

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clinimix 4,5% G-E, Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clinimix 4,5% G-E ist in einem Zweikammer-Beutel aus Kunststoff verpackt. Eine Kammer enthält Aminosäurenlösung mit Elektrolyten, die andere Glucoselösung mit Calcium.

Die injizierbare Aminosäurenlösung enthält 15 L-Aminosäuren (8 essentielle Aminosäuren), die für die Proteinsynthese benötigt werden.

Das Aminosäurenprofil ist wie folgt:

- Essentielle Aminosäuren/Gesamt-Aminosäuren = 41,3%
- Essentielle Aminosäuren/Gesamt-Stickstoff = 2,83
- Verzweigt-kettige Aminosäuren/Gesamt-Aminosäuren = 19%

Die quantitative Zusammensetzung von Clinimix 4,5% G-E ist wie folgt:

Siehe nebenstehende Tabelle

Nach dem Mischen der beiden Kammerinhalte erhält man für die einzelnen Größen folgende Zusammensetzung der Mischlösung:

Siehe Tabelle unten

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Aussehen vor dem Mischen der Kammerinhalte: Die Aminosäuren- und Glucoselösungen sind klar und farblos bis hellgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur parenteralen Ernährung, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist.

Im Falle einer längerfristigen parenteralen Ernährungstherapie können Clinimix essentielle Fettsäuren und zusätzliche Kalorien in Form einer Lipidemulsion zugemischt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung hängt von den Stoffwechselbedürfnissen, dem Energiebedarf und dem klinischen Zustand des jeweiligen Patienten ab.

Bei Erwachsenen beträgt der Stickstoffbedarf zwischen 0,16 und 0,35 g Stickstoff/kg KG und Tag (entsprechend ca. 1–2 g Aminosäuren/kg KG und Tag).

Bei Kleinkindern beträgt der Stickstoffbedarf zwischen 0,35 und 0,45 g Stickstoff/kg KG und Tag (entsprechend ca. 2–3 g Aminosäuren/kg KG und Tag).

Der Energiebedarf beträgt zwischen 25 und 40 kcal/kg KG und Tag und ist abhängig vom Ernährungszustand des Patienten sowie dem Grad der Katabolie.

Die maximale Tagesdosis eines jeden Bestandteils von Clinimix 4,5% G-E (das sind

	8,5 % Aminosäuren- lösung mit Elektrolyten	30 % Glucoselösung mit Calcium
Wirkstoffe		
L-Leucin	6,20 g/l	
L-Phenylalanin	4,76 g/l	
L-Methionin	3,40 g/l	
L-Lysin	4,93 g/l	
(als L-Lysinhydrochlorid)	(6,16 g/l)	
L-Isoleucin	5,10 g/l	
L-Valin	4,93 g/l	
L-Histidin	4,08 g/l	
L-Threonin	3,57 g/l	
L-Tryptophan	1,53 g/l	
L-Alanin	17,6 g/l	
L-Arginin	9,78 g/l	
Glycin	8,76 g/l	
L-Prolin	5,78 g/l	
L-Serin	4,25 g/l	
L-Tyrosin	0,34 g/l	
Natriumacetat × 3 H ₂ O	5,94 g/l	
Kaliummonohydrogenphosphat	5,22 g/l	
Natriumchlorid	1,54 g/l	
Magnesiumchlorid × 6 H ₂ O	1,02 g/l	
Glucose		300 g/l
(als Glucose-Monohydrat)		(330 g/l)
Calciumchlorid × 2 H ₂ O		0,66 g/l

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Aminosäuren und Glucose) richtet sich nach dem individuellen Ernährungsbedarf und der Verträglichkeit bei den Patienten.

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 1,7 ml/kg KG und Stunde oder 100 bis 120 ml/Stunde (für Patienten mit einem Körpergewicht von 60 bis 70 kg).

Die maximale Tagesdosis beträgt 40 ml/kg KG z. B. 2.400 bis 2.800 ml (für Patienten mit einem Körpergewicht von 60 bis 70 kg).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Nach dem Öffnen des Beutels wird empfohlen den Inhalt sofort zu verwenden und nicht für eine spätere Anwendung aufzubewahren.

Die Lösung erst infundieren, wenn die Trennnaht geöffnet ist und der Inhalt der zwei

Beutelkammern sorgfältig gemischt wurde. Aussehen der Lösung nach dem Mischen der Kammerinhalte: Klare und farblose bis hellgelbe Lösung. Hinweise zur Zubereitung und Handhabung der Lösung siehe Abschnitt 6.6.

Bei periphervenöser Verabreichung ist die Osmolarität der spezifischen Lösung zu berücksichtigen. Lösungen oder Mischungen, deren Osmolarität mehr als 800 mOsm/l beträgt, dürfen nur zentralvenös verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Um Mangelerscheinungen vorzubeugen und Komplikationen zu vermeiden, können Vitamine, Spurenelemente und andere Bestandteile (einschließlich Lipide) der Mischlösung nach Bedarf zugesetzt werden (siehe Abschnitt 6.2).

Die Infusionsgeschwindigkeit soll während der ersten Stunde schrittweise erhöht werden und ist unter Berücksichtigung der

	4,5% G-E 1 l	4,5% G-E 1,5 l	4,5% G-E 2 l
Stickstoff (g)	7,0	10,5	14,0
Aminosäuren (g)	43	64	85
Glucose (g)	150	225	300
Gesamtkalorien (kcal)	770	1.155	1.540
Glucosekalorien (kcal)	600	900	1.200
Natrium (mmol)	35	53	70
Kalium (mmol)	30	45	60
Magnesium (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcium (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetat (mmol)	70	105	140
Chlorid (mmol)	40	60	80
Phosphat als Hydrogenphosphat (mmol)	15	23	30
pH	6		
Osmolarität (mOsm/l)	1.415		

verordneten Dosis, der Infusionslösung, des täglich aufgenommenen Gesamtvolumens und der Infusionsdauer anzupassen. Die Infusionsdauer soll mehr als 8 Stunden betragen.

Um das Risiko einer Hypoglykämie nach Infusionsende zu vermeiden soll die Infusionsgeschwindigkeit während der letzten Stunde schrittweise verringert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder der in Abschnitt 6.1 gelisteten sonstigen Bestandteile der Lösung oder gegen die Bestandteile des Beutels
- Aminosäuren-Stoffwechselstörungen
- Schwere Hyperglykämie
- Metabolische Azidose, Hyperlaktatämie.
- Clinimix mit Elektrolyten darf bei Patienten mit Hyperkaliämie und Hybernatriämie und bei Patienten mit pathologisch erhöhten Magnesium-, Calcium und/oder Phosphatkonzentrationen im Plasma nicht verwendet werden.
- Wie für andere Calcium-haltige Infusionslösungen gilt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Clinimix und Ceftriaxon bei Neugeborenen (≤ 28 Tage) kontraindiziert ist. Dies gilt sogar bei Verwendung verschiedener venöser Zugänge (Risiko einer fatalen Präzipitatbildung von Ceftriaxon-Calciumsalzen im Blutkreislauf des Neugeborenen). Zu gleichzeitiger Verabreichung bei älteren Patienten siehe Abschnitt 4.5 und 6.2.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen einschließlich Hypotonie, Hypertonie, periphere Zyanose, Tachykardie, Dyspnoe, Erbrechen, Übelkeit, Urtikaria, Hautausschlag, Juckreiz, Erytheme, Hyperhidrosis, Fieber und Schüttelfrost wurden bei Clinimix berichtet.

Anaphylaxie wurde bei anderen parenteral zu verabreichenden Nährlösungen berichtet.

Zu Beginn einer intravenösen Infusion ist grundsätzlich eine besonders sorgfältige klinische Überwachung erforderlich. Bei jeglichen ungewöhnlichen Anzeichen oder Symptomen z. B. bei Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen ist die Infusion sofort zu unterbrechen.

Glucosehaltige Lösungen sollten insbesondere bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Getreide oder Getreideprodukte mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt Berichte über das Auftreten von Präzipitaten in den Lungengefäßen bei Patienten, die eine parenterale Ernährung erhalten. In einigen Fällen hatte dies einen tödlichen Verlauf. Eine übermäßige Zugabe von Calcium und Phosphat erhöht das Risiko der Bildung von Calciumphosphat Präzipitaten. Auch in Abwesenheit von Phosphatsalzen in der Lösung wurden Präzipitat Bildungen beobachtet. Es gibt auch Berichte über die Entstehung von Präzipitaten vor einem integrierten Filter und Vermutungen über die Bildung von Präzipitaten im Körper.

Wenn Anzeichen von Atemnot auftreten, sollte die Infusion gestoppt und eine medizinische Bewertung eingeleitet werden. Zusätzlich zur Kontrolle der Lösung sollte das Infusionsset und Katheter auch regelmäßig auf Präzipitate untersucht werden.

Bei Patienten älter als 28 Tage (einschließlich Erwachsene) darf Ceftriaxon nicht gleichzeitig mit calciumhaltigen Infusionslösungen, einschließlich Clinimix 3,5 % G-E, über dasselbe Infusionsbesteck (z. B. über eine Y-Verbindung) verabreicht werden. Soll dasselbe Infusionsschlauchset für eine sequenzielle Verabreichung verwendet werden, muss dieses zwischendurch gründlich mit einer geeigneten Flüssigkeit durchspült werden.

Infektionen und Sepsis können bei Verwendung intravenöser Katheter zur Verabreichung parenteraler Nährlösungen, schlecht gepflegten Kathetern oder kontaminierten Lösungen auftreten. Immunsuppression und andere Faktoren, wie Hyperglykämie, Mangelernährung und/oder der Grunderkrankung können den Patienten zu infektiösen Komplikationen prädisponieren.

Durch sorgfältige Überwachung der Laborwerte und Symptome des Patienten auf Fieber/Schüttelfrost, Leukozytose, technische Komplikationen mit dem Gefäßzugang und Hyperglykämie können Infektionen frühzeitig erkannt werden.

Durch eine streng aseptische Arbeitsweise beim Legen und bei der Handhabung des Katheters sowie bei der Zubereitung der Ernährungslösung kann das Risiko septischer Komplikationen reduziert werden.

Bei schwer mangelernährten Patienten kann das Einleiten einer parenteralen Ernährung ein Refeeding-Syndrom auslösen, das durch ein Verschieben von Kalium, Phosphor und Magnesium in den Intrazellulärraum gekennzeichnet ist, da der Patient anabolisch wird. Thiaminmangel und Flüssigkeitsretention können ebenfalls auftreten. Solchen Komplikationen kann durch engmaschige Überwachung und langsame Steigerung der Ernährungszufuhr bei gleichzeitiger Vermeidung einer Überdosierung vorgebeugt werden.

Hypertone Lösungen können zu einer Venenreizung führen, wenn sie über eine periphere Vene verabreicht werden. Die Entscheidung über eine peripherenöse oder zentralvenöse Verabreichung hängt von der Osmolarität der gebrauchsfertigen Mischlösung ab.

Im Allgemeinen liegt die Obergrenze für die Infusion über eine periphere Vene bei einem Osmolaritätswert von 800 mOsm/l. Dieser Grenzwert hängt jedoch stark vom Alter und vom Allgemeinzustand des Patienten ab sowie vom Zustand der peripheren Venen.

Nicht mehrere Beutel in Serie miteinander verbinden, da sonst die Gefahr einer Luftembolie durch Lufteinschlüsse im ersten Beutel besteht.

Vorsichtsmaßnahmen

Vor Beginn einer Infusion sollten schwere Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt, schwere Flüssigkeitsüberladung sowie schwere metabolische Störungen ausgeglichen werden.

Stoffwechselkomplikationen können auftreten, wenn die Nährstoffzufuhr nicht an den Bedarf des Patienten angepasst wird oder die Stoffwechsellkapazität eines bestimmten Nahrungsbestandteils nicht exakt ermittelt wurde. Durch inadäquate oder übermäßige Nährstoffzufuhr oder Verabreichung einer Mischlösung, die nur unzureichend auf die Bedürfnisse des betreffenden Patienten abgestimmt wurde, kann es zu negativen Auswirkungen auf den Stoffwechsel kommen.

Während der Infusion ist eine intensive klinische und labormedizinische Überwachung des Patienten erforderlich. Dazu gehören Kontrollen des Ionogramms sowie der Parameter für die Leber- und Nierenfunktion.

Den Elektrolytbedarf der Patienten, die diese Lösungen erhalten, sorgfältig bestimmen und überwachen. Clinimix ohne Elektrolyte sollte nicht bei Hypokaliämie und Hyponatriämie verwendet werden.

Bei Patienten, die sich unter starken Stressbedingungen befinden, wird Glucoseintoleranz als häufige Stoffwechselkomplikation beobachtet. Bei der Infusion der Produkte kann es zu Hyperglykämie, Glukosurie oder hyperosmolarem Syndrom kommen. Der Glucosegehalt des Blutes und des Urins ist deshalb routinemäßig zu kontrollieren; bei Diabetikern muss gegebenenfalls die Insulindosis angepasst werden.

Wegen des Risikos für Neuauftreten oder Verschlechterung einer metabolischen Azidose und einer Hyperazotämie infolge einer gestörten extrarenalen Clearance, nur mit Vorsicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz, insbesondere bei Hyperkaliämie anwenden. Der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus muss bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz sind spezielle Aminosäurezubereitungen zu bevorzugen.

Vorsicht ist geboten bei Anwendung von Clinimix bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz.

Eine Kreislaufüberlastung möglichst vermeiden, insbesondere bei Patienten mit Lungenödem, Herzinsuffizienz und/oder Herzfehler. Der Flüssigkeitshaushalt ist engmaschig zu kontrollieren.

Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz zusätzlich zu den üblichen Leberfunktionstests sorgfältig auf Symptome einer Hyperammonämie achten.

Es ist bekannt, dass manche Patienten, die parenteral ernährt werden, hepatobiliäre Störungen einschließlich Cholestase, hepatischer Steatose, Fibrose und Zirrhose, die möglicherweise zu einer Leberinsuffizienz führen können und ebenso Cholezystitis und Cholelithiasis entwickeln. Die Ursache dieser Störungen ist von vielen Faktoren abhängig und kann von Patient zu Patient unterschiedlich sein. Patienten mit abnormen Laborparametern oder anderen Zeichen einer hepatobiliären Störung sollen frühzeitig von einem auf Lebererkrankungen spezialisierten Arzt untersucht werden, um

mögliche ursächliche und beitragende Faktoren zu identifizieren und mögliche therapeutische und vorbeugende Maßnahmen zu ergreifen.

Bei Patienten, die Lösungen mit Aminosäuren erhalten, können erhöhte Ammoniumspiegel im Blut und eine Hyperammonämie auftreten. Bei einigen Patienten kann das auf eine kongenitale Störung des Aminosäurenstoffwechsels (siehe Abschnitt 4.3) oder eine Leberinsuffizienz hinweisen.

Zum Erkennen einer Hyperammonämie soll bei Neugeborenen und Säuglingen der Ammoniumspiegel im Blut häufig gemessen werden. Diese kann auf eine kongenitale Störung des Aminosäurenstoffwechsels hinweisen. Abhängig von Ausmaß und Ursache bedarf eine Hyperammonämie einer sofortigen Intervention.

Eine zu rasche Infusion von Aminosäuren kann zu Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost führen. In solchen Fällen ist die Infusion unverzüglich abzubrechen.

Die Dosiswahl soll bei älteren Personen vorsichtig erfolgen, da diese häufiger an eingeschränkter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion leiden und Begleiterkrankungen haben oder Medikamente einnehmen.

Kinder und Jugendliche:

Es wurden keine Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Überwachung von Kindern bei Hyperammonämie siehe oben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Wie für andere calciumhaltige Infusionslösungen ist die gleichzeitige Verabreichung von Ceftriaxon und Clinimix 4,5% G-E bei Neugeborenen (≤ 28 Tage) kontraindiziert. Dies gilt sogar bei Verwendung verschiedener venöser Zugänge (Risiko einer fatalen Präzipitatbildung von Ceftriaxon-Calciumsalzen im Blutkreislauf des Neugeborenen) (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten über 28 Tage (einschließlich Erwachsene) darf Ceftriaxon nicht gleichzeitig mit calciumhaltigen Infusionslösungen, einschließlich Clinimix 4,5% G-E durch dasselbe Infusionsbesteck verabreicht werden. Wird dasselbe Infusionsbesteck für eine sequentielle Verabreichung verwendet, muss dieses zwischen den Infusionen sorgfältig mit einer kompatiblen Flüssigkeit gespült werden.

Wegen seines Kaliumgehalts ist Clinimix 4,5% G-E mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die mit Substanzen oder Produkten behandelt werden, die eine Hyperkaliämie verursachen oder das Hyperkaliämierisiko erhöhen, wie z. B. kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren), ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten oder Immunsuppressiva wie Tacrolimus und Cyclosporin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Unbedenklichkeit von Clinimix in der Schwangerschaft und Stillzeit, sowie die Auswirkungen auf die Fertilität sind nicht nachgewiesen, da keine klinischen Daten vorliegen. Bei schwangeren oder stillenden Frauen ist vor der Verschreibung von Clinimix eine Nutzen-Risiko-Abschätzung vorzunehmen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen können als Folge einer unsachgemäßen Anwendung, wie z. B. Überdosierung oder zu hoher Infusionsgeschwindigkeit, auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Nebenwirkungen aus der Post-Marketing Überwachung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit Clinimix im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung berichtet und sind nach MedDRA Systemorganklassen (SOC) und bevorzugtem Begriff gelistet:

Systemorganklasse (SOC)	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit ^a
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit*	Nicht bekannt

^a Häufigkeit ist definiert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

* Einschließlich folgender Symptome: Hypotonie, Hypertonie, periphere Zyanose, Tachykardie, Dyspnoe, Erbrechen, Übelkeit, Urtikaria, Hautausschlag, Juckreiz, Erythem, Hyperhidrosis, Fieber, Schüttelfrost

Klassenreaktionen

Andere Nebenwirkungen, die bei parenteralen Nährlösungen berichtet wurden sind:

- Anaphylaxie
- Präzipitate in den Lungengefäßen
- Hyperglykämie, Hyperammonämie, Azotämie
- Leberinsuffizienz, Leberzirrhose, Leberfibrose, Cholestase, hepatische Steatose, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Leberenzyme im Blut
- Cholezystitis, Cholelithiasis
- Thrombophlebitis an der Infusionsstelle, Venenreizungen (Phlebitis, Schmerzen, Rötung, Erwärmung, Schwellung, Verhärtung an der Infusionsstelle).

Bei Patienten, die sich unter starken Stressbedingungen befinden, wird Glucoseintoleranz als häufige Stoffwechselkomplikation beobachtet. Bei der Infusion der Produkte

kann es zu Hyperglykämie, Glukosurie oder hyperosmolarem Syndrom kommen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer falschen Anwendung (Überdosierung oder höhere Infusionsgeschwindigkeit als empfohlen) kann es zu Hypervolämie, Elektrolytstörungen und Azidose kommen und schwere oder tödliche Folgen haben. In diesen Fällen ist die Infusion unverzüglich abzubrechen. Im Bedarfsfall können weitere Maßnahmen erforderlich werden.

Eine Überdosierung von Glucose kann Hyperglykämie, Glukosurie und ein hyperosmolares Syndrom verursachen. Eine zu hohe Infusionsgeschwindigkeit kann bei Aminosäurenlösungen zu Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost führen. In diesen Fällen ist die Infusion sofort zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.4).

In schweren Fällen einer Überdosierung können Hämodialyse, Hämofiltration oder Hämodiafiltration erforderlich sein.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung. Notfallmaßnahmen sollten geeignete Korrekturmaßnahmen beinhalten, insbesondere im Hinblick auf das respiratorische und kardiovaskuläre System.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lösungen zur parenteralen Ernährung/ Kombinationen. ATC Code: B05 BA 10

Als intravenöse Lösung zur parenteralen Ernährung dient Clinimix der Ernährungsunterstützung, um den komplexen Stickstoff-Energie-Haushalt aufrecht zu erhalten, der durch Mangelernährung oder Traumata gestört werden kann. Clinimix stellt eine biologisch verfügbare Quelle für Stickstoff (L-Aminosäuren), Kohlehydrate (in Form von Glucose) und Elektrolyte dar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Glukose, Elektrolyten und Aminosäuren entsprechen weitgehend der für die Einzelsubstanzen bekannten Pharmakokinetik.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Clinimix wurde nicht in präklinischen Studien geprüft.

Präklinische Studien zu den in Clinimix enthaltenen Aminosäuren- und Glucoselösungen

gen in unterschiedlichen qualitativen Zusammensetzungen und Konzentrationen erbrachten jedoch keine Hinweise auf eine spezifische Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aminosäurenlösung:
Essigsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

Glucoselösung:
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Zusätze können inkompatibel sein, für weitere Einzelheiten bitte an den Hersteller wenden.

Wenn Zusätze notwendig sind, die Kompatibilität prüfen und die Stabilität der Mischung kontrollieren.

Die Lösung darf nicht zusammen mit, vor oder nach der Gabe von Blut über das selbe Infusionssystem verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

Clinimix 4,5 % G-E enthält Calciumionen, die ein zusätzliches Risiko für die Präzipitbildung bei mit Citrat antikoaguliertem Blut oder Blutbestandteilen darstellen.

Wie für jede parenterale Nährlösung muss die Calcium-Phosphat-Ratio bedacht werden. Übermäßige Zugabe von Calcium und Phosphat, insbesondere in Form von Mineralsalzen, kann zur Bildung von Calcium-Phosphat-Präzipitaten führen.

- Wie für andere calciumhaltige Infusionslösungen ist die gleichzeitige Verabreichung von Ceftriaxon und Clinimix 4,5 % G-E bei Neugeborenen (≤ 28 Tage) kontraindiziert. Dies gilt sogar bei Verwendung verschiedener venöser Zugänge (Risiko einer fatalen Präzipitbildung von Ceftriaxon-Calciumsalzen im Blutkreislauf des Neugeborenen).
- Bei Patienten über 28 Tage (einschließlich Erwachsene) darf Ceftriaxon nicht gleichzeitig mit calciumhaltigen Infusionslösungen, einschließlich Clinimix 4,5 % G-E durch dasselbe Infusionsbesteck verabreicht werden.
- Wird dasselbe Infusionsbesteck für eine sequentielle Verabreichung verwendet, muss dieses zwischen den Infusionen sorgfältig mit einer kompatiblen Flüssigkeit gespült werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Zweikammer-Beutel sind im Umbeutel zwei Jahre haltbar.

Nach dem Öffnen der Trenn-Naht ist das Produkt 7 Tage bei 2–8 °C gefolgt von 48 Stunden bei einer Temperatur unter 25 °C chemisch und physikalisch stabil.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten ist die Mischung nach der Zugabe von Zusätzen unmittelbar zu verwenden. Wird das Präparat nicht umgehend verabreicht, ist der Anwender bei der Verwendung von Zusätzen für die Lagerungsdauer und Lagerbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung verantwortlich. Im Regelfall darf dann ein Zeitraum von 24 Stunden bei 2–8 °C nicht

überschritten werden, es sei denn, die Zusätze wurden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hinzugefügt. Falls unter bestimmten Bedingungen längere Aufbewahrungsfristen erforderlich sind, stellen wir auf Anfrage gerne Daten zur chemischen und physikalischen Stabilität für die unter Punkt 6.6.c aufgelisteten Substanzen zur Verfügung, bezogen auf 7 Tage Lagerung bei 2 bis 8 °C, gefolgt von 48 Stunden bei unter 25 °C.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Zur Lagerung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Produkte in transparenten Umbeuteln bis zur Anwendung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Clinimix 4,5 % G-E ist in einem Zweikammer-Beutel aus Kunststoff verpackt. Eine Kammer enthält Aminosäurenlösung mit Elektrolyten, die andere Glucoselösung mit Calcium.

Der Zweikammer-Behälter ist ein mehrschichtiger Kunststoffbeutel, der in einem sauerstoffdichten Umbeutel verpackt ist. Der Umbeutel besteht entweder aus aluminisiertem oder transparentem Kunststoffmaterial mit einem Sauerstoff-Absorber. Diesen Sauerstoff-Absorber nach Entfernen des Umbeutels entsorgen. Der Beutel besteht aus einer mehrschichtigen Kunststoff-Folie, die innerste Schicht ist aus EVA (Ethylvinyl-Acetat). Der Beutel steht in zwei verschiedenen Ausführungen zur Verfügung – mit horizontaler oder vertikaler Trenn-Naht (siehe Abbildung 2 oder 4). Die Positionierung der Beutelanschlüsse hängt von der jeweiligen Ausführung ab. Das mehrschichtige Kunststoffmaterial ist mit Lipiden kompatibel.

Zwischen den beiden Kammern befindet sich eine Trenn-Naht. Kurz vor der Verabreichung wird der Zweikammer-Beutel zusammengedrückt oder aufgerollt. Hierdurch öffnet sich die Trenn-Naht und der Inhalt der Beutel vermischt sich.

Es stehen drei verschiedene Größen zur Verfügung:

1 Liter	8 Stück/Karton 1 Stück
1,5 Liter	6 Stück/Karton 1 Stück
2 Liter	4 Stück/Karton 1 Stück

Die Beutelkammern enthalten folgende Volumina:

Beutelkammer	Beutelgröße		
	1 l	1,5 l	2 l
Aminosäurenlösung	500 ml	750 ml	1.000 ml
Glucoselösung	500 ml	750 ml	1.000 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsicht! Erst die Trenn-Naht öffnen und den Inhalt beider Kammern mischen, dann den Inhalt verabreichen.

Clinimix-Lösungen stehen in zwei verschiedenen Beutelausführungen zur Verfügung. Hierzu bitte Abschnitt 6.5 beachten. Die folgende Gebrauchsanweisung gilt für beide Beutelausführungen.

Die Trenn-Naht von Clinimix entweder noch im Umbeutel oder nach Entnehmen aus dem Umbeutel öffnen.

a. Öffnen des Umbeutels

- Die Umverpackung an einer der Einkerbungen aufreißen.
- Nur klare, farblose oder leicht gelbe Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

b. Mischen der Lösungen

- Sicherstellen, dass das Produkt Raumtemperatur hat.
- Den Beutel auf beiden Seiten oben an der Kammer festhalten.
- Trenn-Nähte durch Zusammendrücken des Beutels öffnen. Bei Produkten mit vertikaler Trenn-Naht kann diese Naht auch durch Aufrollen des Beutels geöffnet werden.
- Den Beutel 2- bis 3-mal umdrehen, um die Kammerinhalte zu mischen.
- Aussehen der Lösung nach dem Mischen: klar und farblos oder hellgelbe Lösung.

c. Zusätze zu Clinimix (siehe auch Abschnitt 6.2.)

Zugabe von Zusätzen:

- Aseptische Bedingungen einhalten.
- Stabilität und Kompatibilität der Zusätze sicherstellen.
- Beutelkammern vor Zugabe von Zusätzen aktivieren.
- Injektionsstelle des Beutels vorbereiten.
- Injektionsstelle des Beutels punktieren und Zusätze mittels Injektionsnadel oder Rekonstitutionssets injizieren.
- Beutelinhalt und Zusätze sorgfältig mischen.
- Mischlösung auf Verfärbung und Schwebeteilchen überprüfen.
- Beutel auf Undichtigkeiten überprüfen.
- Korrekte Lagerungsbedingungen der Zusätze sicherstellen.

Wie bei allen parenteral zu verabreichenden Lösungen vor Verwendung von Zusätzen die Kompatibilität prüfen. Lösung vor Hinzufügen von Zusätzen unter aseptischen Bedingungen gründlich mischen.

Vorsicht! Nach dem Öffnen der Trenn-Naht und Mischen der beiden Lösungen können dem Clinimix-Präparat folgende Substanzen zugesetzt werden.

Folgende Zusätze können zu Clinimix hinzugefügt werden:

Siehe Tabelle auf Seite 5

Stabilitätsdaten über Zusätze von sonstigen marktüblichen Lipidemulsionen und ande-

– Lipidemulsionen (z. B. ClinOleic), im Verhältnis von 50–250 ml zu einem Liter Clinimix

	Clinimix 4,5 % G-E 1 l + 250 ml Lipide 20 %	Clinimix 4,5 % G-E 1,5 l + 250 ml Lipide 20 %	Clinimix 4,5 % G-E 2 l + 500 ml Lipide 20 %
Stickstoff (g)	7,0	10,5	14,0
Aminosäuren (g)	43	64	85
Glucose (g)	150	225	300
Lipide (g)	50	50	100
Gesamtkalorien (kcal)	1.270	1.655	2.540
Glucosekalorien (kcal)	600	900	1.200
Fettkalorien (kcal)	500	500	1.000
Verhältnis Glucose/Lipide	55/45	64/36	55/45
Natrium (mmol)	35	53	70
Kalium (mmol)	30	45	60
Magnesium (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcium (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetat (mmol)	70	105	140
Chlorid (mmol)	40	60	80
Phosphat als Hydrogenphosphat (mmol)	15	23	30
pH	6	6	6
Osmolarität (mOsm/l)	1.190	1.255	1.190

– Elektrolyte: pro Liter Clinimix

	Natrium	Kalium	Magnesium	Calcium
Bis zu einer Endkonzentration von	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

– Spurenelemente: pro Liter Clinimix

Bis zu einer Endkonzentration von	Kupfer	10 µmol	Zink	77 µmol
	Chrom	0,14 µmol	Mangan	2,5 µmol
	Fluor	38 µmol	Kobalt	0,0125 µmol
	Selen	0,44 µmol	Molybdän	0,13 µmol
	Iod	0,5 µmol	Eisen	10 µmol

– Vitamine: pro Liter Clinimix

Bis zu einer Endkonzentration von	Vitamin A	1.750 I.E	Biotin	35 µg
	Vitamin B6	2,27 mg	Vitamin B1	1,76 mg
	Vitamin D	110 I.E	Folsäure	207 µg
	Vitamin B12	3,0 µg	Vitamin B2	2,07 mg
	Vitamin E	5,1 mg	Vitamin C	63 mg
	Niacin	23 mg	Vitamin B5	8,63 mg
	Vitamin K	75 µg		

ren Additiven oder Nährstoffen zu Clinimix stellen wir Ihnen auf Anfrage gerne zur Verfügung.

Im Falle von Schlierenbildung durch leichtes Schütteln des Beutels eine homogene Emulsion herstellen. Nur homogene Mischungen verabreichen.

Beim Hinzufügen von Zusätzen unbedingt auf aseptische Arbeitsweise achten.

Zusätze unter Verwendung einer Spritze oder eines Transfersets hinzufügen.

- Hinzufügen von Zusätzen mit einer Spritze oder einem Transferset mit Nadel
- Den Zuspritzanschluss vorbereiten (einzelner Anschluss-Stutzen).

- Anschluss punktieren und Zusatz injizieren.
- Lösung mit den Zusätzen mischen.
- Hinzufügen von Zusätzen mit einem Transferset mit Anstechdorn
- Bitte beachten Sie die Gebrauchsanweisung des jeweiligen Lipid-Transfersets.
- Anstechdorn in den Lipidport (längerer Anschluss) einführen.
- d. Vorbereiten der Anwendung
- Beutel aufhängen.
- Schutzkappe vom Infusionsport abziehen (kürzerer der beiden Beutelan-schlüsse siehe Abbildung 2 oder 4).
- Den Anstechdorn des Verabreichungssets fest in den Infusionsport einführen.

Abbildung 1

Öffnen der Trenn-Naht durch Zusammendrücken beim Zweikammer-Beutel mit der horizontalen Trenn-Naht



Abbildung 2

Schematische Darstellung des Zweikammer-Beutels mit der horizontalen Trenn-Naht

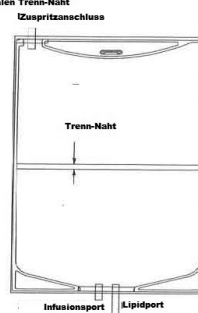


Abbildung 3

Öffnen der Trenn-Naht durch Zusammendrücken oder Aufrollen bei Zweikammer-Beuteln mit der vertikalen Trenn-Naht

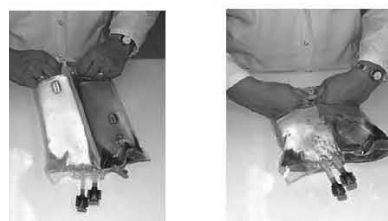
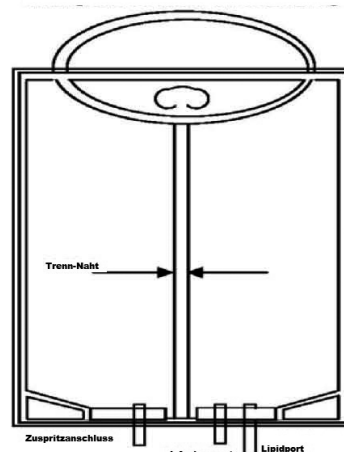


Abbildung 4

Schematische Darstellung des Zweikammer-Beutels mit der vertikalen Trenn-Naht



e. VerabreichungNur zum einmaligen Gebrauch

Das Arzneimittel erst verabreichen, wenn die Trenn-Nähte zwischen den beiden Kammern geöffnet sind und der Inhalt der beiden Kammern gemischt wurde.

Angebrochene Beutel oder Abfallmaterial nicht aufbewahren sondern nach Gebrauch werfen.

Angebrochene Beutel nicht erneut anschließen.

Nicht mehrere Beutel miteinander verbinden, um die Gefahr einer Luftembolie durch möglicherweise im Primärbeutel vorhandene Restluft zu vermeiden.

Bei allen parenteralen Nährlösungen wird während der Verabreichung die Verwendung eines Filters empfohlen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim
Telefon: 089/31701-0
Fax: 089/31701-177
E-Mail: info_de@baxter.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

36204.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:

7.10.1996

Datum der Verlängerung der Zulassung:

02.07.2010

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt