

力保加 20% 脂肪乳劑輸注液 Lipoplus 20%

1. 藥品名稱

力保加 20% 脂肪乳劑輸注液
Lipoplus 20%

2. 定性和定量組成

每 1000 mL 乳劑含：

Medium-chain Triglycerides	100.0 g
Soya-bean oil, refined	80.0 g
Omega-3-acid triglycerides	20.0 g

三酸甘油酯含量： 200 mg/mL (20%)

必須脂肪酸含量：

Linoleic acid (omega-6)	38.4-46.4 g/L
Alpha-Linolenic acid (omega-3)	4.0-8.8 g/L
Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid (omega-3)	8.6-17.2 g/L

具有已知效果的賦形劑

每 1000 mL 注射用乳劑含 2.6 mmol 鈉(以氫氧化鈉與油酸鈉的型式)。
有關賦形劑的完整清單，請參見第 6.1 節。

3. 劑型：

注射用乳劑

乳白色水包油乳劑

熱量 7990 kJ/L ≈ 1910 kcal/L

滲透壓 約 410 mOsm/kg

酸度或鹼度 (滴定至 pH 7.4) < 0.5 mmol/l NaOH or HCl

pH 值 6.5-8.5

4. 臨床特性

4.1 適應症

當口服或腸內營養不可行、不足或有禁忌時，提供能量：包含可利用的脂肪成分(中鏈三酸甘油酯)及必須 omega-6 脂肪酸、omega-3 脂肪酸，做為部分靜脈營養補給之用。

Lipoplus 適用於成人、早產和足月新生兒、嬰幼兒、兒童和青少年。

4.2 投藥劑量與方式

劑量

依病人個別需要調整劑量。

每日最大劑量應以逐漸增加劑量的方式給予，並應小心監測輸注的耐受性。

靜脈內脂肪的利用，取決於潛在疾病的嚴重程度、體重、妊娠及出生後年齡(postnatal age)以及特殊的身體狀況等等。

依照能量需求，以下為建議的每日劑量：

• 成人病患

正常劑量為每天每公斤體重 0.7-1.5 g 脂肪。最大劑量為每天每公斤體重 2.0 g 脂肪，例如當能量需求高或者脂肪利用增加(例如：腫瘤病患)時不應當超過。對於長期居家靜脈營養治療(>6 個月)以及患有短腸症候群的住院病患，靜脈內脂肪供給不得超過每天每公斤體重 1.0 g。一位體重 70 Kg 的病患，劑量為每天每公斤體重 2.0 g 脂肪，相當於最大每日劑量 700 mL 的 Lipoplus。

• 兒童病患

以每天每公斤體重 0.5-1.0 g 逐漸增加的脂肪攝取，可能有利於監測血漿三酸甘油酯濃度及預防高脂血症。

早產新生兒，足月新生兒，新生兒及幼兒

建議脂肪攝取量為每天每公斤體重 2.0-3.0 g 或更低。

對於早產新生兒，足月新生兒，新生兒及幼兒，每日脂肪給予應進行 24 小時持續輸注。

兒童及青少年

建議脂肪攝取量為每天每公斤體重 2.0-3.0 g 或更低。

• 老年病患

與成人劑量基本相同，但須密切注意是否同時患有其他經常與年齡增加相關的疾病，例如心臟衰竭或腎功能不全等。

糖尿病、心臟或腎功能不全病患

請參見第 4.4 節。

肝臟功能不全病患

請參見第 4.4 節(脂質代謝受損病患)。

輸注速率

應當在盡可能低的輸注速率下進行。注射最開始 15 分鐘的輸注速率應當僅為最大輸注速率的一半。

應當密切監測病患出現不良反應的情形。

最高輸注速率

• 成人病患

達到每小時每公斤體重 0.15 g 脂肪。

一位體重 70 kg 的病患，對應的最高輸注速率為每小時 52.5 ml 的

Lipoplus。每小時給予脂肪量為 10.5 g。

• 兒童病患

早產新生兒，足月新生兒，新生兒及幼兒

達到每小時每公斤體重 0.15 g 脂肪。

兒童及青少年

達到每小時每公斤體重 0.15 g 脂肪。

給藥途徑

靜脈注射使用。

脂肪乳劑適用於周邊靜脈給藥，也可以作為靜脈營養的一部分，單獨透過周邊靜脈給藥。

若脂類乳劑與氨基酸、碳水化合物一起投予，則 Y- 或者近端接頭應當盡可能的靠近病患。關於更多在給藥前處理藥物的指示，請參見第 6.6 節。

給藥時間

由於長期使用 Lipoplus 的臨床經驗有限，給藥時間通常不應超過一星期。若需要進一步的脂肪乳劑靜脈營養，在有適當監測的情形下，Lipoplus 的給藥時間可以延長。

4.3 禁忌症

- 對主成分過敏、對雞蛋、魚、花生或大豆蛋白過敏、或對第 6.1 節中列出的賦形劑過敏
- 以高三酸甘油酯血症 (≥ 1000 mg/dL 或 11.4 mmol/L) 為特徵的嚴重高脂血症
- 嚴重凝血功能障礙
- 肝內膽汁鬱積
- 嚴重肝功能不全
- 未接受透析治療之嚴重腎功能不全
- 急性血栓性血管病、脂肪栓塞
- 酸中毒

一般靜脈營養治療禁忌症包括：

- 威脅生命安全之嚴重循環功能受損(血容積不足或休克)
- 心肌梗塞或中風之急急性期
- 不穩定的代謝狀態(例如：代償失調之糖尿病、嚴重敗血症及不明原因的昏迷)
- 不足的細胞供氧量
- 液體和電解質不平衡
- 急性肺水腫
- 失代償性心臟功能不全

4.4 特殊警語與使用注意事項

在輸注 Lipoplus 期間應密切注意血清三酸甘油酯濃度。

住院病患若懷疑有脂質代謝紊亂或空腹高脂血症，則應在開始輸注前排除。

視病患的代謝狀況而定，偶爾可能發生高三酸甘油酯血症。若在脂肪投予期間，成年人的血漿三酸甘油酯濃度超過 4.6 mmol/L (400 mg/dL)，建議降低輸注速率。如果血漿三酸甘油酯濃度超過 11.4 mmol/L (1000 mg/dL)，必須中止輸注，因為此數值與急性胰腺炎的風險增加有關。

輸注開始前，必須校正液體、電解質或酸鹼不平衡的情形。

為營養不良或營養耗盡的病患進行再餵食或營養補充可引起低鉀血症、低磷血症和低鎂血症。必須根據與正常值的偏差補充充足的電解質。必須控制血清電解質、水平衡、酸鹼平衡和血球計數、凝血狀況、肝和腎功能。

若有出現過敏反應的症狀(例如發燒、發抖、皮疹或呼吸困難)，應立即中止輸注。

僅靠脂肪乳劑進行能量供應可能導致代謝性酸中毒。因此建議同時靜脈注入足夠份量的碳水化合物或含碳水化合物的氨基酸溶液以及脂肪乳劑。對於需要完整靜脈營養的病患，補充充足的碳水化合物、氨基酸、電解質、維生素、微量元素是必需的。同時，必須確保足夠的液體攝入總量。排除三酸甘油酯的能力受損會導致由過量給藥引起的「脂肪超載症候群」(請參見第 4.8 節和第 4.9 節)。

不相容物質混合可能導致乳劑被破壞或顆粒沉澱(請參見第 6.2 和第 6.6 節)，兩者都會提高栓塞的風險。

不過，Lipoplus 給藥超過七天的臨床經驗有限。

與所有靜脈注射液一樣(尤其是靜脈營養)，輸注 Lipoplus 時需要進行嚴格的無菌預防措施。

糖尿病、心臟與腎功能受損病患

就如所有大量輸液一樣，對於心臟或腎功能受損的病患，施用 Lipoplus 時需謹慎。

不過，在心臟或腎功能受損的病患身上施用 Lipoplus 的臨床經驗有限。

脂質代謝受損病患

對於具有高血清三酸甘油酯的脂質代謝紊亂病患，如有腎功能不全、糖尿病、胰腺炎、肝功能受損、甲狀腺功能低下(併發高三酸甘油酯血症)、敗血症和代謝症候群，施用 Lipoplus 時需謹慎。若對以上情形的病患給

藥，必須密切監測血清三酸甘油酯，以確保能排除三酸甘油酯，並穩定三酸甘油酯濃度低於 11.4 mmol/L (1000 mg/dL)。

在混合性高血脂症及代謝症候群中，三酸甘油酯濃度反應出葡萄糖、脂肪和營養過剩。請因應情況調整劑量。評估和監測其他脂肪和葡萄糖來源，以及干擾其代謝的藥品。

脂肪給予 12 小時後如出現高三酸甘油酯血症也代表存在脂質代謝障礙。兒童病患

游離脂肪酸與膽紅素爭奪白蛋白結合位。由於極早產兒三酸甘油酯釋放游離脂肪酸的量較高，導致高的游離脂肪酸/白蛋白比例，可能會增加高膽紅素血症的風險。非腸道餵養的嬰兒，若有患高膽紅素血症的風險，則應監測血清三酸甘油酯和膽紅素濃度，必要時進行脂肪輸注速率調整。在輸注 Lipoplus 過程中，應避免光照治療，以減少有潛在危害的三酸甘油酯過氧化物的形成。

在輸注 Lipoplus (尤其是極小的早產兒) 期間，應定期監測血清三酸甘油酯濃度，特別是在出現高血脂症風險增加的情況下 (例如在壓力或感染的情況下)。建議逐步增加每日劑量。

根據病患的代謝狀況，偶爾可能發生高三酸甘油酯血症。若在嬰兒身上輸注期間血漿三酸甘油酯濃度超過 2.8 mmol/L (250 mg/dL)，就應考慮減少劑量。

對於年齡較大的兒童和青少年，如果輸注期間血漿三酸甘油酯濃度超過 4.6 mmol/L (400 mg/dL)，則應考慮減少劑量。

特別警告/關於賦形劑的警告

Lipoplus 每升含有 2.6 mmol 的鈉。控制鈉攝取量的病患應將這點納入考慮。

干擾實驗室測試

若在脂肪未排出體外前抽取血液樣本，可能會干擾某些實驗室測試 (如膽紅素、乳酸脫氫酶、血氧飽和度)，排除過程可能需要 4 到 6 個小時。

4.5 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用

沒有進行交互作用之研究。

以臨床劑量給予的肝素 (Heparin) 會引起脂蛋白脂肪分解酶暫時釋放進入循環。這可能導致血漿中脂肪分解增加，從而引起三酸甘油酯清除率暫時降低。

大豆油含有天然維生素 K₁。這可能干擾香豆素衍生物 (Coumarin derivatives) 的治療效果，因此應對使用有關藥品治療的病患進行仔細的監測。

4.6 生育、妊娠與授乳

• 妊娠

尚無孕婦使用 Lipoplus 的資料，或非常有限。使用含有兩倍量的 omega-3 acid triglycerides 和相對較少量的 omega-6 acid triglycerides 的脂肪乳劑與 Lipoplus 進行動物研究，不足以直接或間接反應生殖毒性所產生的有害作用 (請參見第 5.3 節)。

孕婦若必須以靜脈營養治療，只有經審慎評估其益處大於潛在危險後，方可使用 Lipoplus。

• 哺乳

Lipoplus 的成分/代謝物可經母乳分泌，但在治療劑量下預期對母乳餵養的新生兒/嬰兒沒有影響。在一般情形下，不建議接受靜脈營養的母親哺乳。

• 生育

沒有使用 Lipoplus 之相關臨床經驗。

4.7 對操作和使用機器的影響

不相關

4.8 不良反應

下表列出了可能與 Lipoplus 使用相關的一些系統性不良反應。在使用方法正確、劑量正確、監測、符合安全限制及說明的情形下，大多數不良反應都是非常罕見 (< 1/10,000)。

不良反應依照其頻率列出如下：

非常常見	(≥1/10)
常見	(≥1/100 至 < 1/10)
不常見	(≥1/1,000 至 < 1/100)
罕見	(≥1/10,000 至 < 1/1,000)
非常罕見	(<1/10,000)
未知	(無法從可取得之數據中估算出頻率)

• 血液和淋巴系統異常

非常罕見：過度凝血反應
未知：白血球減少，血小板減少

• 免疫系統異常

非常罕見：過敏反應 (如過敏反應，皮膚疹，喉，口腔和面部水腫)

• 代謝及營養失調

非常罕見：高血脂症，代謝性酸中毒
這些不良反應的發生與投予劑量相關，症狀發生的頻率在絕對或相對用藥過量下可能更高。
非常罕見：高血糖

• 神經系統異常

非常罕見：頭痛、嗜睡

• 血管異常

非常罕見：高血壓或低血壓、潮紅

• 呼吸、胸和縱膈腔異常

非常罕見：呼吸困難、發紺

• 胃腸道功能異常

非常罕見：噁心、嘔吐、食欲不振

• 皮膚和皮下組織異常

非常罕見：紅斑、出汗

• 肝膽異常

未知：膽汁淤積

• 肌肉骨骼和結締組織異常

罕見：背、骨、胸部和腰部疼痛

• 一般異常和給藥部位狀況

非常罕見：體溫升高、感覺冷、發冷、脂肪超載症候群 (見下文)。若出現不良反應，須停止輸注 Lipoplus。

如果輸注期間三酸甘油酯濃度升高至高於 11.4 mmol/L

(1000 mg/d L)，則必須停止輸注。當濃度高於 4.6 mmol/L (400 mg/d L) 時，可以以降低的劑量繼續輸注 (請參見第 4.4 節)。

若重新開始注入，必須對病患進行嚴格監測，尤其在開始階段，血清三酸甘油酯必須在較短時間間隔內進行監測。

有關特定不良反應的資訊

噁心、嘔吐和食欲不振經常是以靜脈營養治療的病症相關的症狀，同時又可能與靜脈營養治療相關。

脂肪超載症候群

用藥過量可能導致三酸甘油酯排出能力下降，而造成脂肪超載症候群，應監視病人用藥過量的徵象。症候群出現的原因可能與基因有關 (個體代謝差異) 或受現有/過去病史影響。即使使用建議輸注速度，這種症候群也可能在嚴重的高三酸甘油酯血症期間出現，並與病患的臨床狀態突然變化相關，如腎功能損傷或感染。脂肪超載症候群的特點是高血脂症、發燒、脂肪浸潤、肝腫大伴隨或未伴隨黃疸、脾腫大、貧血、白血球減少、血小板減少、凝血障礙、紅血球溶解和網狀血球過多症、肝功能異常或失去意識。若停止輸注脂肪乳劑，有關症狀通常都會消除。若出現脂肪超載症候群的徵象，必須馬上停止注入 Lipoplus。

4.9 過量用藥

• 症狀

高血脂症，代謝性酸中毒。

另外亦可能出現脂肪超載症候群。請參見第 4.8 節。

• 處理方法

過量時建議立即停止輸注。其他治療應按病患特定的症狀及其嚴重程度而定。當症狀緩解而重新開始輸注時，建議逐步提高輸注速率，並進行頻繁監測。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥理分類：靜脈營養液，脂肪乳劑

ATC 代碼：B05B A02

Lipoplus 作為靜脈營養的一部分，旨在提供能量和必需的多元不飽和脂肪酸 (omega-6 及 omega-3)。為此，Lipoplus 包含中鏈三酸甘油酯、大豆油 (長鏈三酸甘油酯，主要為 omega-6) 和含有 omega-3 acid triglycerides 的三酸甘油酯 (長鏈三酸甘油酯)。

和長鏈三酸甘油酯相比，中鏈三酸甘油酯能更快速水解、更快速地從循環中排除，且氧化更完全。因此他們是能量基質的首選，特別是在長鏈甘油三酸酯的降解及/或利用失調的情形下，例如缺乏脂蛋白脂肪分解酶、缺乏脂蛋白脂肪分解酶輔酶，肉鹼 (Carnitine) 不足以及 carnitine-dependent 的運送系統受損。

詳細而言，長鏈 omega-3 多元不飽和脂肪酸是抗發炎花生酸 (anti-inflammatory eicosanoids) 的前驅物。它們減少來自花生四烯酸 (arachidonic acid) 的促炎細胞因子 (pro-inflammatory cytokine) 產生，並增加來自二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid) 和二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid) 的抗炎細胞因子產生。這可能對處於高炎症狀態和敗血症的風險的患者有益。

只有長鏈 omega-6 及 omega-3 三酸甘油酯提供不飽和脂肪酸，所以他們主要用作預防和治療缺乏必需脂肪酸，其次則作為能量的來源。Lipoplus 主要以亞油酸 (linoleic acid) 形式提供主要 omega-6 脂肪酸和以 α-亞麻酸 (α-linolenic acid)、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸形式提供 omega-3 脂肪酸。

磷脂除了作為三酸甘油酯乳化劑外，還是細胞膜的組成成分，確保細胞的流動性和生物功能。

新增甘油的目的是為了使乳劑與血液等滲。甘油是葡萄糖和脂類代謝的中間產物，其代謝會產生能量或被用於合成葡萄糖、肝糖和三酸甘油酯。Lipoplus 中的 omega-6/omega-3 脂肪酸的比率為約 2.5:1。

安全性藥理研究沒有揭示除上述營養效果外任何特定影響，與特定基質的藥品口服效果相同。

5.2 藥物動力特性

分佈

劑量、輸注速率、病患的代謝狀態和個體因素 (空腹狀態) 是決定最大濃度血清三酸甘油酯的最相關因素。

胎盤組織優先從母體循環中攝取長鏈多元不飽和脂肪酸，並調節它們轉

移至胎兒循環。

生物轉化

輸注後三酸甘油酯水解為甘油和脂肪酸。兩者在進入生理途徑後產生能量、合成生物活性分子、帶來糖質新生和再合成脂質。

排除

大豆油和中鏈三酸甘油酯都被完全代謝為二氧化碳和水，僅有少部分脂質因皮膚或上皮細胞膜脫落而流失。Omega-3 acid triglycerides 可完全氧化為二氧化碳和水或併入細胞膜中，然後代謝為花生酸和細胞因子。高達 30% 至 70% 的輸注脂肪會在 24 小時內被氧化，而排除速度很大程度上取決於營養狀況、激素平衡與同時輸注的葡萄糖溶液等。腎排除幾乎不會發生。

5.3 臨床前安全數據

以存在最終產物中兩倍量的 omega-3 acid triglycerides 和相對較少量的長鏈 omega-6 acid triglycerides 進行的安全藥理學、生殖和發育毒性研究等臨床前試驗顯示，除了給予高劑量脂肪預期會產生之現象外，沒有產生其他影響。在兔子身上進行為期 12 天的生殖毒性試驗，測試輸注量為每公斤體重 2 克脂肪，沒有觀察到胚胎毒性或致畸性的證據。

植物雌激素如 β-谷固醇(β-sitosterol)可以在各種植物油中發現，尤其是在大豆油中。在大鼠和兔子的皮下和陰道內施用 β-谷固醇後，觀察到生育力的損傷。在施用純 β-谷固醇後，記錄得雄性大鼠睪丸重量減少和精子濃度降低，以及雌性兔子妊娠率下降。然而，就目前所知，觀察到對動物的影響似乎不具有臨床應用的相關性。

6.1 賦形劑列表

Egg lecithin

Glycerol

Sodium oleate

Ascorbyl palmitate

Alpha-tocopherol

Sodium hydroxide (用於調整 pH)

Water for injections

6.2 配伍禁忌

由於尚無相容性研究，本產品不得與其他藥品混合使用。

6.3 保存期間

未開封

2 年

首次打開容器後

首次開封後，藥品應立即使用

混合相容的添加劑後

從微生物學角度來看，在混合添加劑後應立即使用該產品。如果在混合添加劑後不立即使用，使用前的儲存時間和條件是使用者的責任。

6.4 儲存之特別注意事項

不得儲存於高於 25 °C 的溫度下。

不得冷凍。若意外冷凍，則應丟棄該容器。

將容器放在原來的包裝內，以防止光線照射。

6.5 包裝類型

100 ml、250 ml、500 ml 玻璃瓶裝

6.6 丟棄與調配特殊警語

無特殊的丟棄要求。

若使用過濾裝置，則必須可適用於脂肪乳劑。

在透過 Y 型連接器或旁插注入脂肪乳劑和其他溶液前，應該檢查這些液體的相容性，特別是共同給予已經加入藥品的載體溶液。共同輸注含二價陽離子(如鈣離子或鎂離子)溶液時應特別謹慎。

使用前輕輕搖動。

乳劑在輸注之前必須置於室溫，產品不應放入加熱裝置(如烤箱或微波爐)中。

僅供單次使用。容器及未使用的殘留物都應該丟棄。不要重新連接使用過的容器。

僅使用未受損的容器，其中乳劑為勻相且乳白色。給藥前應從外觀上檢查乳劑分層和變色情形(油滴、油層)。

版次：09.2016

製造廠：B. Braun Melsungen AG

廠址：Carl-Braun-Straße 1, D-34212 Melsungen, Germany

公司：D-34209 Melsungen, Germany

藥商：台灣柏朗股份有限公司

地址：台北市松山區健康路 152 號 9 樓