

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NuTRIflex® Lipid peri Emulsion zur Infusion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Die gebrauchsfertige Emulsion zur intravenösen Infusion enthält nach Mischen der Kammerinhalte:

Siehe nebenstehende Tabellen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Infusion

Aminosäuren- und Glucoselösungen: klare, farblose bis schwach gelbliche Lösungen
Fettemulsion: milchig-weiße Öl-in-Wasser-Emulsion

Siehe Tabelle auf Seite 2

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zufuhr von Energie, essentiellen Fettsäuren, Aminosäuren, Elektrolyten und Flüssigkeit für die parenterale Ernährung von Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Katabolismus, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist.

NuTRIflex Lipid peri wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von mehr als 2 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell an die Bedürfnisse der Patienten angepasst werden.

Es wird empfohlen, NuTRIflex Lipid peri kontinuierlich zu verabreichen. Eine stufenweise Steigerung der Infusionsrate in den ersten 30 Minuten auf die gewünschte Infusionsrate beugt möglichen Komplikationen vor.

Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene

Die maximale Tagesdosis beträgt 40 ml/kg Körpergewicht und entspricht:

1,28 g Aminosäuren /kg Körpergewicht und Tag

2,56 g Glucose /kg Körpergewicht und Tag

1,6 g Fett /kg Körpergewicht und Tag.

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 2,5 ml/kg Körpergewicht und Stunde und entspricht:

0,08 g Aminosäuren /kg Körpergewicht und Stunde

0,16 g Glucose /kg Körpergewicht und Stunde

0,1 g Fett /kg Körpergewicht und Stunde.

Für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht entspricht dies einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 175 ml pro Stunde. Dabei werden pro Stunde 5,6 g Aminosäuren, 11,2 g Glucose und 7 g Fett verabreicht.

aus der linken oberen Kammer (Glucoselösung)	in 1000 ml	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Glucose-Monohydrat	70,4 g	88,0 g	132,0 g	176,0 g
entsprechend Glucose	64,0 g	80,0 g	120,0 g	160,0 g
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	0,936 g	1,170 g	1,755 g	2,340 g
Zinkacetat-Dihydrat	5,28 mg	6,600 mg	9,900 mg	13,20 mg

aus der rechten oberen Kammer (Fettemulsion)	in 1000 ml	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Raffiniertes Sojaöl	20,0 g	25,0 g	37,5 g	50,0 g
Mittelkettige Triglyceride	20,0 g	25,0 g	37,5 g	50,0 g

aus der unteren Kammer (Aminosäurenlösung)	in 1000 ml	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Isoleucin	1,87 g	2,34 g	3,51 g	4,68 g
Leucin	2,50 g	3,13 g	4,70 g	6,26 g
Lysinhydrochlorid entsprechend Lysin	2,27 g 1,81 g	2,84 g 2,26 g	4,26 g 3,39 g	5,68 g 4,52 g
Methionin	1,57 g	1,96 g	2,94 g	3,92 g
Phenylalanin	2,81 g	3,51 g	5,27 g	7,02 g
Threonin	1,46 g	1,82 g	2,73 g	3,64 g
Tryptophan	0,46 g	0,57 g	0,86 g	1,14 g
Valin	2,08 g	2,60 g	3,90 g	5,20 g
Arginin	2,16 g	2,70 g	4,05 g	5,40 g
Histidinhydrochlorid-Monohydrat entsprechend Histidin	1,35 g 1,00 g	1,69 g 1,25 g	2,54 g 1,88 g	3,38 g 2,50 g
Alanin	3,88 g	4,85 g	7,28 g	9,70 g
Asparaginsäure	1,20 g	1,50 g	2,25 g	3,00 g
Glutaminsäure	2,80 g	3,50 g	5,25 g	7,00 g
Glycin	1,32 g	1,65 g	2,48 g	3,30 g
Prolin	2,72 g	3,40 g	5,10 g	6,80 g
Serin	2,40 g	3,00 g	4,50 g	6,00 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
Natriumacetat-Trihydrat	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
Magnesiumacetat-Tetrahydrat	0,515 g	0,644 g	0,966 g	1,288 g
Calciumchlorid-Dihydrat	0,353 g	0,441 g	0,662 g	0,882 g

Elektrolyte [mmol]	in 1000 ml	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
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
Phosphat	6,0	7,5	11,25	15,0

	in 1000 ml	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Aminosäuregehalt [g]	32	40	60	80
Stickstoffgehalt [g]	4,6	5,7	8,6	11,4
Kohlenhydratgehalt [g]	64	80	120	160
Fettgehalt [g]	40	50	75	100

	in 1000 ml	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Energie in Form von Fett [kJ (kcal)]	1590 (380)	1990 (475)	2985 (715)	3980 (950)
Energie in Form von Kohlenhydraten [kJ (kcal)]	1075 (255)	1340 (320)	2010 (480)	2680 (640)
Energie in Form von Aminosäuren [kJ (kcal)]	535 (130)	670 (160)	1005 (240)	1340 (320)
Nicht-Protein-Energie [kJ (kcal)]	2665 (635)	3330 (795)	4995 (1195)	6660 (1590)
Gesamtenergie [kJ (kcal)]	3200 (765)	4000 (955)	6000 (1435)	8000 (1910)
Osmolalität [mOsm/kg]	950	950	950	950
Theoretische Osmolarität [mOsm/l]	840	840	840	840
pH	5,0–6,0	5,0–6,0	5,0–6,0	5,0–6,0

Kinder und Jugendliche

Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder < 2 Jahren

Nutriflex Lipid peri ist bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder im Alter von 2 bis 13 Jahren

Die Angaben zur empfohlenen Dosierung sind Orientierungsdaten auf der Grundlage des durchschnittlichen Bedarfs. Die Dosierung ist individuell in Abhängigkeit von Alter, Entwicklungsstand und Krankheitsbild festzulegen. Bei der Berechnung der erforderlichen Dosierung muss der Hydratisierungszustand des Kindes berücksichtigt werden.

Bei Kindern kann es notwendig sein, die Ernährungstherapie mit der Hälfte der angestrebten Dosierung zu beginnen. Die Dosierung sollte schrittweise in Abhängigkeit von der individuellen Stoffwechsellage bis auf die maximale Dosierung gesteigert werden.

Tagesdosis für Kinder im Alter von 2–4 Jahren: 45 ml/kg Körpergewicht, entsprechend: 1,44 g Aminosäuren /kg Körpergewicht und Tag
2,88 g Glucose /kg Körpergewicht und Tag
1,8 g Fett /kg Körpergewicht und Tag.

Tagesdosis für Kinder im Alter von 5–13 Jahren: 30 ml/kg Körpergewicht, entsprechend: 0,96 g Aminosäuren /kg Körpergewicht und Tag
1,92 g Glucose /kg Körpergewicht und Tag
1,2 g Fett /kg Körpergewicht und Tag.

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 2,5 ml/kg Körpergewicht und Stunde, entsprechend: 0,08 g Aminosäuren /kg Körpergewicht und Stunde
0,16 g Glucose /kg Körpergewicht und Stunde
0,1 g Fett /kg Körpergewicht und Stunde.

Infolge des unterschiedlichen individuellen Bedarfs von Kindern und Jugendlichen reicht die Gabe von Nutriflex Lipid peri bei manchen Patienten nicht aus, um den gesamten Energie- und Flüssigkeitsbedarf zu decken. In solchen Fällen müssen zusätzlich

in geeigneter Form Kohlenhydrate und/oder Fette und/oder Flüssigkeit zugeführt werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz sollten die Dosen individuell angepasst werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer im Rahmen der genannten Indikationen sollte 7 Tage nicht überschreiten. Während der Anwendung von Nutriflex Lipid peri ist es notwendig, eine entsprechende Menge von Spurenelementen und Vitaminen zu verabreichen.

Infusionsdauer eines einzelnen Beutels

Im Rahmen einer parenteralen Ernährung liegt die empfohlene Infusionsdauer eines Beutels bei höchstens 24 Stunden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung. Zur Infusion in eine periphere oder zentrale Vene.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Ei-, Erdnuss- oder Sojaprotein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angeborene Störungen des Aminosäurestoffwechsels
- Schwere Hypertriglyceridämie (≥ 1000 mg/dl oder 11,4 mmol/l)
- Schwere Koagulopathie
- Hyperglykämie, die auf Insulindosen bis zu 6 Einheiten Insulin/Stunde nicht anspricht
- Acidose
- Intrahepatische Cholestase
- Schwere Leberinsuffizienz
- Schwere Niereninsuffizienz ohne Nierenersatztherapie
- Sich verschlechternde hämorrhagische Diathesen
- Akute thromboembolische Ereignisse, Fettembolie

Aufgrund seiner Zusammensetzung darf Nutriflex Lipid peri nicht bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren angewendet werden.

Allgemeine Gegenanzeigen einer parenteralen Ernährung sind:

- Instabile Kreislaufverhältnisse mit vitaler Bedrohung (Kollaps- und Schockzustände)
- Akutphasen von Herzinfarkt oder Schlaganfall

- Instabile Stoffwechsellage (z. B. schweres Postaggressionssyndrom, Koma ungeklärter Ursache)
- Unzureichende zelluläre Sauerstoffversorgung
- Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts
- Akutes Lungenödem
- Dekompensierte Herzinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist bei erhöhter Serumosmolarität geboten.

Vor Beginn der Infusion sind Störungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalts zu korrigieren.

Eine zu schnelle Infusion kann zu einer Flüssigkeitsüberladung mit pathologischen Serumelektrolytkonzentrationen, Hyperhydratation und Lungenödem führen.

Jedes Anzeichen oder Symptom einer anaphylaktischen Reaktion (wie Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag oder Dyspnoe) sollte zu einer sofortigen Unterbrechung der Infusion führen.

Bei der Infusion von Nutriflex Lipid peri ist die Serumtriglyceridkonzentration zu überwachen.

Abhängig von der Stoffwechsellage des Patienten kann gelegentlich eine Hypertriglyceridämie auftreten. Wenn die Konzentration der Plasmatriglyceride während der Verabreichung von Fett auf mehr als 4,6 mmol/l (400 mg/dl) ansteigt, wird eine Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit empfohlen. Steigt die Plasmatriglyceridkonzentration auf mehr als 11,4 mmol/l (1000 mg/dl) an, muss die Infusion unterbrochen werden, da diese Spiegel mit einer akuten Pankreatitis assoziiert werden.

Patienten mit Fettstoffwechselstörungen

Bei Patienten mit Störungen des Fettstoffwechsels, wie z. B. Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Pankreatitis, eingeschränkter Leberfunktion, Hypothyreose (mit Hypertriglyceridämie), Sepsis und metabolischem Syndrom, sollte bei erhöhten Triglyceridwerten im Serum die Verabreichung von Nutriflex Lipid peri mit Vorsicht erfolgen. Wird Nutriflex Lipid peri Patienten mit diesen Erkrankungen verabreicht, ist eine häufigere Kontrolle der Triglyceridwerte im Serum notwendig, um die Elimination von Triglyceriden und stabile Triglyceridspiegel unterhalb von 11,4 mmol/l (1000 mg/dl) sicherzustellen. Bei kombinierten Hyperlipidämien und beim metabolischen Syndrom reagieren Triglyceridspiegel auf Glucose, Fette und Überernährung. Die Dosis ist entsprechend anzupassen. Andere Fett- und Glucoselieferanten sowie Arzneimittel, die deren Stoffwechsel beeinflussen, müssen bestimmt und überwacht werden.

Das Vorliegen einer Hypertriglyceridämie 12 Stunden nach Verabreichung von Fett deutet ebenfalls auf eine Störung des Fettstoffwechsels hin.

Wie bei allen kohlenhydrathaltigen Lösungen kann die Verabreichung von Nutriflex Lipid peri zu Hyperglykämie führen. Kontrollen des Blutzuckerspiegels sind daher erforderlich.

Bei einem Blutzuckeranstieg ist die Infusionsgeschwindigkeit zu vermindern oder Insulin zu verabreichen. Erhält der Patient gleichzeitig andere intravenöse Glucoselösungen, muss die Menge der zusätzlich verabreichten Glucose berücksichtigt werden.

Eine Unterbrechung der Anwendung ist ebenfalls angezeigt, wenn der Blutzuckerspiegel während der Verabreichung auf über 14 mmol/l (250 mg/dl) steigt.

Das sogenannte Refeeding-Syndrom oder die Repletion von mangel- oder unterernährten Patienten kann eine Hypokaliämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie bewirken. Daher ist bei Abweichungen der Elektrolytkonzentrationen von den Normwerten eine entsprechende Substitution erforderlich.

Kontrollen der Serumelektrolytwerte, des Wasserhaushalts, des Säure-Basen-Gleichgewichts und des Blutbilds, des Gerinnungsstatus und der Leber- und Nierenfunktion sind notwendig.

Die Substitution von Elektrolyten, Vitaminen und Spurenelementen ist gegebenenfalls erforderlich. Da Nutriflex Lipid peri Zink, Magnesium, Calcium und Phosphat enthält, ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Lösungen, die diese Substanzen ebenfalls enthalten, Vorsicht geboten.

Nutriflex Lipid peri ist ein komplex zusammengesetztes Präparat. Von der Zugabe anderer Lösungen wird daher dringend abgeraten (sofern deren Kompatibilität nicht nachgewiesen ist, siehe Abschnitt 6.2).

Zusätze können die Gesamtmolarität der Emulsion erhöhen, was bei der peripheren Verabreichung zu berücksichtigen ist und eine Überwachung der Injektionsstelle erfordert.

Nutriflex Lipid peri darf wegen der Gefahr einer Pseudoagglutination nicht zusammen mit Blut über dasselbe Infusionssystem verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Wie bei allen intravenösen Lösungen, insbesondere solchen für die parenterale Ernährung, sind bei der Infusion von Nutriflex Lipid peri streng aseptische Vorsichtsmaßnahmen notwendig.

Die Infusion in periphere Venen kann zu einer Thrombophlebitis führen. Die Infusionsstelle ist daher täglich auf Anzeichen einer Thrombophlebitis zu überwachen.

Ältere Patienten

Die Dosierungen sind grundsätzlich dieselben wie bei Erwachsenen, jedoch ist bei Patienten mit anderen Erkrankungen wie Herz- oder Niereninsuffizienz, die häufig im Alter auftreten, Vorsicht geboten.

Patienten mit Diabetes mellitus, eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion

Wie alle großvolumigen Infusionslösungen sollte Nutriflex Lipid peri bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Verwendung bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Niereninsuffizienz vor.

Auswirkungen auf Labortests

Der Fettgehalt kann bestimmte Laborwertmessungen beeinflussen (z. B. Bilirubin, Laktatdehydrogenase, Sauerstoffsättigung), wenn Blutproben entnommen werden, bevor das Fett ausreichend aus der Blutbahn eliminiert ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einige Arzneimittel wie z. B. Insulin können das körpereigene Lipasesystem beeinflussen. Diese Wechselwirkung scheint jedoch nur von untergeordneter klinischer Bedeutung zu sein.

Heparin verursacht in therapeutischen Dosen eine vorübergehende Freisetzung von Lipoproteinlipase in den Blutkreislauf. Dies kann anfänglich zu einer erhöhten Plasmalipolyse führen, gefolgt von einer vorübergehenden Senkung der Triglyceridclearance.

Sojaöl enthält von Natur aus Vitamin K₁. Dies kann die therapeutische Wirkung von Coumarin-Derivaten beeinträchtigen. Daher sind Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig zu überwachen.

Lösungen wie Nutriflex Lipid peri, die Kalium enthalten, sollten mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, welche die Kaliumkonzentration erhöhen, wie z. B. kaliumsparende Diuretika (Triamteren, Amilorid, Spironolacton), ACE-Hemmer (Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (z. B. Losartan, Valsartan), Ciclosporin und Tacrolimus.

Die Gabe von Corticosteroiden und ACTH ist mit Flüssigkeits- und Natriumretention verbunden.

Nutriflex Lipid peri darf wegen der Gefahr einer Pseudoagglutination nicht zusammen mit Blut über dasselbe Infusionssystem verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nutriflex Lipid peri bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft kann eine parenterale Ernährung notwendig werden. Nutriflex Lipid peri sollte bei schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Bestandteile/Metabolite von Nutriflex Lipid peri werden in die Muttermilch ausgeschieden, doch sind bei therapeutischer Dosierung keine Auswirkungen auf das (den) gestillte(n) Neugeborene/Säugling zu erwarten. Dennoch wird nicht empfohlen, dass Mütter ihr Kind stillen, wenn sie eine parenterale Ernährung erhalten.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen der Anwendung von Nutriflex Lipid peri vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nutriflex Lipid peri hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Auch bei sachgemäßer Anwendung, Einhaltung der Dosierung und Beachtung der Sicherheitsauflagen und -vorschriften können Nebenwirkungen auftreten. Die folgende Liste enthält eine Reihe systemischer Reaktionen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Nutriflex Lipid peri stehen können.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)
Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten: (< 1/10.000)
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Hyperkoagulation
Nicht bekannt: Leukopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktionen, Hautausschlag, Kehlkopfödem, Mund- und Gesichtsoedem)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hyperlipidämie, Hyperglykämie, metabolische Acidose
Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist dosisabhängig und kann bei absoluter oder relativer Fettüberdosierung erhöht sein.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Verschläfenheit

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypertonie oder Hypotonie, Flush

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe, Zyanose

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Cholestase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Erythem, Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Rücken-, Knochen- und Brustkorbschmerzen, Schmerzen im Lendenbereich

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Nach einigen Tagen können Venenreizungen auftreten oder es kann zu einer Phlebitis oder Thrombophlebitis kommen.

Selten: Erhöhte Körpertemperatur, Kältegefühl, Schüttelfrost

Sehr selten: Fettüberladungssyndrom (Details siehe weiter unten)

Wenn Zeichen einer Reizung der Venenwand, einer Phlebitis oder einer Thrombophlebitis auftreten, sollte ein Wechsel der Infusionsstelle erwogen werden.

Wenn Nebenwirkungen auftreten, muss die Infusion beendet werden.

Wenn der Triglyceridspiegel während der Infusion auf mehr als 11,4 mmol/l (1000 mg/dl) ansteigt, muss die Infusion beendet werden. Bei Spiegeln oberhalb von 4,6 mmol/l (400 mg/dl) kann die Infusion mit verringerter Dosierung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei erneutem Infusionsbeginn sollte der Patient besonders zu Beginn sorgfältig überwacht und die Serumtriglyceridkonzentration in kurzen Abständen bestimmt werden.

Informationen über bestimmte Nebenwirkungen

Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit sind häufig Symptome von Erkrankungen, bei denen eine parenterale Ernährung indiziert ist, und können gleichzeitig mit der parenteralen Ernährung in Verbindung stehen.

Fettüberladungssyndrom

Bei Überdosierung kann die eingeschränkte Fähigkeit, Triglyceride auszuschleiden, zum Auftreten eines Fettüberladungssyndroms führen. Mögliche Anzeichen einer Stoffwechselüberlastung müssen beachtet werden. Die Störung kann genetisch bedingt sein (individuell unterschiedlicher Metabolismus) oder als Folge einer Beeinträchtigung des Fettstoffwechsels durch andere gleichzeitige oder vorausgegangene Erkrankungen auftreten. Ein solches Syndrom kann, selbst bei Einhaltung der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit, bei schwerer Hypertriglyceridämie auftreten oder durch eine plötzliche Veränderung des klinischen Zustandes des Patienten, wie z. B. bei Niereninsuffizienz oder Infektion, ausgelöst werden. Ein Fettüberladungssyndrom ist durch folgende Symptome charakterisiert: Hyperlipidämie, Fieber, Fettinfiltration, Hepatomegalie mit oder ohne Ikterus, Splenomegalie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Gerinnungsstörungen, Hämolyse und Retikulozytose, anomale Leberfunktionswerte und Koma. Die Symptome sind in der Regel nach Beendigung der Infusion der Fett-emulsion reversibel.

Bei Anzeichen eines Fettüberladungssyndroms ist die Infusion mit Nutriflex Lipid peri sofort zu beenden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**Symptome einer Flüssigkeits- und Elektrolytüberdosierung**

Hyperhydratation, gestörter Elektrolythaushalt und Lungenödem

Symptome einer Aminosäurenüberdosierung

Renale Aminosäureausscheidung mit nachfolgenden Störungen des Aminosäurehaushalts, Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost

Symptome einer Glucoseüberdosierung

Hyperglykämie, Glucosurie, Dehydratation, Hyperosmolarität, hyperglykämisches-hyperosmolares Koma

Symptome einer Fettüberdosierung

Siehe Abschnitt 4.8.

Behandlung

Bei Überdosierung muss die Infusion sofort beendet werden. Weitere therapeutische Maßnahmen richten sich nach den jeweiligen Symptomen und deren Schweregrad. Bei Wiederaufnahme der Infusion nach Abklingen der Symptome sollte die Infusionsgeschwindigkeit unter häufiger Überwachung langsam erhöht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lösungen zur parenteralen Ernährung, Kombinationen, ATC-Code: B05BA10

Wirkmechanismus

Eine parenterale Ernährung hat die Aufgabe, alle notwendigen Nährstoffe und Energie für das Wachstum und/oder die Regeneration von Geweben sowie für den Erhalt aller Körperfunktionen zuzuführen.

Aminosäuren sind von besonderer Bedeutung, da einige Aminosäuren essentielle Bausteine für die Proteinsynthese sind. Die gleichzeitige Zufuhr von Energieträgern (Kohlenhydrate/Fette) ist erforderlich, damit Aminosäuren vorrangig für die Geweberegeneration und anabole Prozesse zur Verfügung stehen und nicht als Energielieferanten verwendet werden.

Glucose wird im gesamten Organismus metabolisiert. Einige Gewebe und Organe wie ZNS, Knochenmark, Erythrozyten und Tubulusepithel decken ihren Energiebedarf ausschließlich mit Glucose. Außerdem dient Glucose als Baustein für verschiedene Zellsubstanzen.

Fette sind aufgrund ihrer hohen Energiedichte ein effektiver Energielieferant. Langkettige Triglyceride versorgen den Organismus mit essentiellen Fettsäuren für die Synthese von Zellbestandteilen. Für diese Zwecke enthält die Fettemulsion mittelkettige und langkettige Triglyceride (aus Sojaöl).

Mittelkettige Triglyceride werden im Vergleich zu langkettigen Triglyceriden schneller hydrolysiert, aus dem Kreislauf eliminiert und vollständig oxidiert. Sie sind ein bevorzugtes Energiesubstrat, besonders dann, wenn Störungen im Abbau und/oder der Verwertung von langkettigen Triglyceriden vorliegen, z. B. bei einem Mangel an Lipoproteinlipasen und/oder einem Mangel an Lipoproteinlipase-Kofaktoren.

Aus der langkettigen Triglyceridfraktion stammende ungesättigte Fettsäuren dienen hauptsächlich der Prophylaxe und Behandlung eines Mangels an essentiellen Fettsäuren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Nutriflex Lipid peri wird intravenös infundiert. Somit sind alle Substrate für den Metabolismus sofort verfügbar.

Verteilung

Die Dosis, Infusionsgeschwindigkeit, Stoffwechsellage sowie individuelle Faktoren des Patienten (letzte Nahrungsaufnahme) bestimmen die maximal erreichten Triglyceridspiegel entscheidend. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung und Einhaltung der Dosierungsrichtlinien überschreiten die Triglyceridspiegel im Allgemeinen 4,6 mmol/l (400 mg/dl) nicht.

Mittelkettige Fettsäuren weisen eine geringe Affinität gegenüber Albumin auf. In Untersuchungen an Tieren wurde gezeigt, dass bei der Gabe von Emulsionen mit ausschließlich mittelkettigen Triglyceriden diese bei einer Überdosierung die Blut-Hirnschranke überwinden können. Bei einer Emulsion mit einer Mischung aus mittelkettigen Triglyceriden und langkettigen Triglyceriden wurden keine Nebenwirkungen beobachtet, da langkettige Triglyceride eine hemmende Wirkung auf die Hydrolyse von mittelkettigen Triglyceriden haben. Toxische Wirkungen auf das Gehirn nach der Anwendung von Nutriflex Lipid peri können daher ausgeschlossen werden.

Aminosäuren werden in eine Vielzahl von Proteinen in verschiedenen Körperorganen eingebaut. Darüber hinaus liegt jede Aminosäure als freie Aminosäure im Blut und in den Zellen vor.

Glucose wird aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit mit dem Blut im ganzen Körper verteilt. Die Glucoselösung gelangt zunächst in den intravaskulären Raum und wird dann in den Intrazellularraum aufgenommen.

Es liegen keine Daten zum Transport der Bestandteile durch die Placentaschranke vor.

Biotransformation

Aminosäuren, die nicht zur Proteinsynthese verwendet werden, werden wie folgt metabolisiert: Die Aminogruppe wird durch Transaminierung vom Kohlenstoffgerüst abgetrennt. Die Kohlenstoffkette wird entweder direkt zu CO₂ oxidiert oder in der Leber als Substrat für die Gluconeogenese verwendet. Die Aminogruppen werden darüber hinaus in der Leber zur Harnstoffsynthese verwendet.

Glucose wird auf den bekannten Stoffwechselwegen zu CO₂ und H₂O metabolisiert.

Ein Teil der Glucose wird zur Lipidsynthese herangezogen.

Triglyceride werden nach der Infusion zu Glycerol und Fettsäuren hydrolysiert. Beide werden in physiologischen Prozessen zur Energiegewinnung, zur Synthese von biologisch aktiven Molekülen sowie zur Glucosynthese und zur erneuten Lipidsynthese verwendet.

Elimination

Nur geringe Mengen von Aminosäuren werden unverändert in den Urin ausgeschieden.

Überschüssige Glucose wird nur dann in den Urin ausgeschieden, wenn die Nierenschwelle für Glucose erreicht ist.

Sowohl die Triglyceride aus Sojaöl als auch die mittelkettigen Triglyceride werden vollständig zu CO₂ und H₂O metabolisiert. Durch die Abschilferung von Zellen der Haut und anderer Epithelmembranen gehen nur geringe Lipidmengen verloren. Eine renale Ausscheidung existiert praktisch nicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisher wurden keine präklinischen Studien mit NuTRiflex Lipid peri durchgeführt.

Bei Nährstoffmischungen, die zur Substitutionstherapie in der empfohlenen Dosierung verabreicht werden, sind keine toxischen Wirkungen zu erwarten.

Reproduktionstoxizität

In verschiedenen Pflanzenölen, besonders in Sojaöl, können Phytoöstrogene wie β -Sitosterin enthalten sein. Bei subkutaner und intravaginaler Verabreichung von β -Sitosterin wurde bei Ratten und Kaninchen eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet. Die bei Tieren beobachteten Wirkungen sind jedoch nach dem derzeitigen Wissensstand allem Anschein nach klinisch nicht relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (zur pH-Einstellung)
Glycerol
Eilecithin
Natriumoleat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

NuTRiflex Lipid peri darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, für die die Kompatibilität nicht dokumentiert wurde. Siehe Abschnitt 6.6. NuTRiflex Lipid peri sollte nicht zusammen mit Blut verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.4.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet
2 Jahre

Nach Entfernen der Schutzhülle und Mischen des Beutelinhalts

Die chemische und physikalisch-chemische Stabilität der gebrauchsfertigen Mischung aus Aminosäuren, Glucose und Fett wurde über 7 Tage bei 2–8 °C sowie 2 zusätzliche Tage bei 25 °C nachgewiesen.

Nach Beimischung kompatibler Zusätze

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach Beimischung der Zusätze sofort verwendet werden. Wird es nach Beimischung der Zusätze nicht sofort verwendet, liegen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

Nach Anbruch (Durchstechen des Infusionsports)

Nach Anbruch des Behältnisses muss die Emulsion sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren. Die Beutel werfen, falls sie versehentlich eingefroren wurden.
Die Beutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

NuTRiflex Lipid peri wird in flexiblen Mehrkammerbeuteln aus Polyamid/Polypropylen mit folgendem Inhalt geliefert:

- 1250 ml (500 ml Aminosäurenlösung + 250 ml Fettemulsion + 500 ml Glucoselösung)
- 1875 ml (750 ml Aminosäurenlösung + 375 ml Fettemulsion + 750 ml Glucoselösung)
- 2500 ml (1000 ml Aminosäurenlösung + 500 ml Fettemulsion + 1000 ml Glucoselösung)

Jeder Mehrkammerbeutel ist in einer Schutzhülle aus Kunststoff verpackt. Ein Sauerstoffabsorber befindet sich zwischen dem Beutel und der Schutzhülle; der Beutel aus inertem Material enthält Eisenpulver.

Die obere linke Kammer enthält eine Glucoselösung, die obere rechte Kammer eine Fettemulsion und die untere Kammer eine Aminosäurenlösung.

Die zwei oberen Kammern können durch Öffnen der Zwischennaht (Peelnaht) mit der unteren Kammer verbunden werden.

Das Design des Beutels erlaubt das Mischen der Aminosäuren, Glucose, Fette und Elektrolyte in einer einzigen Kammer. Das Öffnen der Peelnaht führt zu einer sterilen Mischung und Bildung einer Emulsion.

Die unterschiedlichen Behältnisgrößen sind in Kartons mit jeweils 5 Beuteln erhältlich. Packungsgrößen: 5 × 1250 ml, 5 × 1875 ml und 5 × 2500 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Arzneimittel zur parenteralen Ernährung sollten vor der Anwendung visuell auf Beschädigungen, Verfärbungen und Instabilität der Emulsion kontrolliert werden.

Beschädigte Beutel nicht verwenden. Schutzhülle, Primärbeutel und die Peelnaht zwischen den Kammern müssen unversehrt

sein. Nur verwenden, wenn die Aminosäuren- und Glucoselösungen klar und farblos bis schwach gelblich sind und die Fettemulsion homogen ist und ein milchig-weißes Aussehen hat. Nicht verwenden, wenn die Lösungen Partikel enthalten. Nach Mischen der drei Kammern nicht verwenden, wenn die Emulsion Verfärbungen aufweist oder Anzeichen einer Phasentrennung (Öltropfen, Ölfilm) zeigt. Bei Verfärbungen der Emulsion oder Anzeichen einer Phasentrennung muss die Infusion sofort beendet werden.

Herstellung der Mischemulsion

Entnehmen Sie den Innenbeutel aus der Schutzhülle und gehen Sie wie folgt vor:

- Legen Sie den Beutel auf eine feste, flache Unterlage.
- Drücken Sie die linke obere Kammer gegen die Peelnaht, um die Glucose mit den Aminosäuren zu mischen. Drücken Sie dann die rechte obere Kammer gegen die Peelnaht, um die Fettemulsion hinzuzufügen.
- Mischen Sie den Beutelinhalt gründlich durch.

Die Mischung ist eine milchig-weiße homogene Öl-in-Wasser-Emulsion.

Vorbereitung zur Infusion

Die Emulsion muss vor Infusionsbeginn immer auf Raumtemperatur gebracht werden.

- Schlagen Sie den Beutel um und hängen Sie ihn an der mittleren Aufhängelasche am Infusionsständer auf.
- Entfernen Sie die Schutzkappe vom Infusionsport und führen Sie die Infusion entsprechend der üblichen Technik durch.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nach der Verwendung sind Behältnisse und nicht verbrauchte Infusionslösungen zu verwerfen.

Teilweise verbrauchte Behältnisse dürfen nicht wieder an ein Infusionssystem angeschlossen werden.

Falls Filter verwendet werden, müssen diese lipiddurchlässig sein (Porengröße $\geq 1,2 \mu\text{m}$).

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Deutschland

Postanschrift

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Deutschland

Telefon: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER

40701.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. Februar 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt