

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clinimix N9G20E, infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Clinimix N9G20E -valmiste on kaksiosastoisessa muovipussissa. Toisessa osastossa on aminohappoliuosta ja elektrolyyttejä, toisessa osastossa on glukoosiliuosta ja kalsiumia.

Infuusiona annettava aminohappoliuos sisältää 15 L-aminohappoa (8 essentiaalista aminohappoa), jotka ovat välttämättömiä proteiinisynteesissä.

Aminohappojakauma:

- Essentiaalisia aminohappoja/kokonaisaminohapot = 41,3 %
- Essentiaalisia aminohappoja/ kokonaistyyppi = 2,83
- Haaraketjuisia aminohappoja/ kokonaisaminohapot = 19 %

Clinimix N9G20E-valmisteen määrällinen koostumus on seuraava:

	5,5 % aminohappoliuos ja elektrolyytit	20 % glukoosiliuos ja kalsium
Vaikuttavat aineet		
L-leusiini	4,02 g/l	
L-fenyylialaniini	3,08 g/l	
L-metioniini	2,20 g/l	
L-lysiini (L-lysiinihydrokloridina)	3,19 g/l (3,99 g/l)	
L-soleusiini	3,30 g/l	
L-valiini	3,19 g/l	
L-histidiini	2,64 g/l	
L-treoniini	2,31 g/l	
L-tryptofaani	0,99 g/l	
L-alaniini	11,39 g/l	
L-arginiini	6,33 g/l	
Glysiini	5,67 g/l	
L-proliini	3,74 g/l	
L-seriini	2,75 g/l	
L-tyrosiini	0,22 g/l	
Natriumasetaatti 3H ₂ O	4,31 g/l	
Dikaliumfosfaatti	5,22 g/l	
Natriumkloridi	2,24 g/l	
Magnesiumkloridi 6H ₂ O	1,02 g/l	
Glukoosi (Glukoosimonohydraattina)		200 g/l (220 g/l)
Kalsiumkloridi 2H ₂ O		0,66 g/l

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Kun pussin osastojen sisältö on sekoitettu keskenään, saadun kaksikomponenttiseoksen koostumus erikokoisissa pusseissa on seuraava:

	N9G20E 11	N9G20E 1,51	N9G20E 21
Typpi (g)	4,6	6,8	9,1
Aminohapot (g)	28	41	55
Glukoosi (g)	100	150	200
Kaloreja kaikkiaan (kcal)	510	765	1020
Glukoosikaloreja (kcal)	400	600	800
Natrium (mmol)	35	53	70
Kalium (mmol)	30	45	60
Magnesium (mmol)	2,5	3,8	5,0
Kalsium (mmol)	2,3	3,4	4,5
Asetaatti (mmol)	50	75	100
Kloridi (mmol)	40	60	80
Fosfaatti HPO_4^{2-} (mmol)	15	23	30
pH	6	6	6
Osmolariteetti (mOsm/l)	980	980	980

3. LÄÄKEMUOTO

Infusioneste, liuos.

Ennen sekoittamista sekä aminohappo- että glukoosiliuokset ovat kirkkaita ja värittömiä tai hieman kellertäviä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parenteraalinen ravitseminen, kun ravinnonotto suun kautta tai ruuansulatuskanavan kautta ei ole mahdollista, on riittämätöntä tai on vasta-aiheinen.

Potilaan kalorien ja essentiaalisten rasvahappojen saannin tyydyttämiseksi voidaan Clinimix-valmisteeseen lisätä lipidiemulsiota silloin, kun parenteraalinen ravitseminen jatkuu pitkään.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus valitaan potilaan metabolisen tarpeen, energian kulutuksen ja sairaustilan mukaan.

Aikuisten tarve vaihtelee välillä 0,16 g typpeä/kg/vrk (noin 1 g aminohappoja/kg/vrk)–0,35 g typpeä/kg/vrk (noin 2 g aminohappoja/kg/vrk).

Lasten tarve vaihtelee välillä 0,35 g typpeä/kg/vrk (noin 2 g aminohappoja/kg/vrk)–0,45 g typpeä/kg/vrk (noin 3 g aminohappoja/kg/vrk).

Kaloritarve vaihtelee välillä 25–40 kcal/kg/vrk, potilaan ravitsemustilan ja katabolian mukaan.

Clinimix-valmisteen (ts. aminohappojen ja glukoosin) maksimivuorokausiannoksen täytyy perustua yksilölliseen kokonaisravinnontarpeeseen ja potilaan sietokykyyn.

Suurin infuusionopeus on 2,5 ml/kg/ tunti tai 150–175 ml/tunti (potilaan painaessa 60–70 kg).

Suurin vuorokausiannos on 40 ml/kg esimerkiksi 2400–2800 ml (potilaan painaessa 60–70 kg).

Lapset

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain kerta-antoon.

On suositeltavaa, että pussin avaamisen jälkeen liuos käytetään heti, eikä sitä saa säilyttää myöhempää infuusiota varten.

Ennen käyttöä osastojen välinen sauma on avattava ja niiden sisältö sekoitettava. Liuoksen ulkonäkö sekoituksen jälkeen: kirkas tai hieman kellertävä liuos. Liuoksen valmistelu- ja käsittelyohjeet, katso kohta 6.6.

Infuusioliuoksen osmolariteetti on otettava huomioon kun ääreislaskimoon annettavaa infuusiota harkitaan. Liuokset tai seokset, joiden osmolariteetti ylittää 800 mOsm/l, tulee antaa keskuslaskimoon (katso myös kohta 4.4).

Vitamiineja, hivenaineita ja muita ainesosia (mukaan luettuna lipidit) voidaan lisätä hoito-ohjelmaan potilaan tarpeen mukaan puutostilojen ja komplikaatioiden kehittymisen estämiseksi (ks. kohta 6.2).

Virtausnopeutta lisätään asteittain ensimmäisen tunnin aikana. Antonopeutta muutetaan annoksen, infuusioliuoksen ominaisuuksien, kokonaisvuorokausiannoksen ja infuusion keston mukaan. Infuusion ajan on oltava yli 8 tuntia.

Infuusion jälkeisen hypoglykemiariskin pienentämiseksi voidaan harkita antonopeuden asteittaista pienentämistä viimeisen infuusiotunnin aikana.

Kun lääkettä käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, liuos (pusseissa ja annospakkauksissa) on suojattava valolta, kunnes liuoksen antaminen on saatettu loppuun (ks. kohdat 4.4, 6.3 ja 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Tunnettu yliherkkyys jollekin vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 luetellulle apuaineelle tai pussin valmistusaineelle.
- Aminohappoaineenvaihdunnan häiriöt.
- Vaikea hyperglykemia.

- Metabolinen asidoosi, hyperlaktatemia.
- Elektrolyyttejä sisältävää Clinimix-valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla on hyperkalemia tai hypernatremia tai patologisesti kohonnut plasman magnesium-, kalsium- tai fosforipitoisuus.
- Kuten muidenkin kalsiumia sisältävien liuosten myös, Clinimix-valmisteen samanaikainen anto keftriaksonihoidon kanssa on kielletty vastasyntyneille (≤ 28 päivän ikäiset), vaikka käytettäisiin erillisiä infuusiioletkuja (hengenvaarallinen keftriaksonin kalsiumsuolan saostumariski vastasyntyneen verenkierrassa). Ks. kohdista 4.5 ja 6.2 samanaikainen anto vanhemmille potilaille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAROITUKSET

Clinimix-valmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu yliherkkyysoireita ja infuusion liittyviä reaktioita, esim. hypotensiota, hypertensiota, raajojen sinerrystä, takykardiaa, dyspneaa, oksentelua, pahoinvointia, nokkosihottumaa, ihottumaa, kutinaa, punoitusta, liikkahikoilua, kuumetta ja vilunväreitä. Anafylaksiaa on raportoitu muiden parenteraalisten ravintoliuosten käytön yhteydessä.

Kaikkien laskimoinfuusioiden alussa vaaditaan erityistä kliinistä valvontaa. Infuusio on heti lopetettava, jos esim. yliherkkyyden tai infuusion liittyvien reaktioiden merkkejä tai oireita ilmaantuu.

Glukoosia sisältäviä liuoksia on annettava varoen potilaille, joilla tiedetään olevan maissiallergia.

Parenteraalista ravintoa saavilla potilailla on raportoitu saostumia keuhkoverisuonissa. Joissakin tapauksissa myös kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu. Ylimääräisen kalsiumin ja fosfaatin lisääminen lisää kalsium-fosfaattisaostumien muodostumisen riskiä. Saostumia on raportoitu vaikka fosfaattisuolaa ei ole ollut liuoksessa. On myös raportoitu distaalista saostumista in-line filteriin ja epäilty saostuman muodostumista *in vivo*.

Jos hengitysvaikeuksia esiintyy, infuusio täytyy lopettaa ja lääketieteellinen arviointi aloittaa. Liuoksen tutkimisen lisäksi infuusiovälineistö ja katetri tulee säännöllisin väliajoin tarkastaa saostumien varalta.

Yli 28 päivän ikäisille (myöskään aikuisille) keftriaksonia ei saa antaa yhtä aikaa kalsiumia sisältävien laskimoliuosten kanssa samalla infuusiioletkulla. Tämä koskee myös Clinimix-valmistetta. Jos samaa infuusiioletkua käytetään peräkkäisessä annossa (esim. Y-yhdistäjän kautta), letku on huolellisesti huuhdottava yhteensopivalla liuoksella infuusioiden välissä.

Tulehdus ja verenmyrkytys ovat komplikaatioita, joita parenteraalisen ravitsemuksen antaminen laskimokatetrilla, katetrien huono ylläpito tai kontaminoituneet liuokset voivat aiheuttaa. Immunosuppressio ja muut tekijät kuten hyperglykemia, aliravitseminen ja/tai piilevä sairaus voivat altistaa potilaat infektioille. Infektiot voidaan havaita varhaisessa vaiheessa kuumeen/vilunväreiden, leukosytoosin, välineiden teknisten ongelmien ja hyperglykemian oireiden huolellisella tarkkailulla ja laboratoriotesteillä. Septisten komplikaatioiden esiintymistä voidaan vähentää korostamalla aseptisen tekniikan merkitystä katetrin asettamisessa ja ylläpidossa sekä ravintoliuosten valmistelussa.

Vaikean aliravitsemustilan korjaaminen voi aiheuttaa refeeding-oireyhtymän, jolle ovat tunnusomaisia kalium-, fosfori- ja magnesiummäärien solunsisäiset muutokset potilaan aineenvaihdunnassa. Myös tiamiinin puutosta ja nesteen kerääntymistä voi ilmetä. Tällaisia komplikaatioita voidaan estää seuraamalla tarkkaan potilaan tilaa ja lisäämällä ravintomäärää hitaasti, jotta aliravitsemustilaa ei korjata liian nopeasti.

Hypertoniset liuokset voivat ärsyttää laskimoita infusoitaessa ääreislaskimoihin. Ääreis- tai keskuslaskimon valinta riippuu seoksen kokonaisosmolariteetista. Yleisesti hyväksyttynä ääreislaskimon infuusion rajana pidetään noin 800 mOsm/l, mutta arvo vaihtelee huomattavasti potilaan iän, yleiskunnon ja ääreislaskimoiden kunnon mukaan.

Pusseja ei saa liittää toisiinsa, jotta vältetään ensimmäiseen pussiin mahdollisesti jääneen ilman aiheuttama ilmaembolia.

VAROTOIMET

Vaikeat neste- ja elektrolyyttitasapinon häiriöt, vaikeat nesteylikuormitustilat ja vaikeat aineenvaihduntahäiriöt on hoidettava ennen infuusion aloittamista.

Aineenvaihduntahäiriöitä voi ilmaantua, jos ravinnon saanti ei ole potilaan tarpeiden mukaista tai ravinto-osien metabolista tehoa ei ole tarkkaan arvioitu. Haitallisia metabolisia vaikutuksia voi syntyä, jos potilaalle annetaan liian vähän tai liikaa ravintoaineita tai niiden koostumus on potilaalle sopimaton.

Oikea valvonta infuusion aikana edellyttää jatkuvaa kliinistä tarkkailua ja laboratoriotarkkailuita. Seerumin elektrolyyttien määrittäminen sekä munuais- ja maksakokeet kuuluvat näihin laboratoriotarkkailuihin.

Elektrolyyttitarve tulee huolellisesti määrittää ja valvoa potilailla, jotka saavat infuusiohoitoa, etenkin elektrolyyttittömiä liuoksia. Elektrolyyttittömiä Clinimix-liuoksia ei pidä antaa hypokalemia- ja hyponatremiapotilaille.

Glukoosi-intoleranssi on yleinen metabolinen haitta vaikeasti sairailta. Infuusion yhteydessä voi esiintyä hyperglykemiaa, glukosuriaa ja hyperosmolaarisia oireita. Veren ja virtsan glukoosipitoisuutta on valvottava rutiinimaisesti ja diabeetikkojen insuliiniannostusta on muutettava tarvittaessa.

Valmistetta on annettava varoen munuaisten vajaatoimintapotilaille erityisesti silloin, jos potilaalla on hyperkalemia, koska tällöin voi kehittyä metabolinen asidoosi tai hyperatsotemia tai ne voivat pahentua, jos kuona-aineita ei poisteta ekstrarenaalisesti. Näiden potilaiden neste- ja elektrolyyttitasapainoa on seurattava tarkkaan. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa on käytettävä erityisiä aminohappoliuoksia.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Clinimix-valmistetta lisämunuaisten vajaatoimintapotilaille.

Keuhkopöhostä ja sydämen vajaatoiminnasta ja/tai toiminnanhäiriöistä kärsivien potilaiden verenkierron ylikuormitusta on vältettävä erityisen huolellisesti. Nestetasapainoa on tarkkaan valvottava.

Maksasairauspotilaiden tai maksan vajaatoimintapotilaiden mahdolliset hyperammonemian oireet on tarkistettava normaalien maksantoimintakokeiden lisäksi.

Hepatobiliaarisia häiriöitä kuten kolestaasia, maksan rasvoittumista, maksafibroosia tai maksakirroosia, jotka voivat aiheuttaa maksan vajaatoimintaa, sekä sappirakkotulehdusta ja sappikivitauteja, tiedetään kehittyneen joillekin parenteraalista ravitsemusta saaville potilaille. Näiden häiriöiden katsotaan johtuvan eri syistä ja ne voivat vaihdella potilaskohtaisesti. Jos potilaan laboratoriotarkkailut ovat normaalista poikkeavia tai hänellä ilmenee muita hepatobiliaaristen häiriöiden oireita, maksasairauksien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on tutkittava potilas varhain, jotta löydetään oireiden mahdolliset syyt ja niihin vaikuttavat seikat, ja mahdollinen hoito tai profylaksia voidaan aloittaa.

Aminohappoliuoksia saavien potilaiden veren ammoniakkitaso voi kohota tai heille voi tulla hyperammonemia. Joillakin potilailla tämä voi olla merkki synnynnäisestä aminohappoaineenvaihdunnan häiriöstä (ks. kohta 4.3) tai maksan vajaatoiminnasta.

Vastasyntyneiden ja vauvojen veren ammoniakkitaso on mitattava usein, jotta havaitaan hyperammonemia, joka voi olla merkki synnynnäisestä aminohappoaineenvaihdunnan häiriöstä.

Hyperammonemian vakavuudesta ja syistä riippuen se voi vaatia välittömiä toimia.

Aminohappojen liian nopea infusoiminen voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja vilunväreitä. Tällöin infuusio on lopetettava välittömästi.

Iäkkäiden ihmisten annos on yleensä mietittävä tarkkaan, koska heillä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnot ovat useammin heikentyneet ja heillä on muitakin sairauksia, tai he saavat läikehoitoa.

Pediatriset potilaat

- Lasten hoidossa ei ole tehty tutkimuksia.
- Katso edellä lapsipotilaiden hyperammonemian seuranta.

Laskimonsisäisen parenteraalisen ravinneliuoksen altistaminen valolle voi, erityisesti hivenaineiden ja/tai vitamiinien mukaan sekoittamisen jälkeen, vaikuttaa haitallisesti vastasyntyneiden hoitotulokseen peroksidien ja muiden hajoamistuotteiden muodostumisen takia. Kun Clinimix-valmistetta käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, sitä on suojattava ympäristön valolta, kunnes valmisteen antaminen on saatettu loppuun (ks. kohdat 4.2, 6.3 ja 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kuten muitakaan kalsiumia sisältäviä infuusioliuoksia Clinimix-valmistetta ei saa antaa vastasyntyneille (≤ 28 päivän ikäisille) samanaikaisesti keftriaksonin kanssa, vaikka käytettäisiin eri infuusioletkuja (hengenvaarallinen keftriaksonin kalsiumsuolasaostumariski vastasyntyneen verenkierrössä) (ks. kohta 4.3).

Yli 28 päivän ikäisille (myöskään aikuisille) keftriaksonia ei saa antaa yhtä aikaa kalsiumia sisältävien laskimoliuosten kanssa samalla infuusioletkulla. Tämä koskee myös Clinimix-valmistetta. Jos samaa infuusioletkua käytetään peräkkäisessä annossa, letku on huolellisesti huuhdottava yhteensopivalla liuksella infuusioiden välissä (ks. kohta 4.4).

Clinimix-valmisteen sisältämän kaliumin vuoksi sitä on annettava varoen potilaille, joita hoidetaan sellaisilla aineilla tai valmisteilla, jotka voivat aiheuttaa hyperkalemiaa tai lisätä hyperkalemiariskiä, esim. kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereni), ACE:n estäjät, angiotensiini II reseptoriantagonistit tai immunosuppressantit takrolimuusi ja siklosporiini.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Clinimix-valmisteen turvallisuutta hedelmällisessä iässä olevilla, raskauden ja imettämisen aikana ei ole osoitettu kliinisten tutkimusten puuttuessa. Hoidosta vastaavan lääkärin tulee huomioida saavutettu hyöty suhteessa haittoihin ennen Clinimix-valmisteen antamista raskaana oleville tai imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Mahdolliset haittavaikutukset voivat johtua asiaankuulumattomasta käytöstä: esimerkiksi yliannostuksesta tai liian nopeasta infuusiosta (katso kohdat 4.4. ja 4.9.)

Markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Clinimix-valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutukset on listattu MedDRAn elinluokituksen mukaan.

MedDRAn mukainen elinluokitus	Haittavaikutus	Yleisyys ^a
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys*	Tuntematon

^a Yleisyys on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

* Sisältää seuraavat ilmenemismuodot: hypotensio, hypertensio, raajojen sinerrys, takykardia, dyspnea, oksentelu, pahoinvointi, nokkosihottuma, ihottuma, kutina, punoitus, liikahikoilu, kuume, vilunväreet.

Luokkahaittavaikutukset

Muita parenteraalisesta ravitsemuksesta raportoituja haittavaikutuksia:

- anafylaksia
- saostumat keuhkoverisuonissa
- hyperglykemia, hyperammonemia, atsotemia
- maksan vajaatoiminta, maksakirroosi, maksafibroosi, kolestaasi, maksan rasvoittuminen, kohonnut veren bilirubiini, kohonneet maksaentsyymiarvot
- sappirakkotulehdus, sappikivitauti
- infuusiokohdan laskimotulehdus, laskimoärsytys (infuusiokohdan tulehdus, kipu, punoitus, kuumotus, turvotus, kovettumat).

Glukoosi-intoleranssi on tavallinen metabolinen haitta vaikeasti sairailta potilailla. Clinimix-infuusion aikana potilaalle voi tulla hyperglykemia, glukosuria tai hyperosmolaarisia oireita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Virheellinen anto (yliannostus ja/tai suositeltua suurempi infuusionopeus) voi aiheuttaa hypervolemian, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai asidoosin, joiden seuraukset voivat olla vakavia tai hengenvaarallisia. Tällaisissa tapauksissa infuusio on heti keskeytettävä ja tarvittaessa on ryhdyttävä asianmukaisiin lisätoimiin.

Liian suuri glukoosi-infuusio voi aiheuttaa hyperglykemiaa, glukosuriaa ja hyperosmolaarisyndrooman.

Liian nopea aminohappoinfuusio voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua ja vilunväireitä. Näissä tapauksissa infuusio on keskeytettävä välittömästi (ks. kohta 4.4).

Tietyissä vakavissa tapauksissa voi hemodialyysi, hemofiltratio tai hemodiafiltratio olla tarpeen.

Yliannokseen ei ole erityistä vastalääkettä. Häätätapauksissa on ryhdyttävä tarvittaviin toimiin, joissa on kiinnitettävä erityistä huomiota hengitys- ja verenkiertoelimistöön.

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parenteraaliset ravintovalmisteet, yhdistelmävalmisteet.

ATC-koodi: B05BA10

Laskimoon annettava ravintoliuos Clinimix infuusioneste, liuos on ravintolisä ja ylläpitää monimuotoista typpi-energia tasapainoa, joka voi häiriintyä aliravitsemuksesta tai traumasta. Clinimix-valmisteessa on biologisesti käytettävissä oleva tyypilähde (L-aminohapot), hiilihydraatit (glukoosina) ja elektrolyytit.

5.2 Farmakokinetiikka

Clinimix-valmisteen aminohapot, elektrolyytit ja glukoosi jakaantuvat, metaboloituvat ja erittyvät samalla tavalla kuin yksittäiset, aminohappo-, glukoosi-, ja elektrolyyttiliuokset.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä kokeita ei ole tehty Clinimix-valmisteella.

Prekliiniset kokeet Clinimix-valmisteen sisältämällä aminohappo- ja glukoosiliuoksilla eri pitoisuuksina ja erilaisina yhdistelmäliuoksina eivät kuitenkaan ole viitanneet toksisuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aminohappoliuos:	Etikkahappo (pH:n säätöön) Injektionesteisiin käytettävä vesi
Glukoosiliuos:	Suolahappo (pH:n säätöön) Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lisäykset voivat olla yhteensopimattomia, tiedustele valmistajalta lisätietoja. Mikäli lisäaineet ovat välttämättömiä, yhteensopivuus ja liuosten stabiliteetti on tarkistettava. Liuosta ei saa antaa samalla välineistöllä, jolla on annettu, annetaan tai tullaan antamaan verta pseudoagglutinaatiovaaran takia.

Clinimix sisältää kalsiumioneja, jotka lisäävät hyytymisriskiä, jos veren/verikomponenttien antikoagulaatioissa/säilytyksessä on käytetty sitraattia.

Kuten aina parenteraalista ravintoliuosta käytettäessä kalsium- ja fosfaattisuhteet on otettava huomioon. Kalsiumin ja fosfaatin yliannos erityisesti mineraalisuolojen muodossa voi johtaa kalsium-fosfaattisaostumien muodostumiseen.

Kuten muitakaan kalsiumia sisältäviä infuusioliuoksia Clinimix-valmistetta ei saa antaa vastasyntyneille (≤ 28 päivän ikäisille) samanaikaisesti keftriaksonin kanssa, vaikka käytettäisiin eri infuusioletkuja (hengenvaarallinen keftriaksonin kalsiumsuolasaostumariski vastasyntyneen verenkierrossa).

Yli 28 päivän ikäisille (myöskään aikuisille) keftriaksonia ei saa antaa yhtä aikaa kalsiumia sisältävien laskimoliuosten kanssa samalla infuusioletkulla. Tämä koskee myös Clinimix-valmistetta (ks. kohta 4.4).

Jos samaa infuusioletkua käytetään peräkkäisessä annossa, letku on huolellisesti huuhdottava yhteensopivalla liuksella infuusioiden välissä.

6.3 Kesto aika

- Kaksiosastaisen pussin (avaamattomassa päällyspussissaan) kesto aika on 2 vuotta.
- Kun sauma on avattu, kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 7 päivää $2-8^{\circ}\text{C}$:ssa, ja sen jälkeen 48 tuntia alle 25°C :ssa.
- Mikrobiologiselta kannalta seos olisi käytettävä heti lisäysten jälkeen. Jos seosta ei käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei tavallisesti saa ylittää 24 tuntia $2-8^{\circ}\text{C}$:ssa, ellei lisäyksiä ei ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos poikkeuksellisesti tarvitaan pitempiä säilytysaikoja, valmistajalta on saatavissa kemiallista ja fysikaalista säilyvyyttä koskevia tietoja tuotteen säilymisestä sekoittamisen jälkeen 7 päivää $2-8^{\circ}\text{C}$:ssa, ja sen jälkeen 48 tuntia alle 25°C :ssa. Tietoja on saatavissa kohdassa 6.6.c luetelluista tuotteista.
- Kun valmistetta käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, liuos (pusseissa ja annospakkauksissa) on suojattava valolta, kunnes liuoksen antaminen on saatettu loppuun (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 6.6).

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Lääkevalmisteen säilytys, katso kohta 6.3.

Säilytettävä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Clinimix-valmiste on kaksiosastoisessa muovipussissa. Toisessa osastossa on elektrolyyttejä sisältävä aminohappoliuos ja toisessa kalsiumia sisältävä glukoosiliuos.

Kaksiosastoinen pussi on monikerroksinen muovipussi, joka koostuu seuraavista materiaaleista (ulkokerroksesta sisäkerrokseen): PCCE/EVA ja maleiinihappo/EVA/PE-PP kopolymeeri ja SEBS. Kaksiosastoinen pussi on pakattu hapen pääsyn estävään päällyspussiin. Päällyspussi on kirkas, muovinen pussi, jossa on happea absorboiva pieni tyyny. Tämä tyyny on hävitettävä päällyspussin poistamisen jälkeen. Monikerroksinen muovi sopii lipideille.

Osastot on erotettu toisistaan avattavalla saumalla (ks. kuva 1). Osastojen sisältö sekoitetaan keskenään juuri ennen käyttöä puristamalla tai rullaamalla osastojen välinen sauma auki.

Kolmea erilaista pakkauskokoa on saatavilla:

1 litra:	Pakkauskoko 8 x 1 l 1 pussi, jossa 1 litra
1,5 litraa:	Pakkauskoko 6 x 1,5 l 1 pussi, jossa 1,5 litraa
2 litraa:	Pakkauskoko 4 x 2,5 l 1 pussi, jossa 2 litraa

Osastoissa on:

Pussin koko			
Osastot	1 l	1,5 l	2 l
Aminohappoliuosta	500 ml	750 ml	1000 ml
Glukoosiliuosta	500 ml	750 ml	1000 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Varoitus: Ennen käyttöä osastojen välinen sauma on avattava ja niiden sisältö sekoitettava.

Clinimix-pussin osastojen saumat voidaan avata päällyspussissa tai sen poistamisen jälkeen.

a. Päällyspussin avaaminen

- Avaa päällyspussi repimällä kummankin puolen lovet.
- Käytä vain, jos liuos on kirkas ja väritön tai hieman kellertävä, ja pussi on vahingoittumaton.

b. Liusten sekoittaminen

- Varmista, että valmiste on huoneenlämpöinen.
- Ota tukeva ote pussin yläosasta kummallakin kädellä.
- Purista tai rullaa osastojen välinen sauma auki (ks. kuva 2).
- Sekoita kääntämällä pussi 2–3 kertaa ylösalaisin.

- Sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas ja väritön tai hieman kellertävä.

c. Lisäykset Clinimix-valmisteeseen (ks. myös kohta 6.2)

Lisäysten tekeminen:

- Aineet lisätään aseptisesti.
- Varmista lisäysten stabiilius ja yhteensopivuus.
- Avaa pussin osastojen välinen sauma ennen lisäyksiä.
- Valmistele pussin injektioportti.
- Lävistä injektioportti ja injektoid lisäykset injektioneulalla tai siirtolaitteella.
- Sekoita lisäykset huolellisesti liuokseen.
- Tarkista, ettei liuoksessa ole värimuutoksia eikä hiukkasia.
- Tarkista, ettei pussi vuoda.
- Varmista, että lisäysten jälkeisiä säilytysohjeita noudatetaan.

Kuten kaikilla parenteraalisilla liuoksilla lisättävien aineiden yhteensopivuus on tarkistettava. Lisäykset tulee sekoittaa huolellisesti ja tarkkaa aseptista tekniikkaa noudattaen.

Varoitus: Kaikki lisäykset voidaan tehdä vasta osastojen välisen sauman avaamisen jälkeen (kun liuokset on sekoitettu). Clinimix-valmisteeseen voidaan lisätä seuraavia aineita:

- Lipidiemulsioita (esim. ClinOleic-valmistetta) nopeudella 50–250 ml litraan Clinimix-valmistetta.

	CLINIMIX N9G20E 1 l + 100 ml 20 %:n lipidiemulsiota	CLINIMIX N9G20E 1,5 l + 250 ml 20 %:n lipidiemulsiota	CLINIMIX N9G20E 2 l + 250 ml 20 %:n lipidiemulsiota
Typpi (g)	4,6	6,8	9,1
Aminohapot (g)	28	41	55
Glukoosi (g)	100	150	200
Lipidi (g)	20	50	50
Kaloreja kaikkiaan (kcal)	710	1265	1520
Glukoosikaloreja (kcal)	400	600	800
Lipidikaloreja	200	500	500
Glukoosia/lipidejä-suhde	67/33	55/45	62/38
Natrium (mmol)	35	53	70
Kalium (mmol)	30	45	60
Magnesium (mmol)	2,5	3,8	5,0
Kalsium (mmol)	2,3	3,4	4,5
Asetaatti (mmol)	50	75	100
Kloridi (mmol)	40	60	80
Fosfaatti HPO_4^{2-} (mmol)	15	23	30
pH	6	6	6
Osmolariteetti (mOsm/l)	915	880	900

- Elektrolyyttejä litrassa Clinimix-valmistetta:

	Natrium	Kalium	Magnesium	Kalsium
Konsentraatio lopullisessa seoksessa enintään	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

- Hivenaineita litrassa Clinimix-valmistetta:

Konsentraatio lopullisessa seoksessa enintään	Kupari	10 µmol	Sinkki	77 µmol
	Kromi	0,14 µmol	Mangaani	2,5 µmol
	Fluori	38 µmol	Koboltti	0,0125 µmol
	Seeleni	0,44 µmol	Molybdeeni	0,13 µmol
	Jodi	0,5 µmol	Rauta	10 µmol

- Vitamiineja litrassa Clinimix-valmistetta:

Konsentraatio lopullisessa seoksessa enintään	A-vitamiini	1750 IU	Biotiini	35 µg
	B6-vitamiini	2,27 mg	B1-vitamiini	1,76 mg
	D-vitamiini	110 IU	Foolihappo	207 µg
	B12-vitamiini	3,0 µg	B2-vitamiini	2,07 mg
	E-vitamiini	5,1 mg	C-vitamiini	63 mg
	PP-vitamiini	23 mg	B5-vitamiini	8,63 mg
	K-vitamiini	75 µg		

Pyydettyessä saa tietoja Clinimix-valmisteen säilyvyydestä silloin, kun siihen lisätään muita markkinoilla olevia lipidiemulsioita, ravintoaineita tai muita aineita.

Jos seos on hieman ”kermoittunut”, sitä on sekoitettava varovasti ravistamalla, jotta saadaan tasalaatuinen seos ennen infuusiota.

Aineet lisätään aseptisesti.

Aineet voidaan lisätä ruiskulla tai siirtoletkustolla injektioportin kautta:

Lisäykset ruiskulla tai siirtolaitteella, jossa on neula

- Valmistele injektioportti (yksittäinen portti, ks. kuva 1).
- Lävistä portti ja injisoi.
- Sekoita liuokset ja lisäaineet.

Lisäykset siirtolaitteella, jossa on piikki (spike)

- Ks. käytettävän lipidinsiirtolaitteen käyttöohje.
- Kiinnitä siirtolaitteiston piikki tiukasti pisimpään porttiin.

d. Valmistelut antoa varten

- Ripusta pussi paikalleen.
- Irrota suojus antoportista (ks. kuva 1).
- Aseta infuusiosetin piikki tiukasti antoporttiin.

- Vain kerta-antoon. Älä säilytä osittain käytettyjä pusseja ja hävitä kaikki käytetyt välineet. Älä käytä osittain käytettyä pussia uudelleen. Ei saa kytkeä sarjaan mahdollisen ensimmäiseen pussiin jääneen ilman aiheuttaman ilmaemboliavaaran vuoksi.

e. Anto

Vain kerta-antoon.

Ennen annostelua kahden osaston välinen sauma on avattava ja niiden sisältö sekoitettava.

Älä käytä uudelleen osittain käytettyjä pusseja.

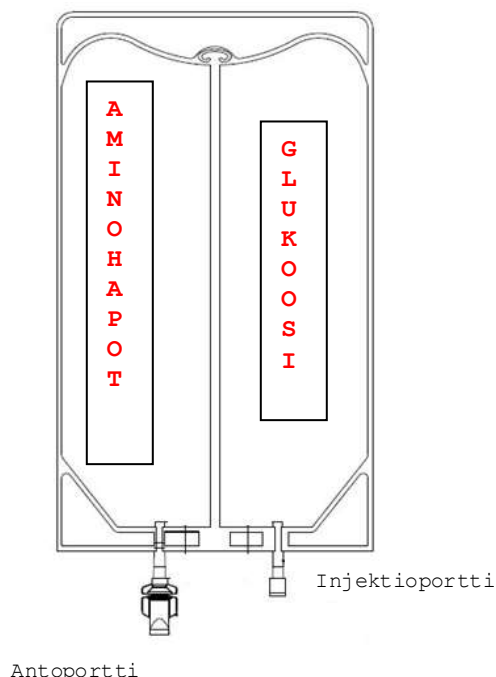
Ei saa kytkeä sarjaan mahdollisen ensimmäiseen pussiin jääneen ilman aiheuttaman ilmaemboliavaaran vuoksi.

Suodattimen käyttöä suositellaan kaikkien parenteraalisten ravintoliuosten annon aikana aina kun se on mahdollista.







Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kun valmistetta käytetään vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla, se on suojattava valolta, kunnes sen antaminen on saatettu loppuun. Clinimix-valmisteen altistaminen ympäristön valolle, erityisesti hivenaineiden ja/tai vitamiinien mukaan sekoittamisen jälkeen, tuottaa peroksideoja ja muita hajoamistuotteita, joiden määrää voidaan vähentää suojaamalla valmiste valolta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 6.3).

Kuva 1 Pussin kuvaus



Kuva 2 Clinimix-pussin sauman avaaminen puristamalla tai rullaamalla

<p>1.</p> 	<p>2.</p> 	<p>3.</p> 
<p>Avaa päällyspussi repäisemällä se auki ylösasta.</p>	<p>Irrota päällyspussin etuosa ja ota Clinimix-pussi esiin. Hävitä päällyspussi ja happea imevä tyyny</p>	<p>Aseta pussi vaakasuoralle ja puhtaalle alustalle niin, että kahva on sinuun päin.</p>
<p>4.</p> 	<p>5.</p> 	<p>6.</p> 
<p>Nosta ripustuskohtaa, jotta liuos poistuu pussin ylösasta. Rullaa pussia tiiviisti ylhäältä aloittaen, kunnes sauma on auennut (noin puoliväliin).</p>	<p>Sekoita sisältö kääntämällä pussi ylösalaisin vähintään kolme kertaa.</p>	<p>Ripusta pussi. Irrota annosteluportin suojus. Kytke piikkiliitin tiiviisti.</p>

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
Tammasaarencatu 1
00180 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12255

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.4.1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.5.2002/12.12.2005/12.12.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.1.2020