

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aminomix 4 Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1000 ml Infusionslösung enthalten:

	Aminosäuren- lösung	Kohlenhydrat- lösung	Gebrauchsfertige Lösung
Wirkstoffe	500 ml	500 ml	1000 ml
Isoleucin	2,50 g		2,50 g
Leucin	3,70 g		3,70 g
Lysinhydrochlorid	4,125 g		4,125 g
△ Lysin 3,3 g			
Methionin	2,15 g		2,15 g
Phenylalanin	2,55 g		2,55 g
Threonin	2,20 g		2,20 g
Tryptophan	1,00 g		1,00 g
Valin	3,10 g		3,10 g
Arginin	6,00 g		6,00 g
Histidin	1,50 g		1,50 g
Glycin	7,00 g		7,00 g
Alanin	7,50 g		7,50 g
Prolin	7,50 g		7,50 g
L-Äpfelsäure	3,81 g		3,81 g
Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.)		132,0 g	132,0 g
△ D-Glucose, wasserfrei 120,0 g			
Xylitol		60,0 g	60,0 g
Natriumchlorid		1,169 g	1,169 g
Kaliumchlorid		2,238 g	2,238 g
Calciumchlorid-Dihydrat		0,3675 g	0,3675 g
Magnesiumchlorid-Hexahydrat		0,5083 g	0,5083 g
Zinkchlorid		0,0055 g	0,0055 g
Wasserhaltiges Natriumglycerophosphat (Ph.Eur.) mit ca. 5 H ₂ O	4,591 g		4,591 g
Salzsäure 25 %	0,3563 g		0,3563 g

Elektrolyte:

Na ⁺	50	mmol/l
K ⁺	30	mmol/l
Ca ²⁺	2,5	mmol/l
Mg ²⁺	2,5	mmol/l
Zn ²⁺	0,04	mmol/l
Cl ⁻	85,15	mmol/l
Glycerophosphorsäure (α,β-Gemisch)	15	mmol/l
Malat ²⁻	28,4	mmol/l

Aminosäuregehalt:	50 g/l
Gesamtkohlenhydrate:	120 g D-Glucose / 60 g Xylitol /l
Gesamtstickstoff:	8,2 g/l
Nichteiweißkalorien:	720 kcal/l (3024 kJ/l)
Gesamtenergiegehalt:	920 kcal/l (3864 kJ/l)
Osmolarität:	1710 mosm/l
Titrationacidität (nach Mischung):	18,0 – 36,0 mmol NaOH/l
pH-Wert (nach Mischung):	5,0 – 6,0

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur parenteralen Ernährung bei mittelschwerer bis schwerer Katabolie und/oder mäßigem bis schlechtem Ernährungszustand, bei unzureichender bzw. unmöglicher oraler Nahrungszufuhr. Ergänzend beim Übergang auf eine enterale Ernährungstherapie und bei unzureichender enteraler/oraler Ernährung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung erfolgt entsprechend dem Aminosäuren-, Kohlenhydrat- und Elektrolytbedarf in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten (Ernährungszustand und Ausmaß der krankheitsbedingten Katabolie).

Zu Beginn einer parenteralen Ernährung über 2 bis 3 Tage einschleichend dosieren. Dauertropf, soweit nicht anders verordnet.

Erwachsene

Tagesdosis

20 - 30 ml/kg KG

△ 1 - 1,5 g Aminosäuren und 2,4 - 3,6 g D-Glucose und 1,2 - 1,8 g Xylitol/kg KG

1500 - 2000 ml bei 70 kg KG

△ 75 – 100 g Aminosäuren und 180 – 240 g D-Glucose und 90 – 120 g Xylitol/70 kg KG

Maximale Infusionsgeschwindigkeit

1,38 ml/kg KG und Stunde

△ 0,07 g Aminosäuren und 0,17 g D-Glucose und 0,083 g Xylitol/kg KG und Stunde

Maximale Tagesdosis

30 ml/kg KG

△ 1,5 g Aminosäuren und 3,6 g D-Glucose und 1,8 g Xylitol je kg KG

2100 ml bei 70 kg KG

△ 105 g Aminosäuren und 252 g D-Glucose und 127 g Xylitol bei 70 kg KG

Unter normalen Stoffwechselbedingungen ist die Gesamtzufuhr von Kohlenhydraten auf 300 - 400 g/Tag zu beschränken. Die Limitierung ergibt sich aus der Ausschöpfung der möglichen Oxidationsrate. Bei Überschreiten dieser Dosis treten unerwünschte Wirkungen, z. B. eine Leberverfettung, auf.

Unter eingeschränkten Stoffwechselbedingungen, z. B. im Postaggressionsstoffwechsel, bei hypoxischen Zuständen oder Organinsuffizienz, ist die Tagesdosis auf 200 - 300 g (entsprechend 3 g/kg KG) zu reduzieren; die individuelle Anpassung der Dosierung erfordert ein adäquates Monitoring.

Wenn Kohlenhydrate in Lösung einzeln oder in Kombination verwendet werden, sind folgende Dosierungsbeschränkungen strikt einzuhalten:

Gesamtkohlenhydratzufuhr: bis zu 5 - 6 g/kg KG und Tag

D-Glucose: 0,25 g/kg KG und Stunde und bis zu 6,0 g/kg KG und Tag

Xylitol: 0,125 g/kg KG und Stunde und bis zu 3,0 g/kg KG und Tag

Bei Verabreichung von Kohlenhydratlösungen, gleich welcher Konzentration, sind Blutzuckerkontrollen dringend anzuraten. Zur Vermeidung von Überdosierungen, insbesondere bei Einsatz hochkonzentrierter Lösungen, ist die Zufuhr über Infusionspumpen zu empfehlen.

Eine Gesamtflüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg KG und Tag sollte im Rahmen einer parenteralen Ernährungstherapie beim Erwachsenen nicht überschritten werden.

Die allgemeinen Grundsätze für die Anwendung und Dosierung von Kohlenhydraten sowie die Richtlinien zur Flüssigkeitszufuhr sind zu beachten.

Aminomix 4 ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung, Infusion in eine zentrale Vene

Dauer der Anwendung

Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung und alleiniger Anwendung ist Aminomix 4 nur zur kurz- und mittelfristigen parenteralen Ernährung geeignet in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und vom Ausmaß der Katabolie.

Darüber hinaus kann die Lösung im gleichen Anwendungsbereich bei unzureichender oder unmöglicher Nahrungszufuhr auch längerfristig angewendet werden, wenn eine entsprechende Substitution von Fetten, Vitaminen und Spurenelementen erfolgt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteilen
- Aminosäurenstoffwechselstörungen
- metabolische Acidose
- Hyperglykämie, Hyperlactatämie
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- Hyperhydratation
- instabile Kreislaufverhältnisse mit vitaler Bedrohung (Schock)
- akutes Lungenödem
- Hyperkaliämie
- Säuglinge, Kleinkinder und Kinder.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund des Xylitol-Gehaltes ist eine Überschreitung der angegebenen Dosierung unbedingt zu vermeiden, da es zur Oxalatbildung und Ablagerung von Oxalatkristallen in den Nierentubuli und Hirngefäßen kommen kann.

Vorsicht ist geboten bei

- Leberinsuffizienz
- erhöhter Serumosmolalität
- bei bestehender Lactatacidose (Vorsicht mit der Zufuhr von Kohlenhydraten)
- Hyponatriämie (auf ausreichende Natriumzufuhr achten).

Bei Insuffizienz von Leber, Nebennieren, Herz oder Lunge ist eine individuelle Dosierung erforderlich.

Während der Dauer der parenteralen Therapie sind der Wasser- und Elektrolythaushalt, die Serumosmolalität, der Säure-Basen-Haushalt, der Blutzuckerspiegel und die Leberwerte zu überwachen. Die Frequenz der Untersuchung richtet sich dabei nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem klinischen Befund des Patienten.

Bei starkem Anstieg der Blutglucose sollte die Infusion unterbrochen und Blutzuckerspitzen eventuell mit Insulin therapiert werden.

Insbesondere sind regelmäßige klinische und labortechnische Kontrollen über das normale Maß hinaus erforderlich bei Patienten mit:

- Störungen des Aminosäurenstoffwechsels
- Leberinsuffizienz, aufgrund des Risikos für das Neuauftreten oder die Verschlechterung bestehender neurologischer Störungen im Zusammenhang mit einer Hyperammonämie
- Risikofaktoren für das Auftreten oder die Verschlechterung einer metabolischen Azidose und bei Hyperazotämie infolge einer gestörten renalen Clearance.

Bei Langzeitanwendung (mehrere Wochen) sind Blutbild und Gerinnungsfaktoren sorgfältiger zu überwachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen noch keine ausreichenden Daten über die Verträglichkeit von Xylitol in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Eine Anwendung ist bei diesen Patienten bis zum Vorliegen neuer Erkenntnisse nicht zu empfehlen.

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

Aminomix 4 hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Anzeichen einer Überdosierung (im Sinne einer Hyperhydratation, Hyperglykämie) ist die Zufuhr zu unterbrechen. Gegebenenfalls kann die Behandlung mit verringerter Dosierung fortgesetzt werden.

Im Falle einer Hyperkaliämie empfiehlt sich die Infusion von 200 - 500 ml 10 %iger Glucoselösung mit Zusatz von 1 - 3 IE Altinsulin/3 - 5 g D-Glucose. Bei erfolglosem Versuch ist die zusätzliche Gabe eines kaliumbindenden Kationenaustauschers indiziert. In bedrohlichen Fällen ist eine Dialyse unumgänglich.

Bei zu schneller Infusion von Aminosäurelösungen kann es zu Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen kommen.

Bei zu schneller Infusion sind renale Verluste mit nachfolgenden Aminosäureimbilanzen möglich.

Aufgrund des Xylitol-Gehaltes ist eine Überschreitung der angegebenen Dosierung unbedingt zu vermeiden, da es zur Oxalatbildung und Ablagerung von Oxalatkristallen in den Nierentubuli und Hirngefäßen kommen kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lösungen zur parenteralen Ernährung
ATC-Code: B05BA10

Aminosäuren sind Bausteine für die Proteinsynthese. Eine unzureichende Synthese von Körperproteinen im Postaggressionsstoffwechsel führt zu Wundheilungsstörungen, Gerinnungsstörungen und damit zu gesteigerter Infektanfälligkeit, Ödemneigung und Ödembildung, rapidem Abbau von Muskelmasse. Das Kohlenhydrat D-Glucose und das Polyol Xylitol sind Kalorienträger. Bei ihrem Abbau über die Glykolyse wird die freiwerdende Energie in Form energiereicher Phosphate zur Verfügung gestellt. D-Glucose als physiologischer Energieträger wird universell vom gesamten Organismus verstoffwechselt.

Das Pentit Xylitol kommt in kleineren Mengen in zahlreichen Nahrungsbestandteilen vor, beispielsweise in Früchten, Gemüse oder Pilzen. Es ist ein normales Intermediärprodukt im Glucuronsäure-Xylulose-Zyklus und wird über den Pentosephosphatzyklus in den Glucosestoffwechsel eingeschleust. Die Reaktionen des Pentosephosphatzyklus sind von vitaler Bedeutung, da sie unter anderem Pentose als Baustein der Nukleinsäuren liefern. Daher gilt Xylitol als der einzige Zuckeraustauschstoff, bei dem weder angeborene noch erworbene Stoffwechseldefekte bekannt sind.

Elektrolyte dienen der Aufrechterhaltung oder Korrektur des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes. Das Spurenelement Zink hat verschiedene Funktionen im Organismus. Seine spezifische Bedeutung für die Wundheilung und Immunabwehr erfordert die Zufuhr von Zink für den Großteil der parenteral ernährten Patienten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Biotransformation Aminomix 4 ist zu 100 Prozent bioverfügbar.

Verteilung

Die Aminosäuren gelangen in den Pool freier Aminosäuren im Plasma und werden von dort nach Bedarf in die interstitiellen und intrazellulären Flüssigkeitsräume verteilt, wo sie in unterschiedliche Stoffwechselwege einmünden, z. B. in die Proteinsynthese oder die Oxidation. Der Stickstoff wird entweder zur Synthese nichtessentieller Aminosäuren verwendet oder als Harnstoff ausgeschieden.

Die Konzentrationen der freien Aminosäuren im Plasma und im Intrazellulärraum des Gewebes werden in engen Grenzen reguliert und hängen von der metabolischen Situation des Patienten ab. Ausgewogene Aminosäurengemische wie Aminomix 4 verändern das physiologische Aminosäureprofil nicht signifikant, sofern sie kontinuierlich und langsam infundiert werden.

Die Blutglucosekonzentration wird bei Gesunden in engen Grenzen aufrechterhalten. Sie wird reguliert durch Insulin, welches den Transport von D-Glucose in die Zelle im Zusammenwirken mit anderen homöostatischen Mechanismen steuert. Patienten, bei denen eine Indikation für eine parenterale Ernährung besteht, sind oft in einem Zustand limitierter Glucosetoleranz, was die Zufuhr von Insulin erforderlich macht.

Xylitol wird zu etwa 70 bis 80 % in der Leber verstoffwechselt. Der restliche Umsatz verteilt sich auf Niere, Erythrozyten, Lunge und Fettgewebe. Bei exogener Zufuhr wird Xylitol in einem ersten Stoffwechselschritt insulinunabhängig in die Leberzelle aufgenommen und durch eine NAD-abhängige Polyoldehydrogenase zu D-Xylulose dehydriert. Dieser Schritt ist zugleich geschwindigkeitsbestimmend für den gesamten Xylitolumsatz, der nach Phosphorylierung der D-Xylulose über die Reaktionen des Pentosephosphatzyklus weiterläuft. Dabei entsteht zum Teil D-Glucose, deren Verwertung insulinabhängig erfolgt.

Zu einem geringen Anteil kann Xylitol über Glycolat in den Oxalatstoffwechsel eingeschleust werden, welches Literaturberichten zufolge bei hohen Dosierungen zu Oxalatkristallablagerungen, insbesondere in Niere und Gehirn, führen kann. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosisrichtlinien ist bei intakter Nierenfunktion keine vermehrte Oxalatbildung zu erwarten.

Die Verteilung der Elektrolyte wird gemäß der physiologischen intra- und extrazellulären Konzentration der einzelnen Ionen reguliert.

Elimination

Geringe Mengen der infundierten Aminosäuren werden über die Niere ausgeschieden. Für die Mehrzahl der Aminosäuren sind Plasma-Halbwertszeiten zwischen 10 und 30 Minuten gemessen worden.

D-Glucose wird nur dann über die Niere ausgeschieden, wenn die maximale tubuläre Transportkapazität in bestimmten pathologischen Stoffwechselsituationen überschritten wird.

Im Postaggressionsstoffwechsel führt die exogene Zufuhr von Xylitol in einer Größenordnung der empfohlenen maximalen Zufuhrraten zu dosisabhängigen Steady-state-Konzentrationen im Plasma. Die Ausscheidung über den Urin ist ebenfalls dosisabhängig und beträgt unter den oben genannten Voraussetzungen ca. 5 – 8 % der zugeführten Menge.

Die Elimination der Elektrolyte ist vom individuellen Bedarf sowie von der metabolischen Situation und der Nierenfunktion des Patienten abhängig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Einhaltung der Dosierungsvorschriften sind toxische Wirkungen von Aminomix 4 nicht bekannt und auch nicht zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lösung A + B

- Salzsäure 25 % (zur pH-Wert-Einstellung)
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten können durch den Zusatz mehrwertiger Kationen (z. B. Calcium) vor allem in Verbindung mit Heparin auftreten. Wegen möglicher Calcium- und Magnesiumphosphatausfällungen sollten anorganische Phosphate nicht zugesetzt werden.

Aminomix 4 sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Ist im Rahmen der parenteralen Ernährung ein Zusatz anderer Nährstoffe wie Fettemulsionen, Elektrolytlösungen, Spurenelemente oder Vitamine zu Aminomix 4 notwendig, so ist auf hygienisch einwandfreies Zuspritzen, gute Durchmischung und vor allem auf Kompatibilität zu achten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- a) Haltbarkeit des Arzneimittels im verschlossenen Originalbehältnis

2 Jahre im Umbeutel

- b) Haltbarkeit des Arzneimittels nach Rekonstitution

Die Mischung der beiden Halbbeutel soll unmittelbar vor der Infusion erfolgen. Ein Lagern der gebrauchsfertig gemischten Halbbeutel soll nicht erfolgen.

Angebrochene Behältnisse sind zum sofortigen Verbrauch bestimmt.

Nach einem Anwendungsgang nicht verbrauchte Infusionslösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

Im Umbeutel vor Licht geschützt in der Originalverpackung aufbewahren!

Sofern Aminomix 4 Additive zugesetzt worden sind, ist die durch Zumischen hergestellte gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aminomix 4 ist in Doppelkammerbeuteln von 1000, 1500 und 2000 ml, verpackt in Kartons, erhältlich. Das Behältnis besteht aus einem Doppelkammerbeutel (Innenbeutel) und einem Umbeutel. Der Innenbeutel besteht aus zwei Kammern, die durch eine Peelnahut getrennt sind. Zwischen dem Innenbeutel und dem Umbeutel ist ein Sauerstoffabsorber platziert. Die Folie des Innenbeutels besteht aus Polypropylen und thermoplastischem Elastomer. Der Umbeutel besteht aus einer Mehrschicht-

Polyolefin-Folie mit Barriere-Eigenschaften beruhend auf Polyester/Keramik oder Ethylen-Vinyl-Alkohol .

Packungsgrößen:

1 x 1000 ml, 6 x 1000 ml

1 x 1500 ml, 4 x 1500 ml

1 x 2000 ml, 4 x 2000 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Die Mischung der beiden Halbbeutel sollte unmittelbar vor Infusion erfolgen.

Gebrauchsanleitung:

1. Umbeutel entfernen und Beutel auf eine feste Unterlage legen, so dass die Ports von Ihnen abgewandt sind.

2. Den Beutel von der Griffseite her in Richtung Ports aufrollen, bis sich die Peelnahnt öffnet. Gründlich mischen.

Nur verwenden, wenn die Aminosäurenlösung sowie die D-Glucose- und Xylitollösung klar und das Behältnis unbeschädigt sind.

Aminomix 4 nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums nicht mehr verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

D - 61346 Bad Homburg

Tel.: + 49 6172 686 8200

Fax: + 49 6172 686 8239

E-Mail: Kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

24498.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.August 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

... September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig