

FACHINFORMATION

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZentroOLIMEL 4,4 % - Emulsion zur Infusion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ZentroOLIMEL 4,4 % wird in einem 3-Kammer-Beutel geliefert. Jeder Beutel enthält eine Glucoselösung, eine Lipidemulsion und eine Aminosäurenlösung.

	Inhalt pro Beutel		
	1000 ml	1500 ml	2000 ml
35 % Glucoselösung (entspricht 35 g/100 ml)	400 ml	600 ml	800 ml
11,1 % Aminosäurenlösung (entspricht 11,1 g/100 ml)	400 ml	600 ml	800 ml
20 % Lipidemulsion (entspricht 20 g/100 ml)	200 ml	300 ml	400 ml

Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Emulsion nach dem Mischen des Inhalts der 3 Kammern:

Wirkstoffe	1000 ml	1500 ml	2000 ml
Raffiniertes Olivenöl + raffiniertes Sojaöl ^a	40,00 g	60,00 g	80,00 g
Alanin	6,41 g	9,61 g	12,82 g
Arginin	4,34 g	6,51 g	8,68 g
Asparaginsäure	1,28 g	1,92 g	2,56 g
Glutaminsäure	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Glycin	3,07 g	4,60 g	6,14 g
Histidin	2,64 g	3,97 g	5,29 g
Isoleucin	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Leucin	3,07 g	4,60 g	6,14 g
Lysin (entspricht Lysinacetat)	3,48 g (4,88 g)	5,23 g (7,31 g)	6,97 g (9,75 g)
Methionin	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Phenylalanin	3,07 g	4,60 g	6,14 g
Prolin	2,64 g	3,97 g	5,29 g
Serin	1,75 g	2,62 g	3,50 g
Threonin	2,21 g	3,32 g	4,42 g
Tryptophan	0,74 g	1,10 g	1,47 g
Tyrosin	0,11 g	0,17 g	0,22 g
Valin	2,83 g	4,25 g	5,66 g
wasserfreie Glucose (entspricht Glucose-Monohydrat)	140,00 g (154,00 g)	210,00 g (231,00 g)	280,00 g (308,00 g)

^a Mischung aus raffiniertem Olivenöl (ca. 80 %) und raffiniertem Sojaöl (ca. 20 %), entsprechend einem Anteil von 20 % essenziellen Fettsäuren gemessen am Gesamtfettsäuregehalt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Nährstoffzufuhr der gebrauchsfertigen Emulsion je Beutelgröße:

	1000 ml	1500 ml	2000 ml
Lipide	40 g	60 g	80 g
Aminosäuren	44,3 g	66,4 g	88,6 g
Stickstoff	7,0 g	10,5 g	14,0 g
Glucose	140,0 g	210,0 g	280,0 g
Energie:			
Gesamtkalorien ca.	1140 kcal	1710 kcal	2270 kcal
Nichteiweiß-Kalorien	960 kcal	1440 kcal	1920 kcal
Glucosekalorien	560 kcal	840 kcal	1120 kcal
Fettkalorien ^(a)	400 kcal	600 kcal	800 kcal
Verhältnis Nichteiweiß- Kalorien/Stickstoff	137 kcal/g	137 kcal/g	137 kcal/g
Verhältnis Glucose- / Fettkalorien	58/42	58/42	58/42
Fett- / Gesamtkalorien	35 %	35 %	35 %
Elektrolyte:			
Phosphat ^(b)	3,0 mmol	4,5 mmol	6,0 mmol
Acetat	31 mmol	46 mmol	62 mmol
pH-Wert	6,4	6,4	6,4
Osmolarität	1220 mOsm/l	1220 mOsm/l	1220 mOsm/l

^a Einschließlich der Kalorien aus gereinigtem Eilecithin

^b Einschließlich des Phosphats aus der Lipidemulsion

3. DARREICHUNGSFORM

Nach dem Mischen:
Emulsion zur Infusion.

Aussehen vor dem Mischen:

- Die Aminosäuren- und die Glucoselösungen sind klar und farblos bis hellgelb.
- Die Lipidemulsion ist eine homogene, milchige Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZentroOLIMEL 4,4 % wird für die parenterale Ernährung bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahre angewendet, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

ZentroOLIMEL 4,4 % eignet sich nicht für Kinder unter 2 Jahren, da für diese keine geeignete Zusammensetzung und Beutelvolumina vorliegen (siehe Abschnitt 4.4, 5.1 und 5.2).

Die nachstehend aufgeführte maximale Tagesdosierung darf nicht überschritten werden. Aufgrund der statischen Zusammensetzung des Mehrkammerbeutels wird möglicherweise der gesamte Nährstoffbedarf des Patienten nicht gleichzeitig gedeckt. Es sind klinische Situationen möglich, in denen der Patient eine von der Zusammensetzung des statischen Beutels abweichende Nährstoffmenge

benötigt. In diesem Fall muss bei einer Anpassung des Volumens (der Dosierung) berücksichtigt werden, welche Auswirkung dies auf die Dosierung aller Nährstoffkomponenten von ZentroOLIMEL haben wird. Zum Beispiel benötigen pädiatrische Patienten möglicherweise mehr als 0,2 mmol/kg Phosphat pro Tag. In diesem Fall können die medizinischen Fachkräfte das Volumen (die Dosierung) von ZentroOLIMEL anpassen, um dem Bedarf gerecht zu werden.

Bei Erwachsenen

Die Dosierung hängt ab vom Energiebedarf, dem klinischen Zustand, dem Körpergewicht und der Fähigkeit des Patienten, die Bestandteile von ZentroOLIMEL 4,4 % zu metabolisieren, sowie von der zusätzlichen oralen/enteralen Energie- oder Proteinzufuhr. Daher sollte die Beutelgröße entsprechend gewählt werden.

Der durchschnittliche Tagesbedarf beträgt:

- 0,16 bis 0,35 g Stickstoff/kg Körpergewicht (1 bis 2 g Aminosäuren/kg), je nach Ernährungszustand und Grad der Stoffwechselbelastung des Patienten,
- 20 bis 40 kcal/kg,
- 20 bis 40 ml Flüssigkeit/kg bzw. 1 bis 1,5 ml pro verbrauchter kcal.

Die maximale Tagesdosis von ZentroOLIMEL 4,4 % basiert auf einer Gesamtenergieaufnahme von 40 kcal/kg in einem Volumen von 35 ml/kg. Dies entspricht 1,5 g/kg Aminosäuren, 4,9 g/kg Glucose und 1,4 g/kg Lipiden. Bei einem Patienten mit 70 kg Körpergewicht entspricht dies 2450 ml ZentroOLIMEL 4,4 % pro Tag und damit einer Aufnahme von 108 g Aminosäuren, 343 g Glucose und 98 g Lipiden (also 2352 Nichteiweiß-Kalorien (kcal) und 2793 Gesamtkalorien (kcal)).

Die Flussrate muss im Normalfall während der ersten Stunde der Infusion schrittweise erhöht und unter Berücksichtigung der verordneten Dosis, des täglich aufgenommenen Volumens und der Infusionsdauer angepasst werden.

Bei ZentroOLIMEL 4,4 % beträgt die maximale Infusionsrate 1,7 ml/kg/Stunde. Dies entspricht 0,08 g/kg/Stunde für Aminosäuren, 0,24 g/kg/Stunde für Glucose und 0,07 g/kg/Stunde für Lipide.

Bei Kindern über 2 Jahre

Es wurden keine klinischen Studien bei Kindern durchgeführt.

Die Dosierung hängt ab vom Energiebedarf, dem klinischen Zustand, dem Körpergewicht und der Fähigkeit des Patienten, die Bestandteile von ZentroOLIMEL 4,4 % zu metabolisieren, sowie von der zusätzlichen oralen/enteralen Energie- oder Proteinzufuhr. Daher sollte die Beutelgröße entsprechend gewählt werden.

Außerdem verringert sich der Tagesbedarf an Flüssigkeit, Stickstoff und Energie kontinuierlich mit dem Alter. Zwei Altersgruppen, 2 bis 11 Jahre und 12 bis 18 Jahre, müssen berücksichtigt werden.

Bei ZentroOLIMEL 4,4 % sind die limitierenden Faktoren in der Altersgruppe der 2- bis 11-jährigen die Phosphatkonzentration für die Tagesdosis (0,2 mmol/kg/Tag)^a und die Lipidkonzentration für die Infusionsrate pro Stunde. In der Altersgruppe der 12- bis 18-jährigen ist die Aminosäurenkonzentration der limitierende Faktor für die Tagesdosis und für die Infusionsrate pro Stunde. Daraus ergibt sich folgende Zufuhr:

Bestandteil	2 bis 11 Jahre		12 bis 18 Jahre	
	Empfohlen ^a	ZentroOLIMEL 4,4 % Max. Vol.	Empfohlen ^a	ZentroOLIMEL 4,4 % Max. Vol.
Maximale Tagesdosis				
Flüssigkeit (ml/kg/Tag)	60 – 120	67	50 – 80	45
Aminosäuren (g/kg/Tag)	1 - 2 (bis zu 3)	2,9	1 – 2	2,0

Glucose (g/kg/Tag)	12 - 14 (bis zu 18)	9,3	3 - 10 (bis zu 14)	6,4
Lipide (g/kg/Tag)	0,5 - 3	2,7	0,5 - 2 (bis zu 3)	1,8
Gesamtenergie (kcal/kg/Tag)	60 – 90	76	30 – 75	52
Maximale Infusionsrate pro Stunde				
ZentroOLIMEL 4,4 % (ml/kg/Stunde)		3,3		2,7
Aminosäuren (g/kg/Stunde)	0,20	0,15	0,12	0,12
Glucose (g/kg/Stunde)	1,2	0,46	1,2	0,38
Lipide (g/kg/Stunde)	0,13	0,13	0,13	0,11

^a Empfohlene Werte nach 2005 ESPGHAN/ESPEN-Richtlinien

Die Flussrate muss im Normalfall während der ersten Stunde der Infusion schrittweise erhöht und unter Berücksichtigung der verordneten Dosis, des täglich aufgenommenen Volumens und der Infusionsdauer angepasst werden.

Es empfiehlt sich im Allgemeinen, die Infusion bei kleinen Kindern mit niedrigen Tagesdosen einzuleiten und schrittweise bis zur maximalen Dosis zu erhöhen (siehe oben).

Art und Dauer 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.

Nach dem Mischen ist die Emulsion homogen und milchig.

Hinweise zur Zubereitung und Handhabung der Emulsion zur Infusion siehe Abschnitt 6.6.

ZentroOLIMEL 4,4 % darf wegen seiner hohen Osmolarität nur über eine zentrale Vene verabreicht werden.

Die empfohlene Infusionsdauer für die parenterale Ernährung beträgt zwischen 12 und 24 Stunden pro Beutel.

Die parenterale Ernährung kann so lange fortgesetzt werden, wie es der klinische Zustand des Patienten erfordert.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von ZentroOLIMEL 4,4 % ist kontraindiziert bei:

- Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern unter 2 Jahren,
- Überempfindlichkeit gegen Ei, Soja, Erdnussproteine oder Mais/Maisprodukte (siehe Abschnitt 4.4) oder einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Angeborenen Störungen des Aminosäurenstoffwechsels,
- Schwerer Hyperlipidämie oder schweren Störungen des Lipidmetabolismus, gekennzeichnet durch Hypertriglyceridämie,
- Schwerer Hyperglykämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine zu rasche Verabreichung von Lösungen zur totalen parenteralen Ernährung (TPE) kann schwere oder sogar tödliche Folgen haben.

Bei Anzeichen oder Symptomen einer allergischen Reaktion (wie z. B. Schwitzen, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Hautausschläge oder Dyspnoe) muss die Infusion unverzüglich abgebrochen werden. Dieses Arzneimittel enthält Sojaöl und Ei-Phosphatid, die Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen können. Es wurden allergische Kreuzreaktionen zwischen Sojabohnen- und Erdnussproteinen beobachtet.

ZentroOLIMEL 4,4 % enthält aus Mais gewonnene Glucose, die bei Patienten mit Allergie gegen Mais oder Maisprodukte zu Überempfindlichkeitsreaktionen führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Auch wenn keine Phosphatsalze in der Lösung vorhanden waren, wurden Präzipitate verschiedener Art beobachtet.

Über vermutete Präzipitat-Bildungen im Blutkreislauf wurde ebenfalls berichtet.

Zusätzlich zur Prüfung der Lösung sollten auch das Infusionsbesteck und der Katheter regelmäßig auf Präzipitate geprüft werden.

Sollten Anzeichen von Atemnot auftreten, muss die Infusion gestoppt und eine medizinische Untersuchung eingeleitet werden.

Andere Arzneimittel oder Substanzen erst dann einer Beutelkammer oder der gebrauchsfertig gemischten Emulsion zusetzen, wenn Kompatibilität und Stabilität der resultierenden Gesamtlösung (vor allem die Stabilität der Lipidemulsion) geprüft wurden. Präzipitatbildungen oder eine Destabilisierung der Lipidemulsion können einen Gefäßverschluss zur Folge haben (siehe Abschnitt 6.2 und 6.6).

Schwere Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, schwere Flüssigkeitsüberladung und schwere Stoffwechselstörungen sind vor Beginn der Infusion zu korrigieren.

Zu Beginn jeder intravenösen Infusion ist eine sorgfältige klinische Überwachung erforderlich.

Infektionen des Gefäßzugangs und Sepsis sind Komplikationen, die bei parenteral ernährten Patienten vorkommen können, insbesondere bei schlecht gepflegten Kathetern sowie durch immunsuppressive Wirkungen von Krankheit oder Arzneimitteln. Durch sorgfältige Überwachung der Laborwerte, Anzeichen und Symptome des Patienten auf Fieber/Schüttelfrost, Leukozytose, technische Komplikationen mit dem Gefäßzugang und Hyperglykämie können Infektionen frühzeitig erkannt werden. Patienten, die parenteral ernährt werden, neigen aufgrund von Mangelernährung und/oder der Grunderkrankung häufiger zu infektiösen Komplikationen. 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.

Während der gesamten Therapie den Wasser- und Elektrolythaushalt, die Serumosmolarität, die Triglyceridkonzentrationen im Serum, den Säure-Basen-Haushalt, den Blutzuckerspiegel, die Leber- und Nierenfunktion, Gerinnungsparameter und Blutbild einschließlich Thrombozyten überwachen.

Im Zusammenhang mit der Verabreichung von ähnlichen Präparaten kam es zu einem Anstieg der Leberenzyme und einer Cholestase. Bei Verdacht auf Leberinsuffizienz sollte eine Kontrolle des Serum-Ammoniaks in Betracht gezogen werden.

Stoffwechselkomplikationen können auftreten, wenn die Nährstoffzufuhr nicht an den Bedarf des Patienten angepasst wird oder die Stoffwechselkapazität 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.

Durch die Verabreichung von Aminosäurenlösungen kann es zu einem akuten Folatmangel kommen. Daher wird empfohlen, täglich Folsäure zuzuführen.

Paravasat-Bildung

Die Katheterstelle soll regelmäßig auf Anzeichen einer Paravasat-Bildung untersucht werden.

Bei einem vorliegenden Paravasat muss die Infusion sofort gestoppt werden, wobei der liegende Katheter bzw. die Kanüle belassen wird, um den Patienten sofort weiter behandeln zu können. Wenn möglich, soll über den liegenden Katheter bzw. die Kanüle eine Absaugung versucht werden, bevor dieser bzw. diese entfernt wird, um die Flüssigkeitsmenge im Gewebe zu reduzieren.

Je nach ausgetretenem Produkt (ggf. auch den zu ZentroOLIMEL hinzugefügten Produkten) und dem Grad/Ausmaß einer evtl. Läsion müssen entsprechende spezifische Maßnahmen ergriffen werden. Dazu können nicht pharmakologische, pharmakologische und/oder chirurgische Maßnahmen gehören. Bei umfangreichen Paravasat-Bildungen soll innerhalb der ersten 72 Stunden ein plastischer Chirurg konsultiert werden.

Die Paravasatstelle soll innerhalb der ersten 24 Stunden mindestens alle 4 Stunden und danach einmal täglich kontrolliert werden.

Die Infusion soll nicht in derselben Zentralvene fortgesetzt werden.

Leberinsuffizienz

Aufgrund des Risikos für das Neuaufreten oder der Verschlechterung neurologischer Störungen im Zusammenhang mit einer Hyperammonämie, nur mit Vorsicht bei Patienten mit Leberinsuffizienz anwenden. Regelmäßige klinische Tests und Laboruntersuchungen sind erforderlich, vor allem eine Kontrolle der Leberfunktionsparameter, der Blut-Glucose-Konzentration, Elektrolyte und Triglyceride.

Niereninsuffizienz

Wegen des Risikos für Neuaufreten 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-, Triglycerid- und Elektrolytstatus muss bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden.

Hämatologie

Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen und Anämie nur mit Vorsicht anwenden. Blutbild und Gerinnungsparameter sind engmaschig zu kontrollieren.

Endokrines System und Stoffwechsel

Nur mit Vorsicht anwenden bei Patienten mit:

- Metabolischer Azidose. Bei Lactatazidose wird von der Applikation von Kohlenhydraten abgeraten. Regelmäßige klinische und labortechnische Untersuchungen sind erforderlich.
- Diabetes mellitus: Überwachung der Glucosekonzentration, Glucosurie, Ketonurie und, soweit erforderlich, Anpassung der Insulindosis.
- Hyperlipidämie, da die Emulsion zur Infusion Lipide enthält. Regelmäßige klinische und labortechnische Untersuchungen sind erforderlich.
- Störungen des Aminosäurenstoffwechsels.

Die Konzentration der Triglyceride im Serum und die Lipid-Clearance des Patienten müssen regelmäßig überprüft werden.

Die Konzentration der Triglyceride im Serum darf unter laufender Infusion 3 mmol/l nicht überschreiten.

Bei Verdacht auf eine Fettstoffwechselstörung wird empfohlen, die Triglycerid-Konzentration im Serum täglich 5 bis 6 Stunden nach Beendigung der Lipidzufuhr zu bestimmen. Bei Erwachsenen muss die Lipid-Clearance im Serum in weniger als 6 Stunden nach Beendigung der Infusion einer

Lipidemulsion abgeschlossen sein. Die nächste Infusion darf erst begonnen werden, wenn sich die Triglycerid-Konzentration im Serum normalisiert hat.

Bei vergleichbaren Präparaten wurde über ein so genanntes „Fat-Overload-Syndrom“ (Fettüberladungssyndrom) berichtet. Eine verminderte Fähigkeit zur Ausscheidung der in ZentroOLIMEL enthaltenen Lipide kann zu einem „Fat-Overload-Syndrom“ führen. Dieses Krankheitsbild ist üblicherweise die Folge einer Überdosierung, kann jedoch auch bei vorschriftsmäßiger Anwendung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Hyperglykämie muss die Infusionsrate von ZentroOLIMEL angepasst und/oder Insulin verabreicht werden.

NICHT IN EINE PERIPHERE VENE VERABREICHEN.

Bei Verwendung von Zusätzen unbedingt vor der Verabreichung die endgültige Osmolarität der Mischlösung bestimmen. Die Wahl einer periphervenösen oder einer zentralvenösen Verabreichung richtet sich nach der Osmolarität der gebrauchsfertigen Mischlösung. Ist die gebrauchsfertige Mischlösung bei der Verabreichung hyperton, kann dies bei periphervenöser Verabreichung zu einer Venenreizung führen.

Obwohl das Präparat einen natürlichen Gehalt an Spurenelementen und Vitaminen aufweist, reichen die Konzentrationen nicht aus, um den Bedarf zu decken. Daher sollten diese zugesetzt werden, um das Entstehen von Mangelerscheinungen zu verhindern. Dabei bitte die Anweisungen zum Hinzufügen von Zusätzen zu diesem Produkt beachten.

Bei der Anwendung von ZentroOLIMEL 4,4 % bei Patienten mit erhöhter Osmolarität, Nebenniereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder Lungendysfunktion ist erhöhte Vorsicht geboten.

Bei mangelernährten Patienten kann das Einleiten einer parenteralen Ernährung zur Flüssigkeitsverschiebung führen, die wiederum Lungenödeme, Stauungsinsuffizienz sowie ein Absinken der Serumwerte von Kalium, Phosphor, Magnesium oder wasserlöslicher Vitamine zur Folge haben kann. Solche Veränderungen können innerhalb von 24 bis 48 Stunden auftreten. Deshalb empfiehlt es sich, die parenterale Ernährung langsam und vorsichtig einzuleiten und dabei den Flüssigkeitshaushalt, Elektrolyte, Spurenelemente und Vitamine engmaschig zu überwachen und ggf. zu korrigieren.

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

Spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen

Bei Verabreichung an Kinder über 2 Jahre unbedingt einen Beutel mit einem Beutelvolumen verwenden, das der Tagesdosis entspricht.

ZentroOLIMEL 4,4 % eignet sich nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren, da:

- die Glucose-Zufuhr zu gering ist, was zu einem niedrigen Verhältnis von Glucose/Lipiden führt;
- das Fehlen von Cystein zu einem ungeeigneten Aminosäurenprofil führt;
- die Phosphat-Konzentrationen zu niedrig sind und andere Elektrolyte nicht enthalten sind;
- die Beutelvolumina nicht dem Bedarf entsprechen.

Bei Kindern über 2 Jahre zusätzlich Glucose infundieren, um die oben genannte empfohlene Tagesdosis zu erreichen. Um bei Kindern die empfohlenen Dosen zu erzielen, ergänzend Phosphat und Calcium verabreichen (ca. 0,2 mmol/kg/Tag).

Die maximale Infusionsrate beträgt 3,3 ml/kg/Stunde bei 2- bis 11-jährigen und 2,7 ml/kg/Stunde bei 12- bis 18-jährigen.

Vitamine und Spurenelemente müssen immer zugeführt werden. In diesem Fall dürfen ausschließlich pädiatrische Formulierungen verwendet werden.

Um Risiken durch zu hohe Infusionsraten zu vermeiden, wird eine kontinuierliche und kontrollierte Infusion empfohlen.

Die intravenöse Infusion von Aminosäuren ist mit einer erhöhten Ausscheidung von Spurenelementen, insbesondere Kupfer und Zink, über den Harn verbunden. Dies ist bei der Dosierung von Spurenelementen zu beachten, insbesondere bei intravenöser Langzeiternährung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

ZentroOLIMEL 4,4 % darf aufgrund des Risikos einer Pseudoagglutination nicht gleichzeitig mit Blut durch dasselbe Infusionsset verabreicht werden.

Die in dieser Emulsion enthaltenen Lipide können die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinträchtigen (z. B. Bestimmung von Bilirubin, Lactat-Dehydrogenase, Sauerstoffsättigung, Hämoglobin-Konzentration), wenn die Blutprobe vor Eliminierung der Lipide entnommen wird. (Die Lipid-Clearance ist im Allgemeinen nach einer Fettkarenz über 5 bis 6 Stunden abgeschlossen).

ZentroOLIMEL enthält in Lipidemulsionen natürlich vorkommendes Vitamin K. Die empfohlenen Dosierungen von ZentroOLIMEL führen zu Vitamin K-Konzentrationen, die keinen Einfluss auf die Wirkung von Cumarin-Derivaten erwarten lassen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten für die Anwendung von ZentroOLIMEL 4,4 % bei Schwangeren oder in der Stillzeit vor. Die Verabreichung von ZentroOLIMEL 4,4 % während der Schwangerschaft und Stillzeit kann unter Berücksichtigung von Anwendung und Indikationen nötigenfalls in Erwägung gezogen werden.

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

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung können Nebenwirkungen auftreten (zum Beispiel: Überdosierung oder zu hohe Infusionsrate (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

Treten zu Beginn der Infusion anormale Zeichen wie Schwitzen, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Hautausschläge oder Atemnot auf, ist die Infusion sofort abubrechen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit ZentroOLIMEL 5,7 % in einer randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie berichtet. 28 Patienten mit unterschiedlichem medizinischen Zustand (z. B. postoperative Nahrungskarenz, schwere Mangelernährung, unzureichende oder verbotene enterale Nahrungsaufnahme) wurden eingeschlossen und behandelt; die Patienten in der ZentroOLIMEL-Gruppe erhielten Dosen von bis zu 40 ml/kg/Tag über einen Zeitraum von 5 Tagen.

Die zusammengefassten Daten aus klinischen Studien und den Erfahrungen nach Markteinführung weisen auf die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) im Zusammenhang mit ZentroOLIMEL 4,4 % hin:

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff gemäß MedDRA	Häufigkeit ^a
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Häufig ^a
	Hypertriglyceridämie	Häufig ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Häufig ^a
	Diarrhoe	Häufig ^a
	Übelkeit	Häufig ^a
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Paravasat-Bildung was zu folgenden Beschwerden an der Infusionsstelle führen kann: Schmerzen, Reizung, Schwellung/Ödem, Erythem/Wärme, Hautnekrose, Blasen/Bläschen, Entzündung, Induration, Hautspannen	Nicht bekannt ^b

^a Die Häufigkeit wird folgendermaßen angegeben: 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 ($< 1/10.000$); oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

^b Nebenwirkungen basieren auf Anwendungsbeobachtungen zu ZentroOLIMEL;

Folgende klassenspezifische Nebenwirkungen wurden in anderen Quellen mit ähnlichen parenteralen Nährlösungen beschrieben. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie

Leber- und Gallenerkrankungen: Cholestase, Hepatomegalie, Ikterus

Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeit

Untersuchungen: Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Erhöhte Transaminasen, erhöhter Bilirubinwerte im Blut, erhöhte Leberenzyme

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Azotämie

Gefäßerkrankungen: Lungengefäßpräzipitate (Lungengefäßembolien und Atemnot) (siehe Abschnitt 4.4)

Fettüberladungssyndrom (sehr selten)

Bei vergleichbaren Präparaten wurde über ein so genanntes „Fat-Overload-Syndrom“ (Fettüberladungssyndrom) berichtet. Dieses kann durch eine unsachgemäße Anwendung (z. B. Überdosierung und/oder eine höhere Infusionsrate als empfohlen, siehe Abschnitt 4.9) hervorgerufen werden. Die Anzeichen und Symptome dieses Syndroms können auch bei sachgemäßer Anwendung zu Beginn einer Infusion auftreten. Eine verminderte oder eingeschränkte Fähigkeit, die in ZentroOLIMEL enthaltenen Lipide zu metabolisieren, verbunden mit einer verlangsamten Plasma-Clearance, kann zu dem sogenannten „Fettüberladungssyndrom“ führen. Dieses Krankheitsbild geht mit einer plötzlichen Verschlechterung des klinischen Gesamtzustands des Patienten einher und wird durch Symptome wie Fieber, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Koagulationsstörungen,

Hyperlipidämie, Fettinfiltration der Leber (Hepatomegalie), Verschlechterung der Leberfunktion und Manifestationen im zentralen Nervensystem (z. B. Koma) gekennzeichnet. Alle Symptome bilden sich normalerweise wieder zurück, nachdem die Infusion der Lipidemulsion gestoppt wurde.

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 das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung (Überdosierung und/oder Infusionsrate höher als empfohlen) kann es zu Anzeichen einer Hypervolämie und einer Azidose kommen.

Eine zu schnelle Infusion oder die Verabreichung eines zu hohen Volumens kann zu Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Hitzewallung, Hyperhidrosis und Störungen des Elektrolythaushalts führen. In diesen Fällen ist die Infusion sofort abzubrechen.

Wenn die Infusionsrate von Glucose die Clearance-Rate übersteigt, kann dies zu Hyperglykämie, Glucosurie oder einem hyperosmolaren Syndrom führen.

Eine verminderte Lipid-Clearance kann zu einem „Fat-Overload-Syndrom“ führen. Die Symptome dieses Krankheitsbildes sind nach Abbruch der Lipidinfusion in der Regel reversibel (siehe auch Abschnitt 4.8).

In schweren Einzelfällen kann eine Hämodialyse, Hämofiltration oder Hämodiafiltration erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lösungen zur parenteralen Ernährung / Kombinationen
ATC-Code: B05 BA10.

Der Gehalt von ZentroOLIMEL 4,4 % an Stickstoff (L-Aminosäuren) und Energie (Glucose und Triglyceride) dient der Aufrechterhaltung eines angemessenen Stickstoff-/Energiehaushaltes.

Diese Formulierung ohne Elektrolyte ermöglicht eine individuelle Anpassung der Elektrolytzufuhr gemäß dem speziellen Bedarf des Patienten.

Die Lipidemulsion in ZentroOLIMEL 4,4 % ist eine Mischung aus raffiniertem Olivenöl und raffiniertem Sojaöl (Verhältnis 80/20). Die ungefähre Verteilung der Fettsäuren ist wie folgt:

- 15 % gesättigte Fettsäuren (GFS)
- 65 % einfach ungesättigte Fettsäuren (EUFS)

- 20 % mehrfach ungesättigte essenzielle Fettsäuren (MUFS)

Das Verhältnis Phospholipide/Triglyceride beträgt 0,06.

Olivenöl enthält eine signifikante Menge an Alpha-Tocopherol, das zusammen mit einer mäßigen Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren dazu beiträgt den Vitamin-E-Status zu verbessern und die Lipid-Peroxidation reduziert.

Die Aminosäurenlösung enthält 17 L-Aminosäuren (einschließlich 8 essenzieller Aminosäuren), die für die Proteinsynthese notwendig sind.

Die Aminosäuren stellen darüber hinaus eine Energiequelle dar. Ihre Oxidation führt zur Ausscheidung von Stickstoff in Form von Harnstoff.

Das Aminosäuren-Profil ist wie folgt:

- Essenzielle Aminosäuren/Gesamt-Aminosäuren: 44,8 %
- Essenzielle Aminosäuren (g)/Gesamt-Stickstoff (g): 2,8 %
- Verzweigtkettige Aminosäuren/Gesamt-Aminosäuren: 18,3 %

Die Kohlenhydratquelle ist Glucose.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Inhaltsstoffe von ZentroOLIMEL 4,4 % (Aminosäuren, Elektrolyte, Glucose und Lipide) werden auf die gleiche Weise verteilt, metabolisiert und ausgeschieden wie bei getrennter Verabreichung dieser Substanzen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

ZentroOLIMEL 4,4 % wurde nicht in präklinischen Studien geprüft.

In präklinischen Studien zur Toxizität der in ZentroOLIMEL 4,4 % enthaltenen Lipidemulsion zeigten sich die typischen Veränderungen, die bei hoher Aufnahme von Lipidemulsion auftreten: Fettleber, Thrombozytopenie und Erhöhung der Cholesterin-Konzentration.

Präklinische Studien zu den in ZentroOLIMEL 4,4 % enthaltenen Aminosäuren- und Glucoselösungen in unterschiedlichen qualitativen Zusammensetzungen und Konzentrationen erbrachten jedoch keine Hinweise auf eine spezifische Toxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kammer mit Lipidemulsion:

Gereinigt Eiphsphatid, Glycerol, Natriumoleat, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

Kammer mit Aminosäurenlösung:

Essigsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

Kammer mit Glucoselösung:

Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Andere Arzneimittel oder Substanzen erst dann einer der drei Beutelkammern oder der gebrauchsfertig gemischten Emulsion zusetzen, wenn die Kompatibilität und die Stabilität der resultierenden Gesamtlösung (vor allem die Stabilität der Lipidemulsion) geprüft wurden.

Inkompatibilitäten können z.B. durch eine überhöhte Azidität (niedriger pH-Wert) oder einen ungeeigneten Gehalt an zweiwertigen Kationen (Ca^{2+} und Mg^{2+}) verursacht werden, was zu einer Destabilisierung der Lipidemulsion führen kann.

Wie bei allen Zusätzen zur parenteralen Ernährung muss auch bei Zusatz von Calcium und Phosphaten auf die Mischungsverhältnisse geachtet werden. Wird zu viel Calcium und Phosphat zugegeben, insbesondere in Form von Mineralsalzen, kann dies zur Bildung von Calciumphosphat-Ausfällungen führen.

Aufgrund des Risikos einer Präzipitat-Bildung sollte ZentroOLIMEL nicht mit Ampicillin oder Fosphenytoin über dasselbe Infusionsbesteck verabreicht oder mit diesen Arzneimitteln gemischt werden.

Unbedingt die Kompatibilität von Lösungen prüfen, die gleichzeitig über dasselbe Infusionssystem, denselben Katheter oder dieselbe Kanüle appliziert werden.

Nicht vor, gleichzeitig mit oder nach der Gabe von Blut durch dasselbe Infusionsbesteck verabreichen, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre bei unbeschädigter Umverpackung.

Nach dem Mischen

Es wird empfohlen das Produkt nach dem Öffnen der Trenn-Nähte zwischen den drei Kammern sofort zu verwenden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass die gebrauchsfertige Emulsion über einen Zeitraum von 7 Tagen (bei 2 °C bis 8 °C), gefolgt von 48 Stunden bei einer maximalen Temperatur von 25 °C stabil ist.

Nach Hinzufügen von Zusätzen (z.B. Elektrolyte, Spurenelemente und Vitamine, siehe Abschnitt 6.6)

Die Stabilität für bestimmte Mischlösungen konnte über 7 Tage (bei 2 °C bis 8 °C), gefolgt von 48 Stunden bei einer maximalen Temperatur von 25 °C nachgewiesen werden.

Mischlösungen sollten aus mikrobiologischen Gründen grundsätzlich sofort verwendet werden. Wird das Präparat nicht umgehend verwendet, ist der Anwender für Lagerdauer und Lagerbedingungen dieser gebrauchsfertigen Lösung verantwortlich. Im Regelfall darf dann ein Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Zusätze wurden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hinzugefügt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

In der Umverpackung aufbewahren.

Zur Lagerung des gebrauchsfertigen Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der 3-Kammer-Beutel ist ein mehrschichtiger Kunststoffbeutel. Die innere (Kontakt-)Schicht des Beutelmaterials besteht aus einer Mischung verschiedener polyolefiner Copolymere. Sie ist

kompatibel mit Aminosäurenlösungen, Glucoselösungen und Lipidemulsionen. Die anderen Schichten bestehen aus Polyethylen-Vinylacetat (EVA) und einem Copolyester.

Die Kammer mit Glucoselösung ist mit einem Zuspritzanschluss ausgestattet, durch den Arzneimittelzusätze injiziert werden können.

Die Aminosäurenkammer besitzt einen Infusionsport, in den der Anstechdorn eines Infusionssets eingeführt werden kann.

Der Beutel befindet sich in einer sauerstoffdichten Umverpackung mit einem Sauerstoff-Absorber.

Packungsgrößen:

Beutel mit 1000 ml: 1 Karton mit 6 Beuteln

Beutel mit 1500 ml: 1 Karton mit 4 Beuteln

Beutel mit 2000 ml: 1 Karton mit 4 Beuteln

1 Beutel mit 1000 ml, 1500 ml oder 2000 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Öffnen

Die Schutz-Umverpackung entfernen.

Den Beutel mit Sauerstoff-Absorber entsorgen.

Die Unversehrtheit des Beutels und der Trenn-Nähte überprüfen. Nur verwenden, wenn der Beutel unbeschädigt ist, die Trenn-Nähte intakt sind (also der Inhalt der 3 Beutelkammern noch nicht vermischt ist), die Aminosäuren- und die Glucoselösung klar, farblos bis hellgelb und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sind, und die Lipidemulsion homogen und milchig ist.

Mischen der Lösungen und der Emulsion

Es muss sichergestellt werden, dass das Produkt Raumtemperatur hat, wenn die Trenn-Nähte geöffnet werden.

Den Beutel von der Beuteloberseite her (Ende mit der Ausstanzung) mit den Händen zusammendrücken bzw. -rollen, um die Trenn-Nähte zu öffnen. Die nicht-permanenten Trenn-Nähte öffnen sich von der Seite der Zugänge aus. Den Beutel weiter aufrollen, bis die Trenn-Nähte etwa bis zur Hälfte geöffnet sind.

Den Beutel mindestens 3 Mal umdrehen, um die Kammerinhalte zu mischen.

Nach dem Mischen sieht die Emulsion homogen und milchig aus.

Zusätze

Das Fassungsvermögen des Beutels reicht aus, um Zusätze wie beispielsweise Vitamine, Elektrolyte und Spurenelemente zuzuspritzen.

Jegliche Zusätze (einschließlich Vitamine) zur gebrauchsfertigen Mischung (nach dem Öffnen der Trenn-Nähte und dem Mischen des Beutelinhalts) hinzufügen.

Vitamine können der Kammer mit Glucoselösung auch vor dem Mischen der Lösung (also vor dem Öffnen der Trenn-Nähte und dem Mischen der drei Kammerinhalte) zugesetzt werden.

Beim Hinzufügen von Zusätzen zu elektrolythaltigen Lösungen soll die bereits im Beutel enthaltene Menge an Elektrolyten berücksichtigt werden.

Zusätze müssen unter aseptischen Bedingungen von qualifiziertem Personal hinzugefügt werden.

Elektrolyte können entsprechend der nachfolgenden Tabelle zu ZentroOLIMEL 4,4 % hinzugefügt werden:

Pro 1000 ml			
	Enthaltene Menge	Maximal zusetzbare Menge	Maximale Gesamtmenge
Natrium	0 mmol	150 mmol	150 mmol
Kalium	0 mmol	150 mmol	150 mmol
Magnesium	0 mmol	5,6 mmol	5,6 mmol
Calcium	0 mmol	5,0 (3,5 ^(a)) mmol	5,0 (3,5 ^(a)) mmol
Anorganisches Phosphat	0 mmol	8,0 mmol	8,0 mmol
Organisches Phosphat	3 mmol ^(b)	22 mmol	25 mmol ^(b)

^a Wert, der dem Zusatz an anorganischem Phosphat entspricht

^b Einschließlich Phosphat aus der Lipidemulsion

Spurenelemente und Vitamine:

Die Stabilität wurde mit handelsüblichen Vitamin- und Spurenelementpräparaten (letztere enthielten bis zu 1 mg Eisen) nachgewiesen.

Informationen zur Kompatibilität mit anderen Zusätzen werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

Wenn Zusätze verwendet werden, muss vor der Verabreichung über eine periphere Vene die endgültige Osmolarität der Mischlösung bestimmt werden.

Hinzufügen von Zusätzen:

- Aseptische Bedingungen sicherstellen.
- Den Zuspritzanschluss des Beutels vorbereiten.
- Den Anschluss durchstechen und die Zusätze über eine Injektionsnadel oder einen Mischadapter injizieren.
- Den Beutelinhalt mit den Zusätzen mischen.

Vorbereitung der Infusion

Aseptische Bedingungen sicherstellen.

Den Beutel aufhängen.

Die Kunststoff-Schutzabdeckung vom Infusionsanschluss entfernen.

Den Dorn des Infusionssets fest in den Infusionsanschluss einführen.

Anwendung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Das Arzneimittel nur dann verabreichen, wenn die Trenn-Nähte zwischen den 3 Kammern geöffnet sind und der Inhalt der 3 Kammern gemischt wurde.

Es muss sichergestellt werden, dass die gebrauchsfertige Emulsion zur Infusion keine Anzeichen von Phasentrennung aufweist.

Nach dem Öffnen des Beutels dessen Inhalt unverzüglich verwenden. Angebrochene Beutel unter keinen Umständen für eine spätere Infusion aufbewahren. Angebrochene Beutel nicht wieder anschließen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sowie alle erforderlichen Gerätschaften sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Healthcare GmbH, A-1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr. 1-29004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 25. Februar 2010

Datum der Verlängerung der Zulassung: 21 Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig