være generelle støttende tiltak, med spesiell oppmerksomhet på de respiratoriske og kardiovaskulære system. I noen alvorlige tilfeller kan hemodialyse, hemofiltrasjon eller hemodiafiltrasjon være nødvendig.

Tett biokjemisk oppfølging er avgjørende og spesifikke abnormiteter skal bli hensiktsmessig behandlet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Oppløsninger for parenteral ernæring/kombinasjoner
ATC-kode: B05BA10.

Innholdet av nitrogen (aminoasyrer i 20 L-serien, inkludert 8 essensielle aminoasyrer) i Numeta G16E og energi (glukose og triglyserider) gjør det mulig å opprettholde en adekvat nitrogen/energi-balanse. Nitrogen og energi er nødvendig for at alle cellene i kroppen skal fungere normalt, og er viktig for proteinsyntese, vekst, sårtilheling, immunfunksjon, muskelfunksjon og mange andre cellulære aktiviteter.

Denne formuleringen inneholder også elektrolytter.

Aminosyreprofilen er som følger:

- Essensielle aminoasyrer/totale aminoasyrer: 47,5 %
- Forgrenede aminoasyrekjeder/totale aminoasyrer: 24,0 %

Lipidemulsjonen som er inkludert i Numeta G16E, er en blanding av rensset olivenolje og rensset soyaolje (forhold ca. 80/20) med følgende relative fordeling av fettsyrer:

- 15 % mettede fettsyrer (SFA)
- 65 % enumettede fettsyrer (MUFA)
- 20 % flerumettede essensielle fettsyrer (PUFA)

Fosfolipid/triglyserid-forholdet er 0,06. Det moderate innholdet av essensielle fettsyrer (EFA) forbedrer statusen til deres øvre derivater samtidig som de korrigerer EFA-mangel.

Olivenolje inneholder signifikante mengder alfa-tokoferol som, når det kombineres med et moderat inntak av PUFA, bidrar til vitamin E-status og er viktig for å begrense lipidperoksidasjon.

Karbohydratkilden er glukose. Glukose er en primær energikilde i kroppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Innholdsstoffene i infusjonsemulsjonen (aminosyrer, elektrolytter, glukose, lipider) blir distribuert, metabolisert og eliminert på samme måte som om de hadde blitt administrert individuelt. Produktet gis intravenøst og er dermed 100 % biotilgjengelig og innholdsstoffene blir distribuert til, og metabolisert av, alle cellene i kroppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier utført på komponentene i trekammerposen har ikke vist ytterligere risiko enn de som allerede er nevnt i andre avsnitt av preparatomtalen.

Det har ikke blitt utført dyrestudier med Numeta G16E (to- eller trekammerkombinasjoner).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hjelpestoffer	Aminosyre-kammer	Glukose-kammer	Lipid-kammer
L-eplesyre ^a	X	-	-
Saltsyre ^a	-	X	-
Eggfosfolipider til injeksjon	-	-	X
Glyserol	-	-	X
Natriumoleat	-	-	X
Natriumhydroksid ^a	-	-	X
Vann til injeksjonsvæsker	X	X	X
^a for pH-justering			

6.2 Uforlikeligheter

I mangel på studier vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler, se pkt. 6.6.

I likhet med enhver tilsetning til parenteral ernæring, må forholdet mellom kalsium og fosfat vurderes. For mye tillegg av kalsium og fosfat, særlig i form av mineralsalter, kan føre til dannelse av kalsiumfosfatutfellinger.

Som for andre kalsiumholdige infusjonsløsninger er samtidig behandling med ceftriakson og Numeta G16E kontraindisert hos nyfødte spedbarn født til termin (≤ 28 dager gammel) selv om separate infusjonsveier brukes (risiko for dødelig utfelling av ceftriakson-kalsiumsalt i blodet hos nyfødte, se pkt. 4.5).

Hos pasienter i alle aldre må ceftriakson ikke blandes eller administreres samtidig med intravenøse oppløsninger som inneholder kalsium, inkludert Numeta G16E, selv ikke via

forskjellige infusjonsslanger eller på ulike infusjonssteder på grunn av risikoen for utfelling av ceftriaksonkalsiumsalt.

På grunn av risikoen for utfelling skal ikke Numeta G16E administreres gjennom samme infusjonsslange som ampicillin, fosfentoin eller furosemid.

Numeta G16E må ikke administreres samtidig med blod gjennom de samme infusjonsslange, se pkt 4.5.

Numeta G16E inneholder kalsiumioner som utgjør ekstra risiko for koagulasjonsutfelling i citrat-antikoagulert / konserverte blod eller komponenter.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

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

Holdbarhet etter rekonstituering

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

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

For spesifikke tilsetninger, er stabilitet ved bruk av Numeta G16E formuleringen påvist for 7 dager mellom 2 °C og 8 °C, etterfulgt av 48 timer ved 30 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold før bruk, og vil vanligvis ikke være mer enn 24 timer i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning/tilsetning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Se også pkt. 4.2 “Dosering og administrasjonsmåte” og avsnitt 6.6 “Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering”.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

Oppbevares i ytterposen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Den PVC-frie trekammerposen består av følgende komponenter:

- Et flerlags plastomslag.
- En påfyllingsport på kammeret som inneholder lipidemulsjonen. Den er forseglet etter påfylling for å forhindre tilsetninger til dette kammeret.
- To porter på kamrene for aminosyreoppløsningen og glukoseoppløsningen.
 - En injeksjonsport på glukosekammeret.
 - En administrasjonsport på aminosyrekammeret.

Alle komponentene er lateksfrie.

For å hindre kontakt med luft er posen pakket i en oksygenbarriere-ytterpose som inneholder en liten pakke med oksygenabsorberende middel og en oksygenindikator.

Tilgjengelige pakningsstørrelser:

500 ml poser: 6 enheter per kartong.

1 pose på 500 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Bruk ikke dette legemidlet hvis posen er skadet.

Påse at posen og de ikke-permanente forseglingene er intakte.

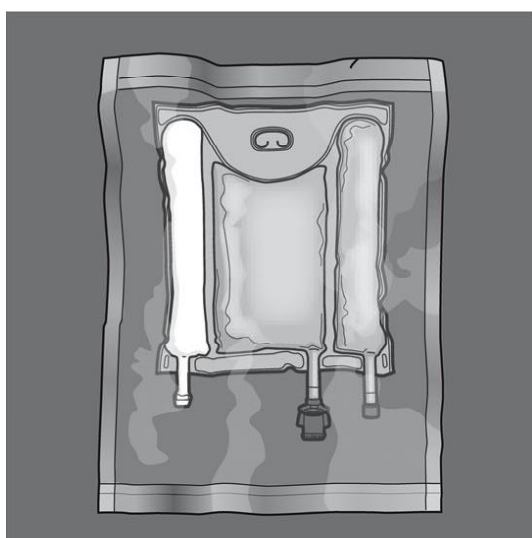
Brukes kun hvis aminosyreoppløsningen og glukoseoppløsningen er klare, fargeløse eller svakt gule og praktisk talt fri for synlige partikler og hvis lipidemulsjonen er en homogen væske med melkeaktig utseende.

Det anbefales å bruke et 1,2 micron filter til infusjon av Numeta G16E.

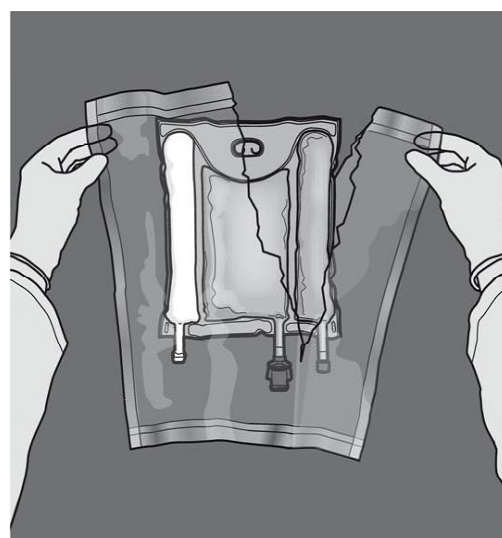
Kontroller fargen på oksygenindikatoren før ytterposen åpnes.

- Sammenlign den med referansefargen som er trykt ved siden av OK-symbolet, og som er avbildet i det trykte området på indikatoretiketten.
- Ikke bruk produktet hvis fargen på oksygenindikatoren ikke tilsvarer referansefargen som er trykt ved siden av OK-symbolet.

Figur 1 og 2 illustrerer hvordan du fjerner den beskyttende ytterposen. Kast ytterposen, oksygenindikatoren og oksygenabsorpsjonsmiddelet.



Figur 1



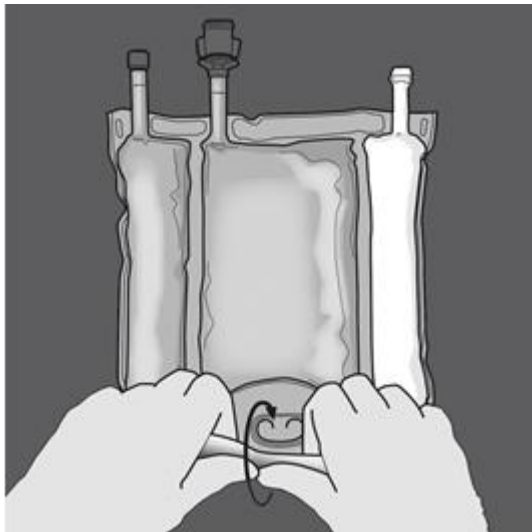
Figur 2

Blanding:

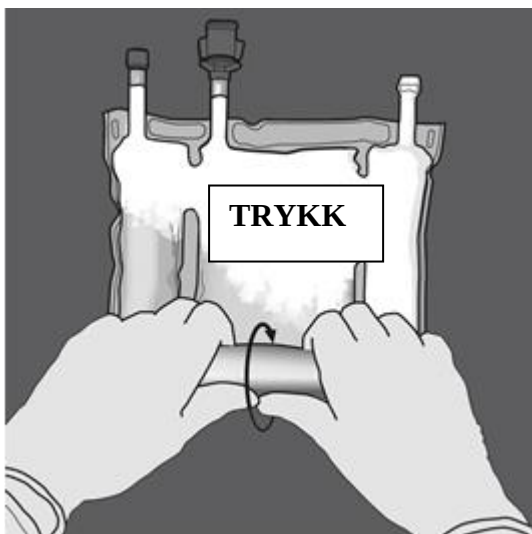
- Sørg for at produktet holder romtemperatur når de ikke-permanente forseglingene brytes.
- Plasser posen på et flatt, rent underlag

Aktivering av trekammerposen (bryte to ikke-permanente forseglinger)

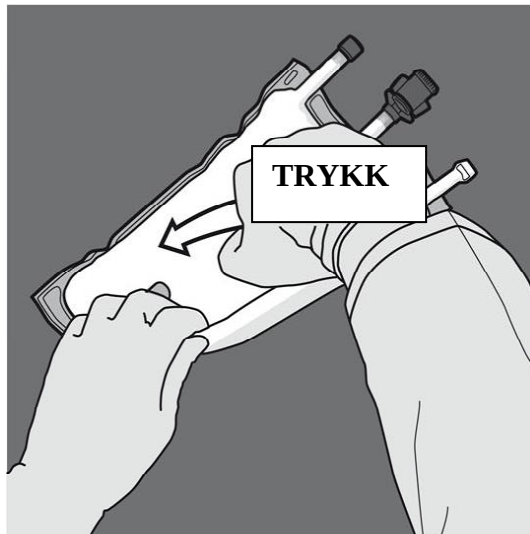
Trinn 1: Start med å rulle posen fra siden med D-henger.



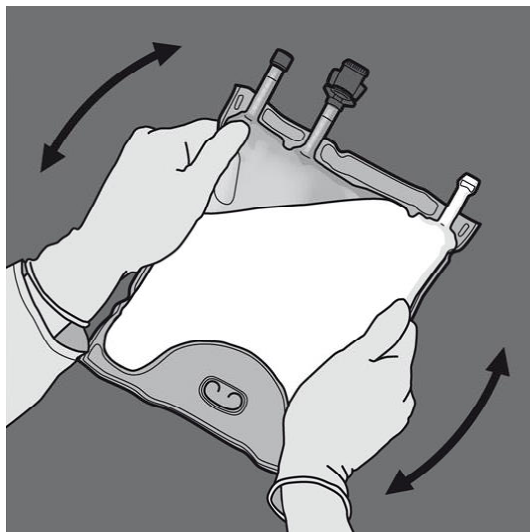
Trinn 2: Anvend trykk inntil forseglingene åpnes.



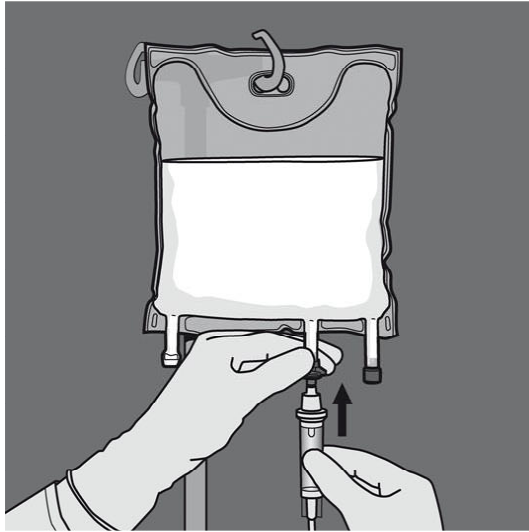
Trinn 3: Deretter endre retning ved å rulle posen mot D-hengeren.
Fortsett til forseglingen er helt åpen.
Gå frem på samme måte for å fullføre åpningen av den andre forseglingen



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



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

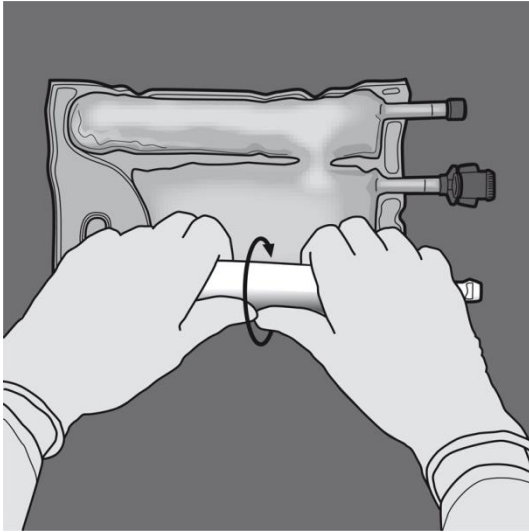


Aktivering av tokammerposen (bryte den ikke-permanente forseglingen mellom aminosyrekammeret og glukosekammeret)

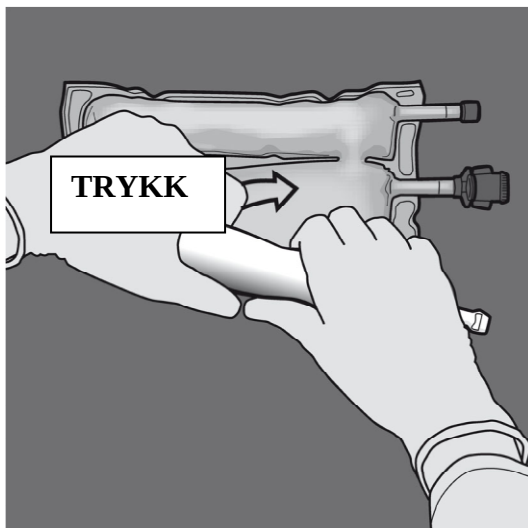
Trinn 1: For å kun bryte forseglingen mellom aminosyre- og glukosekammeret skal posen rulles fra D-hengerhjørnet på forseglingen mellom disse to kamrene. Anvend trykk for å åpne forseglingen som skiller glukose- og aminosyrekamrene.



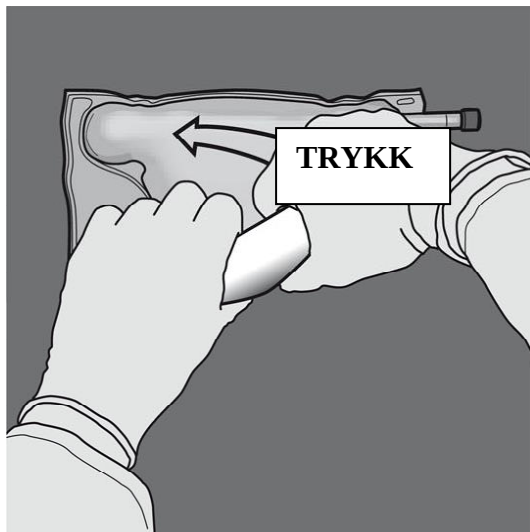
Trinn 2: Plasser posen slik at kammeret med lipidemulsjonen er nærmest operatøren, og rull posen mens du beskytter lipidemulsjonskammeret i håndflatene.



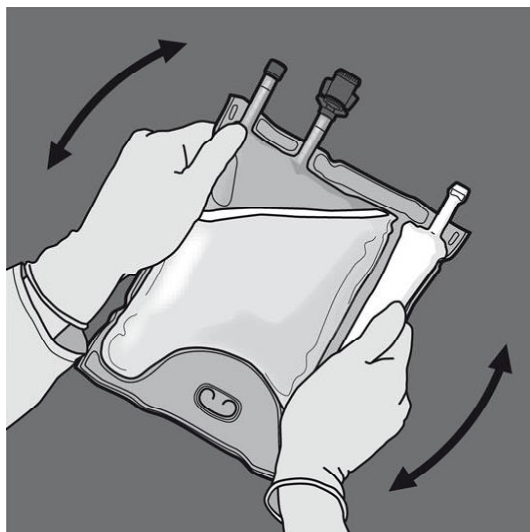
Trinn 3: Med én hånd anvendes trykk ved å rulle posen mot slangene.



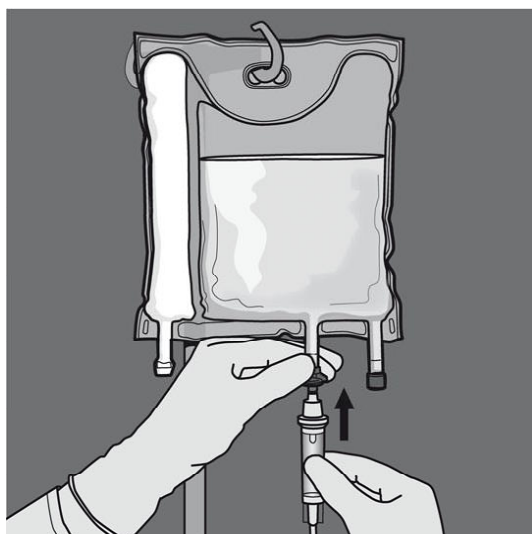
Trinn 4: Bytt deretter retning ved å rulle posen mot D-hengeren, og trykk med den andre hånden.
Fortsett til forseglingen som skiller aminosyre- og glukoseoppløsningen, er åpnet fullstendig.



Trinn 5: Vend posen minst tre ganger for å blande innholdet grundig.
Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar, fargeløs eller svakt gul.



Trinn 6: Fjern beskyttelseshetten fra administrasjonsporten og sett inn administrasjonssettet for intravenøs bruk.



Tilsetninger

Ved bruk hos nyfødte og barn under 2 år skal emulsjonen beskyttes mot lys inntil administrasjonen er fullført. Dersom Numeta G16E eksponeres for lys fra omgivelsene, særlig etter tilsetning av sporstoffer og/eller vitaminer, dannes det peroksider og andre nedbrytningsprodukter, som kan reduseres ved å beskytte mot lys (se pkt. 4.2, 4.4 og 6.3).

Kompatible tilsetninger kan tilsettes den rekonstituerte blandingen gjennom injeksjonsporten (etter at de ikke-permanente forseglingene er brutt, og etter at innholdet av de to eller tre kamrene er blandet).

Vitaminer kan også tilføres glukosekammeret før blandingen blir rekonstituert (før åpning av de ikke-permanente forseglingene og før blanding av oppløsningene og emulsjonen).

Tabellene 1-6 nedenfor viser mulige tilsetninger av kommersielt tilgjengelige oppløsninger med sporstoffer (identifisert som TE1, TE2 og TE4), vitaminer (identifisert som lyofilisat V1 og emulsjon V2) og elektrolytter i definerte mengder.

1. Kompatibilitet med TE4, V1 og V2

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

Per 500 ml (3-i-1-blanding med lipider)						
Tilsetning	Blanding uten fortynning			Blanding med fortynning		
	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	12,0	25,6	37,6	12,0	25,6	37,6
Kalium (mmol)	11,4	26,2	37,6	11,4	26,2	37,6
Magnesium (mmol)	1,6	3,6	5,2	1,6	3,6	5,2
Kalsium (mmol)	3,1	16,4	19,5	3,1	8,2	11,3
Fosfat* (mmol)	4,4	6,9	11,3	4,4	6,9	11,3
Sporstoffer & vitaminer	-	10 ml TE4 + 1 hettegl. V1 +	10 ml TE4 + 1 hettegl. V1 +	-	5 ml TE4 + ½ hettegl. V1 +	5 ml TE4 + ½ hettegl. V1 +

		30 ml V2	30 ml V2		5 ml V2	5 ml V2
Vann til injeksjon	-	-	-	-	350 ml	350 ml

* Organisk fosfat

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

Per 376 ml (2-i-1-blanding uten lipider)						
	Blanding uten fortynning			Blanding med fortynning		
Tilsetning	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	11,6	26,0	37,6	11,6	0,0	11,6
Kalium (mmol)	11,4	26,2	37,6	11,4	0,0	11,4
Magnesium (mmol)	1,6	3,6	5,2	1,6	0,0	1,6
Kalsium (mmol)	3,1	8,2	11,3	3,1	0,0	3,1
Fosfat* (mmol)	3,2	8,1	11,3	3,2	0,0	3,2
Sporstoffer & vitaminer	-	5 ml TE4 + ½ hettegl. V1	5 ml TE4 + ½ hettegl. V1	-	5 ml TE4 + ½ hettegl. V1	5 ml TE4 + ½ hettegl. V1
Vann til injeksjon	-	-	-	-	450 ml	450 ml

* Organisk fosfat

2. Kompatibilitet med TE1, V1 og V2

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

Per 500 ml (3-i-1-blanding med lipider)						
	Blanding uten fortynning			Blanding med fortynning		
Tilsetning	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	12,0	4,0	16,0	12,0	0,0	12,0
Kalium (mmol)	11,4	6,2	17,6	11,4	0,0	11,4
Magnesium (mmol)	1,6	0	1,6	1,6	0,0	1,6
Kalsium (mmol)	3,1	2,1	5,2	3,1	0,0	3,1
Fosfat* (mmol)	4,4	2,0	6,4	4,4	0,0	4,4
Sporstoffer & vitaminer	-	5 ml TE1 + ½ hettegl. V1 + 5 ml V2	5 ml TE1 + ½ hettegl. V1 + 5 ml V2	-	5 ml TE1 + ½ hettegl. V1 + 5 ml V2	5 ml TE1 + ½ hettegl. V1 + 5 ml V2
Vann til injeksjon	-	-	-	-	350 ml	350 ml

* Organisk fosfat

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

Per 376 ml (2-i-1-blanding uten lipider)						
	Blanding uten fortynning			Blanding med fortynning		
Tilsetning	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	11,6	26,0	37,6	11,6	0,0	11,6
Kalium (mmol)	11,4	26,2	37,6	11,4	0,0	11,4
Magnesium (mmol)	1,6	3,6	5,2	1,6	0,0	1,6
Kalsium (mmol)	3,1	8,2	11,3	3,1	0,0	3,1
Fosfat* (mmol)	3,2	8,1	11,3	3,2	0,0	3,2
Sporstoffer & vitaminer	-	5 ml TE1 + ½ hettegl. V1	5 ml TE1 + ½ hettegl. V1	-	5 ml TE1 + ½ hettegl. V1	5 ml TE1 + ½ hettegl. V1

			V1			V1
Vann til injeksjon	-	-	-	-	450 ml	450 ml

* Organisk fosfat

3. Kompatibilitet med TE2, V1 og V2

Tabell 5: Kompatibilitet av 3-i-1 (tre oppløsninger blandet) med og uten fortynning med vann

Per 500 ml (3-i-1-blanding med lipider)						
Tilsetning	Blanding uten fortynning			Blanding med fortynning		
	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	12,0	4,0	16,0	12,0	0,0	12,0
Kalium (mmol)	11,4	6,2	17,6	11,4	0,0	11,4
Magnesium (mmol)	1,6	0	1,6	1,6	0,0	1,6
Kalsium (mmol)	3,1	2,1	5,2	3,1	0,0	3,1
Fosfat* (mmol)	4,4	2,0	6,4	4,4	0,0	4,4
Sporstoffer & vitaminer	-	5 ml TE2 + ½ hettegl. V1 + 5 ml V2	5 ml TE2 + ½ hettegl. V1 + 5 ml V2	-	5 ml TE2 + ½ hettegl. V1 + 5 ml V2	5 ml TE2 + ½ hettegl. V1 + 5 ml V2
Vann til injeksjon	-	-	-	-	350 ml	350 ml

* Organisk fosfat

Tabell 6: Kompatibilitet av 2-i-1 (to oppløsninger blandet) med og uten fortynning med vann

Per 376 ml (2-i-1-blanding uten lipider)						
Tilsetning	Blanding uten fortynning			Blanding med fortynning		
	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)	Inkludert nivå	Ytterligere tilsetning testet (opp til)	Totalt nivå testet (opp til)
Natrium (mmol)	11,6	26,0	37,6	11,6	0,0	11,6
Kalium (mmol)	11,4	26,2	37,6	11,4	0,0	11,4
Magnesium (mmol)	1,6	3,6	5,2	1,6	0,0	1,6
Kalsium (mmol)	3,1	8,2	11,3	3,1	0,0	3,1
Fosfat* (mmol)	3,2	8,1	11,3	3,2	0,0	3,2
Sporstoffer & vitaminer	-	5 ml TE2 + ½ hettegl. V1	5 ml TE2 + ½ hettegl. V1	-	5 ml TE2 + ½ hettegl. V1	5 ml TE2 + ½ hettegl. V1
Vann til injeksjon	-	-	-	-	450 ml	450 ml

* Organisk fosfat

Sammensetningen av vitaminer og sporstoffer er illustrert i tabellene 7 og 8.

Tabell 7: Sammensetning av sporstoffoppløsningene brukt:

Sammensetning per 10 ml	TE1	TE2	TE4
Jern	-	8,9 mikromol eller 0,5 mg	-
Sink	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
Kopper	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	0,4 mikromol	0,079 mikromol

	eller 0,01 mg	eller 0,05 mg	eller 0,01mg
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
Kobolt	-	2,5 mikromol eller 0,15 mg	-
Krom	-	0,4 mikromol eller 0,02 mg	-

Tabell 8: Sammensetning av vitaminoppløsningene brukt:

Sammensetning per hetteglass	V1	V2
Vitamin B ₁	2,5 mg	-
Vitamin B ₂	3,6 mg	-
Nikotinamid	40 mg	-
Vitamin B ₆	4,0 mg	-
Pantotensyre	15,0 mg	-
Biotin	60 mikrog	-
Folsyre	400 mikrog	-
Vitamin B ₁₂	5,0 mikrog	-
Vitamin C	100 mg	-
Vitamin A	-	2300 IE
Vitamin D	-	400 IE
Vitamin E	-	7 IE
Vitamin K	-	200 mikrog

Slik utføres tilsetningen:

- Utføres under aseptiske forhold.
- Klargjør injeksjonsporten på posen.
- Punkter injeksjonsporten, og injiser tilsetningene ved bruk av en injeksjonsnål eller en rekonstitueringsenhet.
- Bland innholdet i posen og tilsetningene.

Klargjøring av infusjonen:

- Forholdene må være aseptiske.
- Heng opp posen.
- Fjern plastbeskyttelsen fra administrasjonsporten.
- Sett spiken på infusjonssettet bestemt inn i administrasjonsporten.

Administrasjon av infusjonen:

- Administreres kun etter at de ikke-permanente forseglingene mellom de to eller tre kamrene er åpnet og innholdet i de to eller tre kamrene er blandet.
- Kontroller at den endelige aktiverte trekammerposen med infusjonsemulsjonen ikke viser noe tegn til faseseparasjon, eller at den endelige aktiverte tokammerposen med infusjonsoppløsningen ikke inneholder partikler.
- Det anbefales at innholdet brukes umiddelbart etter at de ikke-permanente forseglingene mellom kamrene er blitt åpnet, og at ferdig rekonstituert Numeta G16E ikke oppbevares for en senere infusjon.

- Ikke koble til delvis brukte poser.
- Ikke koble poser i serie. Dette for å unngå luftemboli på grunn av luft som finnes i den første posen.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-7178

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.04.2011
Dato for siste fornyelse: 15.12.2020

10. OPPDATERINGSDATO

27.09.2023