

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NuTRIflex Lipid plus ohne Elektrolyte 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 nebenstehende Tabellen

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zufuhr von Energie, essentiellen Fettsäuren, Aminosäuren und Flüssigkeit im Rahmen einer parenteralen Ernährung bei Patienten mit mittelschwerer Katabolie, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosierung ist den individuellen Bedürfnissen der Patienten anzupassen.

Es wird empfohlen, Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte 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
1,54 g Aminosäuren
/kg Körpergewicht und Tag
4,8 g Glucose
/kg Körpergewicht und Tag
1,6 g Fett
/kg Körpergewicht und Tag.

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 2,0 ml/kg Körpergewicht und Stunde und entspricht
0,08 g Aminosäuren
/kg Körpergewicht und Stunde
0,24 g Glucose
/kg Körpergewicht und Stunde
0,08 g Fett
/kg Körpergewicht und Stunde.

Für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht entspricht dies einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 140 ml pro Stunde. Dabei werden pro Stunde 5,4 g Aminosäuren, 16,8 g Glucose und 5,6 g Fett verabreicht.

aus der linken oberen Kammer (Glucoselösung)	in 1000 ml	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Glucose-Monohydrat	132,0 g	165,0 g	247,5 g	330,0 g
entsprechend wasserfreier Glucose	120,0 g	150,0 g	225,0 g	300,0 g

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	2,26 g	2,82 g	4,23 g	5,64 g
Leucin	3,01 g	3,76 g	5,64 g	7,52 g
Lysinmonohydrat entsprechend Lysin	2,45 g 2,18 g	3,06 g 2,73 g	4,59 g 4,10 g	6,13 g 5,46 g
Methionin	1,88 g	2,35 g	3,53 g	4,70 g
Phenylalanin	3,37 g	4,21 g	6,32 g	8,42 g
Threonin	1,74 g	2,18 g	3,27 g	4,36 g
Tryptophan	0,54 g	0,68 g	1,02 g	1,36 g
Valin	2,50 g	3,12 g	4,68 g	6,24 g
Arginin	2,59 g	3,24 g	4,86 g	6,48 g
Histidin	1,20 g	1,50 g	2,25 g	3,00 g
Alanin	4,66 g	5,82 g	8,73 g	11,64 g
Asparaginsäure	1,44 g	1,80 g	2,70 g	3,60 g
Glutaminsäure	3,37 g	4,21 g	6,32 g	8,42 g
Glycin	1,58 g	1,98 g	2,97 g	3,96 g
Prolin	3,26 g	4,08 g	6,12 g	8,16 g
Serin	2,88 g	3,60 g	5,40 g	7,20 g

	in 1000 ml	in 1250 ml	in 1875 ml	in 2500 ml
Aminosäuregehalt [g]	38	48	72	96
Stickstoffgehalt [g]	5,4	6,8	10,2	13,6
Kohlenhydratgehalt [g]	120	150	225	300
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)]	2010 (480)	2510 (600)	3765 (900)	5020 (1200)
Energie in Form von Aminosäuren [kJ (kcal)]	635 (150)	800 (190)	1200 (285)	1600 (380)
Nicht-Protein-Energie [kJ (kcal)]	3600 (860)	4500 (1075)	6750 (1615)	9000 (2155)
Gesamtenergie [kJ (kcal)]	4235 (1010)	5300 (1265)	7950 (1900)	10600 (2530)

Osmolalität [mOsm/kg]	1350	1350	1350	1350
Theoretische Osmolarität [mOsm/l]	1055	1055	1055	1055
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 plus ohne Elektrolyte 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 Hydratisie-

rungszustand 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 Stoffwechselkapazität bis auf die maximale Dosierung gesteigert werden.

Tagesdosis für Kinder im Alter von 2–4 Jahren: 40 ml/kg Körpergewicht, entsprechend: 1,54 g Aminosäuren /kg Körpergewicht und Tag
4,8 g Glucose /kg Körpergewicht und Tag
1,6 g Fett /kg Körpergewicht und Tag.

Tagesdosis für Kinder im Alter von 5–13 Jahren: 25 ml/kg Körpergewicht, entsprechend: 0,96 g Aminosäuren /kg Körpergewicht und Tag
3,0 g Glucose /kg Körpergewicht und Tag
1,0 g Fett /kg Körpergewicht und Tag.

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 2,0 ml/kg Körpergewicht und Stunde, entsprechend:

0,08 g Aminosäuren /kg Körpergewicht und Stunde
0,24 g Glucose /kg Körpergewicht und Stunde
0,08 g Fett /kg Körpergewicht und Stunde.

Infolge des unterschiedlichen individuellen Bedarfs von Kindern und Jugendlichen reicht die Gabe von Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte 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 ist nicht begrenzt. Bei längerfristiger Anwendung von Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte ist eine ausreichende Substitution von Elektrolyten, Spurenelementen und Vitaminen erforderlich.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung. Nur zur zentralvenösen Infusion.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Ei-, Erdnuss- oder Sojaprotein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angeborene Aminosäurestoffwechselstörungen
- Schwere Hyperlipidämie
- Hyperglykämie, die auf Insulindosen bis zu 6 Einheiten Insulin/Stunde nicht anspricht
- Acidose
- Intrahepatische Cholestase
- Schwere Leberinsuffizienz

- Schwere Niereninsuffizienz ohne Nierenersatztherapie
- Zunehmende hämorrhagische Diathesen
- Akute thromboembolische Ereignisse, Fetterembolie

Aufgrund seiner Zusammensetzung darf Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte 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 Stoffwechsellaage (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.

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 plus ohne Elektrolyte ist die Serumtriglyceridkonzentration zu überwachen.

Abhängig von der Stoffwechsellaage des Patienten kann gelegentlich eine Hypertriglyceridämie auftreten. Wenn die Konzentration der Plasmatriglyceride während der Verabreichung von Fett auf mehr als 3 mmol/l ansteigt, wird empfohlen, die Infusionsgeschwindigkeit zu reduzieren. Falls die Plasmatriglyceridkonzentration weiterhin über 3 mmol/l liegt, sollte die Verabreichung bis zur Normalisierung des Wertes unterbrochen werden.

Wie bei allen kohlenhydrathaltigen Lösungen kann die Verabreichung von Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte 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.

Während der intravenösen Infusion von Aminosäuren kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Spurenelementen im

Urin, hauptsächlich Kupfer und insbesondere Zink. Dies ist bei der Dosierung von Spurenelementen, insbesondere bei längerfristiger parenteraler Ernährung, zu berücksichtigen.

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.

Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte darf wegen der Gefahr einer Pseudoagglutination nicht zusammen mit Blut über dasselbe Infusionssystem verabreicht werden.

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 plus ohne Elektrolyte 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.

Patienten mit Fettstoffwechselstörungen

Bei Patienten mit Störungen des Fettstoffwechsels wie z.B. Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Pankreatitis, eingeschränkter Leberfunktion, Hypothyreose (mit Hypertriglyceridämie) und Sepsis sollte die Verabreichung von Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte mit Vorsicht erfolgen. Wenn Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte Patienten mit solchen Störungen verabreicht wird, ist die Serumtriglyceridkonzentration zu überwachen. Das Vorliegen einer Hypertriglyceridämie 12 Stunden nach Verabreichung von Fett deutet ebenfalls auf eine Störung des Fettstoffwechsels hin.

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

Außerdem sind Kontrollen der Serumelektrolytwerte, des Wasserhaushalts, des Säure-Basen-Gleichgewichts und – bei längerfristiger Anwendung – des Blutbilds, des Gerinnungsstatus und der Leberfunktion notwendig.

Diese Lösung enthält keine Elektrolyte. Zusammen mit Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte müssen daher ausreichend Elektrolyte in Mengen, die dem Bedarf des Patienten entsprechen, verabreicht werden. Für eine ausreichende Kaliumsubstitution muss gesorgt werden. Möglicherweise müssen auch Spurenelemente und Vitamine zugeführt werden.

Eine engmaschige Überwachung der Serumelektrolyte ist unbedingt erforderlich. Dies gilt insbesondere bei der Ernährung bzw. Repletion von unter-/fehlernährten oder depletierten Patienten, bei denen das

Risiko für Hypokaliämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie besonders hoch ist.

Wie bei allen Infusionslösungen sind bei der Anwendung von Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte streng aseptische Bedingungen einzuhalten.

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

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.

Besondere Warnhinweise/Vorsichtsmaßnahmen bezüglich sonstiger Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Mehrkammerbeutel d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

Sojabohnenöl 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte 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 plus ohne Elektrolyte sollte bei schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Bestandteile/Metabolite von Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte werden in die Muttermilch ausgeschieden, doch sind bei therapeutischer Dosierung keine Auswirkungen auf das (den) gestillte(n) Neugeborene/Säugling zu erwarten. Dennoch wird nicht emp-

fohlen, dass Mütter ihr Kind stillen, wenn sie eine parenterale Ernährung erhalten.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen der Anwendung von Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Liste enthält eine Reihe systemischer Reaktionen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte stehen können. Bei sachgemäßer Anwendung, Einhaltung der Dosierung und Beachtung der Sicherheitsauflagen und -vorschriften treten die meisten von ihnen selten auf ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten: ($\geq 1/10.000$ 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

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Benommenheit

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypertonie oder Hypotonie, Flush

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe, Zyanose

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Erythem

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Kopfschmerzen, erhöhte Körpertemperatur, Schwitzen,

Kältegefühl, Schüttelfrost, Schmerzen im Rücken, in Knochen, Brust und Lendengegend

Sehr selten: Fettüberladungssyndrom (Details siehe weiter unten)

Wenn Nebenwirkungen auftreten oder die Triglyceridwerte während der Infusion auf mehr als 3 mmol/l ansteigen, sollte die Infusion beendet oder, falls notwendig, mit reduzierter Dosierung fortgesetzt werden.

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, Appetitlosigkeit und Hyperglykämie sind häufige Symptome von Erkrankungen, bei denen eine parenterale Ernährung indiziert ist; sie können aber auch mit einer parenteralen Ernährung assoziiert sein.

Fettüberladungssyndrom

Bei Überdosierung kann die eingeschränkte Fähigkeit, Triglyceride auszuschcheiden, 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, anormale Leberfunktionswerte und Koma. Die Symptome sind in der Regel nach Beendigung der Infusion der Fetteulsion reversibel.

Bei Anzeichen eines Fettüberladungssyndroms ist die Infusion mit Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte 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-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**Symptome einer Flüssigkeitsüberdosierung**

Hyperhydratation und Lungenödem.

Symptome einer Aminosäurenüberdosierung

Renale Aminosäurenausscheidung mit nachfolgenden Störungen des Aminosäurehaushalts, Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost.

Symptome einer Glucoseüberdosierung

Hyperglykämie, Glucosurie, Dehydratation, Hyperosmolalität, 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 für das Wachstum bzw. für die Regeneration von Geweben sowie die für die Aufrechterhaltung aller Körperfunktionen notwendige Energie zuzuführen.

Die Aminosäuren sind hierbei von besonderer Bedeutung, da einige Aminosäuren essentielle Bausteine für die Proteinsynthese sind. Die gleichzeitige Zufuhr von Energieträgern (Kohlenhydrate/Fette) ist erforderlich, um eine Fehlverwertung der Aminosäuren als Energielieferanten zu verhindern, ohne die weiteren energieverbrauchenden Prozesse zu stoppen.

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 Sojabohnenöl).

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 plus ohne Elektrolyte wird intravenös infundiert. Somit sind alle Substrate für den Metabolismus sofort verfügbar.

Verteilung

Die Dosis, Infusionsgeschwindigkeit, Stoffwechsellaage 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 3 mmol/l nicht.

Bei Einhaltung der Dosierungsrichtlinien sind die mittel- und langkettigen Fettsäuren praktisch vollständig an Plasmaalbumin gebunden. Daher passieren die mittel- und langkettigen Fettsäuren bei Einhaltung der Dosierungsrichtlinien die Blut-Hirn-Schranke nicht und gehen somit nicht in den Liquor über.

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 Gluconeogenese 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 Sojabohnenöl 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 plus ohne Elektrolyte durchgeführt.

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

Reproduktionstoxizität

In verschiedenen Pflanzenölen, besonders in Sojabohnenöl, 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)
Eilecithin
Glycerol
Natriumoleat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte darf nicht ohne Prüfung als Trägelösung für Pharmaka verwendet oder mit anderen Infusionslösungen gemischt werden, da keine ausreichende Stabilität der Emulsion gewährleistet werden kann.

Daten zur Kompatibilität verschiedener Zusätze (z.B. Elektrolyte, Spurenelemente, Vitamine) und zur Dauer der Haltbarkeit derartiger Mischungen sind auf Anfrage beim Hersteller erhältlich.

6.3 Dauer der Haltbarkeit**Im ungeöffneten Behältnis:**

2 Jahre

Haltbarkeit nach Entfernen der Schutzhülle und Mischen des Beutelinhalts:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung nach Mischen des Inhalts wurde über 7 Tage bei 2–8 °C plus 48 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Haltbarkeit 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 des Behältnisses (Durchstechen des Infusionsports):

Nach Anbruch des Behältnisses muss die Emulsion sofort verwendet werden.

B | BRAUN NuTRIflex® Lipid plus ohne Elektrolyte

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren. Die Beutel verwerfen, 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 plus ohne Elektrolyte 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 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

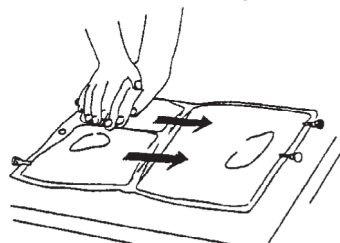
Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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.

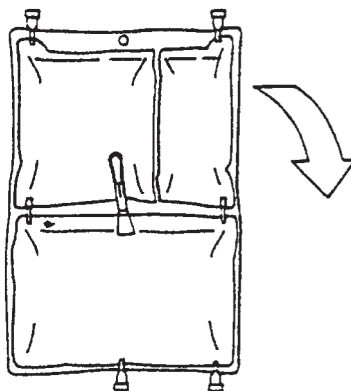
Die Emulsion muss vor Infusionsbeginn immer auf Raumtemperatur gebracht werden.



Vorbereitung zur Infusion:

- 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.

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



Nur Beutel verwenden, die unbeschädigt und bei denen die Aminosäuren- und Glucoselösungen klar und farblos bis schwach gelblich sind. Es dürfen keine Beutel verwendet werden, die eine Verfärbung oder eine wahrnehmbare Phasentrennung (Öltropfen) in der Kammer mit der Fettemulsion aufweisen.

Nutriflex Lipid plus ohne Elektrolyte wird in Einzeldosenbehältnissen geliefert. Nach der Verwendung sind Behältnisse und nicht verbrauchte Infusionslösung zu verwerfen.

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

Falls Filter verwendet werden, müssen diese lipiddurchlässig sein.

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(N)

40703.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. Februar 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
30. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2013

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt