

FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clinimix 3 % G-E - Infusionsbeutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clinimix 3 % G-E befindet sich in einem Zwei-Kammer-Beutel aus Kunststoff: eine Kammer beinhaltet eine Aminosäurenlösung mit Elektrolyten; die andere enthält eine Glucoselösung mit Calcium.

Die Aminosäuren-Infusionslösung enthält 15 L-Aminosäuren (8 essentielle Aminosäuren), die für die Proteinsynthese erforderlich sind.

Das Aminosäurenprofil ist wie folgt:

- Essentielle Aminosäuren/Gesamtaminosäuren = 41,3 %
- Essentielle Aminosäuren/Gesamtstickstoff = 2,83
- Verzweigt-kettige Aminosäuren/Gesamtaminosäuren = 19 %

Die Zusammensetzung nach Art und Menge ist für Clinimix 3 % G-E wie folgt:

	5,5 % Aminosäuren- Lösung mit Elektrolyten	15 % Glucose- Lösung mit Calcium
Arzneilich wirksame Bestandteile		
L-Leucin	4,02 g/l	-
L-Phenylalanin	3,08 g/l	-
L-Methionin	2,20 g/l	-
L-Lysin	3,19 g/l	-
(als L-Lysinhydrochlorid)	(3,99 g/l)	
L-Isoleucin	3,30 g/l	-
L-Valin	3,19 g/l	-
L-Histidin	2,64 g/l	-
L-Threonin	2,31 g/l	-
L-Tryptophan	0,99 g/l	-
L-Alanin	11,39 g/l	-
L-Arginin	6,33 g/l	-
Glycin	5,67 g/l	-
L-Prolin	3,74 g/l	-
L-Serin	2,75 g/l	-
L-Tyrosin	0,22 g/l	-
Natriumacetat 3H ₂ O	4,31 g/l	-
Kaliummonohydrogenphosphat	5,22 g/l	-
Natriumchlorid	2,24 g/l	-
Magnesiumchlorid, 6H ₂ O	1,02 g/l	-
Glucose	-	150 g/l
(entspr. Glucose-Monohydrat)		(165 g/l)
Calciumchlorid, 2 H ₂ O	-	0,66 g/l

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Nach dem Mischen der beiden Kammerinhalte erhält man folgende Zusammensetzung der Mischlösung für alle verfügbaren Beutelgrößen:

	Clinimix 3 % G-E	Clinimix 3 % G-E	Clinimix 3 % G-E
	1 l	1,5 l	2 l
Stickstoff (g)	4,6	6,8	9,1
Aminosäuren (g)	28	41	55
Glucose (g)	75	113	150
Gesamtkalorien (kcal)	410	615	820
Glucose-Kalorien (kcal)	300	450	600
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)	50	75	100
Chlorid (mmol)	40	60	80
Phosphat als Hydrogenphosphat (mmol)	15	23	30
pH	6		
Osmolarität (mOsm/l)	845		

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

- Aussehen vor dem Mischen der Kammern: Die Aminosäure- und Glucoselösungen sind klar und farblos oder leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Parenterale Ernährung, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist. Im Falle einer parenteralen Langzeiternährung kann zum Zwecke der Kalorienzufuhr und der Zugabe essentieller Fettsäuren eine Fettemulsion zu Clinimix zugemischt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung soll individuell an den Nährstoff- und Flüssigkeitsbedarf, den Energieverbrauch, den klinischen Zustand, das Körpergewicht und die Fähigkeit des Patienten Bestandteile von Clinimix zu metabolisieren, sowie der zusätzlichen oralen/enteralen Energie- oder Proteinzufuhr angepasst werden.

Bei Erwachsenen beträgt der Bedarf zwischen 0,16 g Stickstoff/kg/Tag (ca. 1 g Aminosäuren/kg/Tag) und 0,32 g Stickstoff/kg/Tag (ca. 2 g Aminosäuren/kg/Tag).

Bei Kleinkindern beträgt der Bedarf zwischen 0,16 g Stickstoff/kg/Tag (ca. 1,0 g Aminosäuren/kg/Tag) und 0,40 g Stickstoff/kg/Tag (ca. 2,5 g Aminosäuren/kg/Tag).

Bei Erwachsenen und Patienten zwischen 12 und 18 Jahren liegt der kalorische Bedarf im Bereich von 25 kcal/kg/Tag bis 40 kcal/kg/Tag, abhängig vom Ernährungszustand des Patienten und dem Grad der Katabolie. Patienten unter 12 Jahren können einen höheren Bedarf haben.

Die maximale Tagesdosis eines jeden Bestandteils von Clinimix 3 % G-E (d.s. Aminosäuren und Glucose) richtet sich nach dem individuellen Ernährungsbedarf und der Verträglichkeit für den Patienten.

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 3 ml/kg Körpergewicht und Stunde bzw. 180 ml/Stunde bis 210 ml/Stunde (für Patienten mit 60 bis 70 kg Körpergewicht). Die maximale Tagesdosis beträgt 40 ml/kg Körpergewicht z. B. 2400 bis 2800 ml (für Patienten mit 60 bis 70 kg Körpergewicht).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung soll individuell an den Nährstoff- und Flüssigkeitsbedarf, den Energieverbrauch, den klinischen Zustand, das Körpergewicht und die Fähigkeit des Patienten Bestandteile von Clinimix zu metabolisieren, sowie der zusätzlichen oralen/enteralen Energie- oder Proteinzufuhr angepasst werden. Zusätzlich sinkt der tägliche Bedarf an Flüssigkeit, Stickstoff und Energie mit zunehmendem Alter kontinuierlich.

Es können klinische Situationen vorliegen, bei denen der Nährstoffbedarf des Patienten der Zusammensetzung von Clinimix abweicht. In diesem Fall muss bei einer Anpassung des Volumens (der Dosierung) berücksichtigt werden, welche Auswirkung dies auf die Dosierung aller Nährstoffkomponenten von Clinimix haben wird. Die Infusionsrate und das Volumen sollen vom behandelnden Arzt mit Erfahrung in pädiatrischer parenteraler Ernährung und intravenöser Flüssigkeitstherapie bestimmt werden. Dieses Produkt enthält nicht die für Neugeborene und Säuglinge bedingt essentiell angesehenen Aminosäuren Cystein und Taurin.

Dieses Arzneimittel wird nicht für Frühgeborene und Neugeborene und für Kinder unter 2 Jahren empfohlen.

Für Kinder ab 2 Jahren sollen Cystein und Taurin, bei Bedarf vom behandelnden Arzt mit Erfahrung in pädiatrischer parenteraler Ernährung und intravenöser Flüssigkeitstherapie, verabreicht werden.

Empfohlene Clinimix 3 % G-E Dosierung nach Altersgruppe

Alter	Patienten von 2 bis 3 Jahren		Patienten von 3 bis 11 Jahren		Patienten von 12 bis 18 Jahren	
	Empfohlene Dosierung ¹	Maximale empfohlene Dosierung	Empfohlene Dosierung ¹	Maximale empfohlene Dosierung	Empfohlene Dosierung ¹	Maximale empfohlene Dosierung
Infusionsrate (ml/kg/h)		1,7		1,7		1,7
Flüssigkeit (ml/kg/d)	80-120	40,0	60-100	40,0	50-80	40,0
Aminosäuren(g/kg/d) (Stickstoff (g/kg/d))	1,0-2,5 (0,16-0,4)	1,1(0,18)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,1(0,18)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,1(0,18)
Glucose (g/kg/d)	2,2-8,6	3,0	1,4-8,6	3,0	0,7-5,8	3,0
Limitierende Komponente		Magnesium		Magnesium		Magnesium

¹Maximal empfohlene Werte nach 2018 ESPGHAN/ESPEN-Richtlinien

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.

Das Produkt erst verabreichen, nachdem die Trennnaht geöffnet und der Inhalt der Beutelkammern gründlich gemischt wurde. Aussehen nach dem Mischen: klare und farblose oder leicht gelbliche Lösung. Hinweise zur Zubereitung und Handhabung der Lösung siehe Abschnitt 6.6.

Bei peripherenvenöser Verabreichung ist die Osmolarität der spezifischen Infusionslösung zu berücksichtigen. Lösungen bzw. Mischlösungen mit einer Osmolarität von mehr als 800 mOsm/l sollten zentralvenös infundiert 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 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.

Bei der Verabreichung an Neugeborene und Kinder unter 2 Jahren sollte die Lösung (in Beuteln und Systemen zur Verabreichung) bis zum Abschluss der Verabreichung vor Lichtexposition geschützt werden (siehe Abschnitte 4.4, 6.3 und 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der Lösung oder gegen die Bestandteile des Beutels.
- Aminosäuren-Stoffwechselstörungen
- Schwere Hyperglykämie
- Metabolische Azidose, Hyperlaktatämie
- Elektrolythaltige Clinimix-Lösungen dürfen nicht angewendet werden bei Patienten mit Hyperkaliämie und Hybernatriämie und bei Patienten mit pathologisch erhöhten Magnesium-, Calcium und/oder Phosphatkonzentrationen im Plasma.
- Wie für andere Calcium-haltige Infusionslösungen gilt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Clinimix 3 % G-E 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, Hyperhidrose, Fieber und Schüttelfrost wurden bei Clinimix berichtet.

Anaphylaxie wurde mit anderen parenteral zu verabreichenden Nährlösungen berichtet.

Eine spezielle klinische Überwachung ist zu Beginn einer intravenösen Infusion erforderlich. Bei Auftreten anormaler Anzeichen oder Symptome, z. B. für Überempfindlichkeit oder für Infusionsreaktionen, muss die Infusion sofort abgebrochen werden.

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 einer Bildung von Calciumphosphat-Präzipitaten. Präzipitate wurden auch bei Abwesenheit von Phosphatsalzen in der Lösung beobachtet.

Es gibt auch Berichte über die Entstehung von Präzipitaten vor dem integrierten Filter und Vermutungen über eine in-vivo Präzipitatbildung.

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

Bei Patienten älter als 28 Tage (einschließlich Erwachsene) darf Ceftriaxon nicht gleichzeitig mit calciumhaltigen Infusionslösungen, einschließlich Clinimix 3 % G-E durch dasselbe Infusionsbesteck verabreicht werden (z.B. über eine Y-Verbindung). Wird dasselbe Infusionsbesteck für eine sequentielle Verabreichung verwendet, muss dieses zwischen den Infusionen sorgfältig mit einer kompatiblen Flüssigkeit gespült 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, während der Patient anabolisch wird. Thiaminmangel und Flüssigkeitsretention können ebenfalls auftreten. Durch engmaschige Überwachung und langsame Steigerung der Ernährungszufuhr bei gleichzeitiger Vermeidung einer Überdosierung kann solchen Komplikationen vorgebeugt werden.

Hypertonische Lösungen können bei Infusion in eine periphere Vene zu Venenreizungen führen. Die Wahl zwischen einer peripheren und einer zentralen Vene hängt von der endgültigen Osmolarität der Mischung ab. Ein allgemein anerkannter Grenzwert für die periphere Infusion sind etwa 800 mOsm/l, jedoch kann der Wert je nach Alter und Allgemeinzustand des Patienten und charakteristischer Beschaffenheit seiner peripheren Venen erheblich schwanken.

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.

Häufige klinische Untersuchungen und Laboranalysen sind zur genauen Überwachung während der Verabreichung der Nährstofflösungen notwendig. Dazu sollten das Ionogramm sowie Nieren- und Leberfunktionstests gehören.

Der Elektrolytbedarf der mit den Nährstofflösungen versorgten Patienten sollte sorgfältig überprüft und überwacht werden, besonders bei Gabe von elektrolytfreien Lösungen. Clinimix ohne Elektrolyte sollte nicht bei Hypokaliämie und Hyponatriämie verwendet werden.

Glucoseintoleranz ist eine häufig auftretende metabolische Komplikation bei schwerkranken Patienten. Bei der Infusion dieser Produkte kann es zu Hyperglykämie, Glukosurie und hyperosmolarem Syndrom kommen. Der Glucosegehalt in Blut und Harn sollte regelmäßig überprüft und für Diabetiker die Insulindosis ggf. entsprechend angepasst werden.

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 vorliegender 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 ist besonders bei Patienten mit Lungenödem, Herzinsuffizienz und/oder Herzversagen zu vermeiden. Der Flüssigkeitshaushalt ist engmaschig zu kontrollieren.

Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz muss neben routinemäßigen Leberfunktionstests auf mögliche Symptome einer Hyperammonämie geachtet werden.

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.

Patienten, die Aminosäurelösungen erhalten, können erhöhte Ammoniumspiegel im Blut und eine Hyperammonämie haben. Bei einigen Patienten kann das auf eine kongenitale Störung des Aminosäurestoffwechsels (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 Aminosäurestoffwechsels oder eine Leberinsuffizienz 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 sofort abubrechen.

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:

Dieses Arzneimittel wird nicht für Frühgeborene und Neugeborene und für Kinder unter 2 Jahren empfohlen.

- Es wurden keine Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.
- Überwachung von Kindern bei Hyperammonämie siehe oben.

Die Lichtexposition von Lösungen für die intravenöse parenterale Ernährung kann insbesondere nach Zugabe von Spurenelementen und/oder Vitaminen aufgrund der Bildung von Peroxiden und anderen Abbauprodukten negative Auswirkungen auf den Behandlungserfolg bei Neugeborenen haben. Bei der Verabreichung an Neugeborene und Kinder unter 2 Jahren sollte Clinimix bis zum Abschluss der Verabreichung vor Umgebungslicht geschützt werden (siehe Abschnitte 4.2, 6.3 und 6.6).

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 3 % 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 älter als 28 Tage (einschließlich Erwachsene) darf Ceftriaxon nicht gleichzeitig mit calciumhaltigen Infusionslösungen, einschließlich Clinimix 3 % 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Wegen seines Kaliumgehalts ist Clinimix 3 % 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 Sicherheit von Clinimix für den Einsatz bei schwangeren oder stillenden Patientinnen sowie die Auswirkungen auf die Fertilität ist wegen des Fehlens klinischer Studien nicht erwiesen. Die Verabreichung von Clinimix an Schwangere oder Stillende entscheidet der verantwortliche Arzt.

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

Potentiell unerwünschte Wirkungen ergeben sich aus inadäquater Anwendung: z. B. zu hohe Dosis bzw. zu schnelle Infusion (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, Fettleber, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Leberenzyme im Blut
- Cholecystitis, Cholelithiasis
- Thrombophlebitis an der Infusionsstelle, Venenreizungen (Phlebitis, Schmerzen, Rötung, Erwärmung, Schwellung, Verhärtung an der Infusionsstelle).

Glucoseintoleranz ist eine häufig auftretende metabolische Komplikation bei schwerkranken Patienten. Bei der Infusion dieser Produkte kann es zu Hyperglykämie, Glukosurie und 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Falle inadäquater Verabreichung (Überdosierung und/oder höhere Infusionsgeschwindigkeit als empfohlen) können Hypervolämie, Elektrolytstörungen oder Azidose auftreten und zu schweren oder tödlichen Folgen führen. In diesen Fällen ist die Infusion sofort abzubrechen. Im Bedarfsfall können weitere Maßnahmen erforderlich werden.

Bei Überdosierung von Glucose kann es zu Hyperglykämie, Glukosurie und hyperosmolarem Syndrom kommen.

Bei zu rascher Infusion von Aminosäuren können Übelkeit, Erbrechen und Schüttelfrost auftreten. In solchen Fällen muss die Infusion sofort abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4.).

In schwerwiegenden Fällen kann eine Hämodialyse, Hämofiltration oder Hämodiafiltration notwendig werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lösungen zur parenteralen Ernährung/Kombinationen

ATC-Code: B05BA10

Clinimix-Infusionslösungen zur parenteralen intravenösen Ernährung gewähren eine Nahrungszufuhr, die die komplexe Stickstoffenergiebalance sicherstellt, die sich bei Nahrungsmangelzuständen und Traumen verändert. Clinimix-Infusionslösungen gewähren biologisch verfügbare Quellen an Stickstoff (L-Aminosäuren), Kohlenhydraten (als Glucose) und Elektrolyten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Aminosäuren, Elektrolyte und Glucose in Clinimix werden in der gleichen Weise wie einzelne Aminosäuren-, Glucose- und Elektrolytinfusionslösungen verteilt, metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinischen Daten zur Sicherheit

Clinimix wurde in präklinischen Studien nicht untersucht.

Präklinische Studien in denen Aminosäuren- und Glucoselösungen, die in Clinimix in unterschiedlicher qualitativer Zusammensetzung und Konzentration enthalten sind, untersucht wurden, lassen dennoch keine spezifische Toxizität erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Zusätze können inkompatibel sein, für weitere Einzelheiten wende man sich an den Zulassungsinhaber. Wenn Zusätze notwendig sind, sollte die Kompatibilität geprüft und die Stabilität der Mischung kontrolliert werden.

Die Lösung sollte nicht zusammen mit, vor oder nach einer Bluttransfusion mit demselben Infusionsbesteck infundiert werden, um Pseudoagglutinationen zu vermeiden.

Clinimix 3 % G-E enthält Calciumionen, die ein zusätzliches Risiko für die Präzipitatbildung bei mit Citrat antikoaguliertem Blut oder Blutbestandteilen darstellen.

Wie für jede parenterale Nährlösung muss das Calcium-Phosphat-Verhältnis 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 3 % 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).
- Bei Patienten älter als 28 Tage (einschließlich Erwachsene) darf Ceftriaxon nicht gleichzeitig mit calciumhaltigen Infusionslösungen, einschließlich Clinimix 3 % G-E durch dasselbe Infusionsbesteck verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).
- 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

- Der Zwei-Kammer-Beutel in der Umverpackung ist 2 Jahre haltbar.
- Nach dem Öffnen der Trennnaht ist das Produkt 7 Tage bei 2°C bis 8°C, gefolgt von 48 Stunden unter 25°C chemisch und physikalisch stabil.
- Nach der Zugabe von Zusätzen ist die Mischlösung aus mikrobiologischer Sicht unmittelbar zu verwenden. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet, liegen Lagerbedingungen und -zeit (üblicherweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C - 8°C) in der Verantwortung des Anwenders, es sei denn, die Zugabe erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. Werden unter besonderen Umständen längere Lagerungszeiten benötigt, kann die Firma kontaktiert werden, da chemische und physikalische Stabilitätsdaten zur gebrauchsfertigen Mischlösung mit den in Punkt 6.6.c genannten Produkten für 7 Tage bei 2°C – 8°C gefolgt von 48 Stunden unter 25°C vorhanden sind.

Bei der Verabreichung an Neugeborene und Kinder unter 2 Jahren sollte die Lösung (in Beuteln und Systemen zur Verabreichung) bis zum Abschluss der Verabreichung vor Lichtexposition geschützt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

Umbeutel im Außenkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Clinimix 3 % G-E befindet sich in einem Zwei-Kammer-Beutel aus Kunststoff: eine Kammer beinhaltet eine Aminosäurenlösung mit Elektrolyten; die andere enthält eine Glucoselösung mit Calcium.

Der Zwei-Kammer-Beutel besteht aus mehreren Kunststoffschichten aus folgenden Materialien (von außen nach innen): PCCE/PEVA und Maleinsäure/PEVA/PE-PP Copolymer und SEBS, verpackt in einer sauerstoffundurchlässigen Umhüllung. Der Umbeutel besteht aus transparentem Kunststofflaminat und beinhaltet einen sauerstoffabsorbierenden Beutel. Diesen Sauerstoffadsorber nach Entfernung des Umbeutels entsorgen. Der Kunststoff ist kompatibel mit Fettlösungen.

Beide Kammern sind durch eine Trennnaht voneinander getrennt (siehe Abbildung 1). Unmittelbar vor Gebrauch werden die Kammerinhalte gemischt, indem man die Kammern zusammendrückt oder aufrollt um die Trennnaht zu öffnen.

Es stehen 3 verschiedene Beutelgrößen 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 Volumina der Kammern sind folgende:

Kammer mit	Beutelgröße		
	1 l	1,5 l	2 l
Aminosäurelösung	500 ml	750 ml	1000 ml
Glucoselösung	500 ml	750 ml	1000 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Achtung: Das Arzneimittel erst verabreichen, nachdem die Trennnaht geöffnet und der Inhalt beider Beutelkammern sorgfältig gemischt wurde.

Die Trennnaht von Clinimix entweder noch im Umbeutel oder nach Entnahme aus dem Umbeutel öffnen.

a. Öffnen der Überverpackung:

- Die Überverpackung an der Einkerbung auf jeder Seite aufreißen.
- Nur klare, farblose oder leicht gelbe Lösungen in unversehrten Beuteln verwenden.

b. Mischen der Lösungen:

- Sicherstellen, dass das Produkt Raumtemperatur hat.
- Den Beutel oben an beiden Seiten festhalten.
- Die Kammern zusammendrücken oder aufrollen (siehe Abbildung 2) um die Trennnaht zu öffnen.
- Den Beutel 2 bis 3mal drehen um die Kammerinhalte zu mischen.
- Aussehen der Lösung nach dem Mischen: klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung

c. Zusätze zu Clinimix (siehe auch Abschnitt 6.2)

Zugabe von Zusätzen:

- Aseptische Bedingungen einhalten.

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

Wie bei allen parenteralen Lösungen sollte bei Zugabe von Zusätzen zuerst die Kompatibilität geprüft werden. Gründliche und sorgfältige aseptische Mischung aller Zusätze ist unbedingt erforderlich.

Achtung: Zusätze können nach dem Öffnen der Trennnaht und Mischen der beiden Lösungen (für alle Zusätze) zugespritzt werden.

Clinimix können folgende Substanzen zugesetzt werden:

- Lipidemulsionen (z. B. Clinoleic) in einer Menge von 50 – 250 ml pro Liter Clinimix

	Clinimix 3 % G-E 1 l + 100 ml Fettemulsion 20%	Clinimix 3 % G-E 1,5 l + 100 ml Fettemulsion 20%	Clinimix 3 % G-E 2 l + 250 ml Fettemulsion 20%
Stickstoff (g)	4,6	6,8	9,1
Aminosäuren (g)	28	41	55
Glucose (g)	75	113	150
Fett (g)	20	20	50
Gesamtkalorien (kcal)	610	815	1320
Glucose-Kalorien (kcal)	300	450	600
Fett-Kalorien (kcal)	200	200	500
Glucose/Fett Ratio	60/40	69/31	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)	50	75	100
Chlorid (mmol)	40	60	80
Phosphat als Hydrogen- phosphat (mmol)	15	23	30
pH	6	6	6
Osmolarität (mosm/l)	795	810	785

- Elektrolyte: pro Liter Clinimix

	Natrium	Kalium	Magnesium	Calcium
bis zu einer maximalen Konzentration von	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

- Spurenelemente: pro Liter Clinimix

bis zu einer maximalen Konzentration 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
	Jod	0,5 µmol	Eisen	10 µmol

- Vitamine: pro Liter Clinimix

bis zu einer maximalen Konzentration von	Vitamin A	1750 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
	Vitamin PP	23 mg	Vitamin B5	8,63 mg
	Vitamin K	75 µg		

Stabilitätsdaten über Zusätze von sonstigen marktüblichen Lipidemulsionen und anderen Additiven oder Nährstoffen zu Clinimix stellen wir Ihnen auf Anfrage gerne zur Verfügung.

Wird eine leichte Schlierenbildung bemerkt, die Mischlösung durch leichtes Schwenken aufschütteln, um eine einheitlichen Emulsion vor Infusion zu erhalten.

Additive sollten unter aseptischen Bedingungen hinzugefügt werden.

Zusätze unter Verwendung einer Spritze oder eines Transfer-Sets hinzufügen:

- Hinzufügen von Zusätzen mit einer Spritze oder einem Transferset mit Nadel:
 - . Injektionsanschluss vorbereiten (siehe Abbildung 1).
 - . Anschlussstutzen punktieren und Zusatz injizieren.
 - . Lösungen und Zusätze mischen.
- Zugabe von Zusätzen mit einem Transferset mit Anstechdorn:
 - . Bitte beachten Sie die Gebrauchsanweisung des jeweiligen Lipid-Transfersets.
 - . Anstechdorn an den Zulaufanschluss (längster Anschluss) anstecken.

d. Anwendungsvorbereitung:

- Beutel aufhängen
- Schutzkappe vom Verabreichungsanschluss entfernen (siehe Abbildung 1).
- Infusionsbesteck fest an den Verabreichungsanschluss anschließen.

e) Verabreichung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Das Arzneimittel erst verabreichen, nachdem die Trennnaht geöffnet und der Inhalt beider Beuteltammern gründlich 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 beseitigen.

Bei der Verabreichung an Neugeborene und Kinder unter 2 Jahren bis zum Abschluss der Verabreichung vor Lichteinwirkung schützen. Die Exposition von Clinimix gegenüber dem Umgebungslicht erzeugt, insbesondere nach der Zugabe von Spurenelementen und/oder Vitaminen, Peroxide und andere Abbauprodukte, was durch Schutz vor Lichtexposition reduziert werden kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 6.3).

Abbildung 1 Aussehen des Beutels

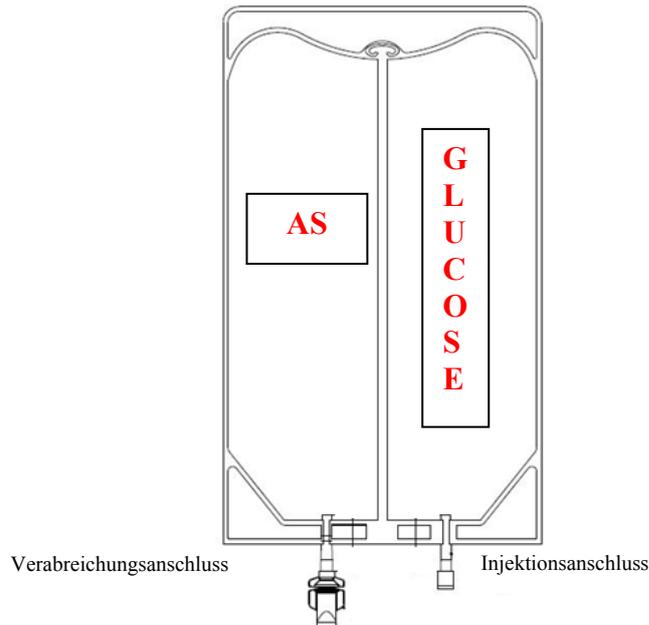


Abbildung 2 Zusammendrücken oder Aufrollen des Clinimix Beutels

1.		2.		3.	
<p>Umbeutel vom oberen Rand her aufreißen.</p>		<p>Vorderseite des Umbeutels aufziehen und den Clinimix-Beutel entnehmen. Umbeutel und Beutel mit Sauerstoffabsorber entsorgen.</p>		<p>Beutel flach auf eine horizontale, saubere Fläche legen, so dass die Aufhängung zu Ihnen zeigt.</p>	
4.		5.		6.	
<p>Beutel an der Seite mit der Aufhängung anheben, damit die Lösung nach unten fließt. Den Beutel vom oberen Beutelrand her fest zusammenrollen, bis die Trenn-Naht vollständig geöffnet ist (etwa bis zur Beutelhälfte).</p>		<p>Beutel mindestens 3-mal umdrehen, um die Kammerinhalte zu mischen.</p>		<p>Beutel aufhängen. Die Schutzkappe vom Verabreichungsanschluss abnehmen. Anstechdorn fest einführen.</p>	

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Healthcare GmbH, A-1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr. 1-21473

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Mai 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig