

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLINIMIX-2 infüzyon için enjektabl solüsyon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

CLINIMIX-2, bölmelerinden birinde elektrolitli bir amino asit çözeltisi, diğerindeyse kalsiyumlu glukoz çözeltisi içeren iki bölmeli plastik bir torbada sunulan enjektabl bir çözeltidir.

Amino asit çözeltisi, protein sentezi için gerekli 15 L-amino asit (8 tanesi esansiyel amino asit) içerir. Amino asitlerin profili şöyledir:

- Esansiyel amino asitler / Total amino asitler = %41.3
- Esansiyel amino asitler / Total nitrojen (azot) = 2.83
- Dallanmış zincirli amino asitler / Total amino asitler = %19

CLINIMIX-2'nin kantitatif bileşimi aşağıdaki gibidir:

	Elektrolitli %5.5 amino asit çözeltisi	Kalsiyumlu %15 glukoz çözeltisi
<b>Etkin maddeler:</b>		
L-Lösin	4.02 g/L	
L-Fenilalanin	3.08 g/L	
L-Metiyonin	2.20 g/L	
L-Lizin (L-Lizin hidroklorür olarak)	3.19 g/L (4.00 g/L)	
L-İzolösin	3.30 g/L	
L-Valin	3.19 g/L	
L-Histidin	2.64 g/L	
L-Treonin	2.31 g/L	
L-Triptofan	0.99 g/L	
L-Alanin	11.38 g/L	
L-Arjinin	6.32 g/L	
Glisin	5.66 g/L	
L-Prolin	3.74 g/L	
L-Serin	2.75 g/L	
L-Tirozin	0.22 g/L	
Sodyum asetat, 3H <sub>2</sub> O	4.31 g/L	
Dibazik potasyum fosfat	5.22 g/L	
Sodyum klorür	2.24 g/L	
Magnezyum klorür, 6H <sub>2</sub> O	1.02 g/L	
Glukoz (glukoz monohidrat olarak)		150 g/L (165 g/L)
Kalsiyum klorür, 2H <sub>2</sub> O		0.66 g/L

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

Torbanın iki bölmesi karıştırıldıktan sonra oluşan çözeltinin bileşimi mevcut torba hacimlerine göre aşağıdaki şekilde olur:

	CLINIMIX-2 1 litre	CLINIMIX-2 1.5 litre	CLINIMIX-2 2 litre
Azot (g)	4.6	6.8	9.1
Amino asitler (g)	28	41	55
Glukoz (g)	75	113	150
Toplam kalori (kcal)	410	615	820
Glukoz kaynaklı kalori (kcal)	300	450	600
Sodyum (mmol)	35	53	70
Potasyum (mmol)	30	45	60
Magnezyum (mmol)	2.5	3.8	5.0
Kalsiyum (mmol)	2.3	3.4	4.5
Asetat (mmol)	50	75	100
Klorür (mmol)	40	60	80
Fosfat, $\text{HPO}_4^{2-}$ olarak (mmol)	15	23	30
pH	6		
Ozmolarite (mOsm/l)	845		

### 3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon için steril ve apirojen çözelti.

İki bölme karıştırılmadan önceki görünümü: amino asit ve glukoz çözeltileri berrak ve renksiz ya da uçuk sarı renklidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

CLINIMIX-2 oral ya da enteral beslenmenin mümkün olmadığı, yetersiz kaldığı ya da kontrendike olduğu durumlarda parenteral beslenmede kullanılır.

Uzun süreli parenteral beslenme uygulanacak hastalarda CLINIMIX-2'ye lipid emülsiyonu eklenerek amino asitlerin yanı sıra ek kalori ve yağ asiti sağlamak da mümkündür.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulanacak doz hastanın metabolik gereksinimlerine, enerji tüketimine ve klinik durumuna göre belirlenir.

Erişkinlerde genel olarak günlük azot gereksinimi kilo başına 0.16 - 0.35 g'dır (yaklaşık 1-2 g/kg/gün amino asit).

Bebeklerde genel olarak günlük azot gereksinimi kilo başına 0.35 - 0.45 g'dır (yaklaşık 2-3 g/kg/gün amino asit).

Günlük kalori gereksinimi ise hastanın beslenme durumu ve katabolizma derecesine göre kilo başına 25-40 kcal kadardır.

CLINIMIX-2'nin her bir bileşeninin maksimum günlük dozu hastanın total beslenme gereksinimine ve toleransına göre belirlenir.

CLINIMIX-2'nin maksimum infüzyon hızı saatte vücut ağırlığının her bir kg'ı başına 3 ml'dir (60-70 kg ağırlığındaki yetişkin bir hasta için saatte 180-210 mL). 24 saatlik maksimum doz vücut ağırlığının her bir kg'ı başına 40 mL'dir (yani 60-70 kg ağırlığındaki yetişkin bir hasta için 2400-2800 mL).

### *Pediyatrik popülasyon*

Bu popülasyona özgü herhangi bir veri yoktur.

#### **Uygulama şekli:**

Steril apirojen setler aracılığıyla intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Tek kullanımlıktır.

Torbanın açıldıktan sonra hemen kullanılması ve daha sonraki uygulamalar için saklanmaması önerilir.

Ürünü yalnızca bölmeler arasındaki separatörü açıp iki bölmedeki sıvıyı birbiriyle karıştırdıktan sonra kullanınız. Sıvılar karıştırıldıktan sonra oluşan karışımın görünümü berrak ve renksiz ya da uçuk sarı renktedir. Separatörü ayırarak uygulamaya hazırlamak için bkz. Bölüm 6.6.

İnfüzyon çözeltileri periferik damarlardan uygulanacaksa, çözeltinin ozmolaritesi dikkate alınmalıdır. Karışım sonunda ozmolaritesi 800 mOsm/litre'den yüksek olan karışımlar santral venlerden uygulanmalıdır (aynı zamanda bkz. Bölüm 4.4).

Eksiklikleri ya da komplikasyonları önlemek amacıyla hastanın durumuna göre tedavi şemasına vitamin, eser element ve diğer bileşenler (lipidler dahil) eklenebilir (bkz. Bölüm 6.2).

#### **Uygulama hızı:**

Uygulamaya yavaş infüzyonla başlanıp, infüzyonun hızı ilk bir saat içinde giderek arttırılmalıdır.

Uygulama hızı dozaja, uygulanan çözeltinin karakterine, 24 saat içinde uygulanan sıvı miktarına ve infüzyon süresine göre ayarlanmalıdır. Genelde 8 saatten daha uzun sürede uygulanması önerilir.

Hipoglisemi riskini azaltmak için, infüzyona son verirken uygulama hızının son bir saatte azaltılarak sonlandırılması önerilir.

Uygulamayla ilgili ayrıntılar için ayrıca bölüm 6.6'ya bakınız.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği**

Hemodiyaliz, hemofiltrasyon ya da hemodiafiltrasyon uygulanmayan böbrek yetmezliği hastalarında kullanılmamalıdır.

Bileşimindeki elektrolitler büyük oranda böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek işlevlerinin bozuk olduğu durumlarda ilacın toksik etkilerinin görülme riski artar. Böbrek yetmezliği durumunda tedavide dikkatli olunmalı; ağır böbrek yetmezliği durumunda özel formülasyonlu amino asit çözeltileri tercih edilmelidir.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Ağır karaciğer hastalığı durumunda kullanılmaz. Karaciğer işlevleri bozuk olanlarda rutin karaciğer işlev testlerine ek olarak hiperamonyeminin olası semptomları da araştırılmalı ve uygulamada dikkatli olunmalıdır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Uygulanacak doz ve infüzyon hızı, hastanın ağırlığına, klinik ve biyolojik durumuna ve birlikte uygulanan tedaviye göre hekim tarafından ayarlanır.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Uygulanacak doz ve infüzyon hızı, erişkinlerdeki gibi hastanın ağırlığına, klinik ve biyolojik durumuna ve birlikte uygulanan tedaviye göre hekim tarafından ayarlanır.

Bileşimindeki elektrolitler büyük oranda böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek işlevlerinin bozuk olduğu durumlarda ilacın toksik etkilerinin görülme riski artar. Yaşlılarda böbrek işlevlerinin azalması daha fazla olduğundan, bu popülasyonda doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. Bu popülasyonda renal işlevlerin monitorizasyonu yararlı olabilir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Ürünün ya da ambalajının bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık durumu
- Amino asit metabolizması hastalığı
- Ağır hiperglisemi
- Metabolik asidoz, hiperlaktatemi
- CLINIMIX-2 hiperkalemi ve hipernatremisi olan hastalarla magnezyum, kalsiyum ve/veya fosfor düzeyleri patolojik olarak yüksek hastalarda kullanılmamalıdır.
- Kan dolaşımında fatal seftriakson-kalsiyum tuzu presipitasyonuna yol açabilme riski nedeniyle, diğer kalsiyum içeren çözeltiler gibi CLINIMIX-2'nin de yenidoğan bebeklerde ( $\leq 28$  günlük bebekler) seftriakson ile birlikte kullanımı (ayrı infüzyon hattından uygulanacak olsa bile) kontrendikedir. Yaşlı hastalarda seftriakson ile birlikte kullanımı için bkz. Bölüm 4.5 ve 6.2.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### **UYARILAR**

CLINIMIX-2 uygulamasıyla ilişkili hipotansiyon, hipertansiyon, periferik siyanoz, taşikardi, dispne, kusma, bulantı, ürtiker, döküntü, kaşıntı, eritem, aşırı terleme, ateş ve titreme dahil aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir.

Diğer parenteral beslenme ürünlerinin kullanımına bağlı anafilaksi bildirilmiştir.

Tüm intravenöz infüzyonların başlangıcında özel klinik izlem gerekir. İnfüzyona başlandığında herhangi bir anormal bulgu ya da belirti (örn. aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonuna ilişkin belirtiler) görülürse infüzyon derhal sonlandırılmalıdır.

Mısır ya da mısır içeren ürünlere alerjisi olan hastalarda glukoz içeren çözeltilerin kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Parenteral beslenme uygulanan hastalarda pulmoner damarlarda presipitasyon görülebileceği bildirilmiştir. Bazı vakalar fatal sonlanmıştır. Parenteral beslenme çözeltilerine fazla kalsiyum ve fosfat eklenmesi, kalsiyum fosfat presipitasyonu oluşma riskini artırır. Çözeltide fosfat tuzu bulunmadığı durumlarda da presipitat oluşumu bildirilmiştir. Presipitatin, içinde filtre bulunan uygulama hattının distalinde *in vivo* olduğundan kuşullanmıştır. Pulmoner distres işaretleri görülürse infüzyon durdurularak tıbbi değerlendirme başlatılmalıdır. Çözeltinin yanında, infüzyon set ve kateterinin de presipitat oluşumu açısından periyodik olarak kontrol edilmesi gerekir.

28 günden büyük hastalarda (yetişkinler de dahil olmak üzere) Seftriakson, CLINIMIX-2 gibi kalsiyum ihtiva eden çözeltiler ile aynı infüzyon hattı üzerinden (örn. Bir Y konnektör aracılığıyla) eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır. Aynı infüzyon hattı ardışık uygulama için kullanılırsa, hat infüzyonlar arasında uyumlu bir sıvıyla iyice yıkanmalıdır.

Parenteral formülasyonların uygulanması için intravenöz kateterlerin kullanımında kateter bakımının iyi yapılmaması ya da kontamine çözeltilere bağlı enfeksiyon ve sepsis gelişebilir.

İmmün supresyon ya da hiperglisemi, malnutrisyon ve/veya altta yatan hastalıkları nedeniyle hastaların enfeksiyöz komplikasyonlara yatkınlığı artabilir. Ateş/titre ve damar yolu ulaşım cihazıyla ilgili teknik komplikasyonların belirti ve işaretlerinin gözlenmesiyle ve lökositoz ve/veya hiperglisemi açısından laboratuvar testlerinin yapılmasıyla gerçekleştirilecek dikkatli bir izlem enfeksiyonların erken tanısına yardımcı olabilir. Beslenme formülasyonlarının hazırlanmasında olduğu kadar kateter yerleştirme ve bakımında aseptik tekniklere verilen önemin artırılmasıyla, septik komplikasyonların sıklığı azaltılabilir.

Ağır beslenme bozukluğu olan hastalarda beslenme tedavisi, hastalarda anabolizma arttıkça potasyum, fosfor ve magnezyumun hücre içine geçişinin artışıyla karakterize bir sendrom olan “yeniden besleme” sendromuna neden olabilir. Bu durumlarda tiamin eksikliği ve sıvı retansiyonu da görülebilmektedir. Dikkatli izlem ve aşırı beslemeden kaçınılarak besleyici maddelerin miktarının yavaş yavaş artırılmasıyla bu komplikasyonlardan kaçınmak mümkündür.

Hipertonik çözeltiler periferik bir venden uygulandığında venöz iritasyona neden olabilir. Uygulamanın periferik bir venden mi yoksa santral bir venden mi yapılacağı son karışımın ozmolaritesine bağlıdır. Genellikle 800 mOsm/L periferik venöz uygulama için üst osmolarite sınırı olarak kabul edilmesine rağmen, bu durum hastanın yaşı, genel durumu ve uygulamanın yapılacağı periferik venlerin durumuna bağlı olarak hatırı sayılır şekilde değişebilmektedir.

Primer torbada kalabilecek rezidüel havaya bağlı oluşabilecek hava embolisi olasılığı nedeniyle torbalar birbirine seri olarak bağlanmamalıdır.

İnfüzyona başlamadan önce, ağır sıvı elektrolit dengesi bozuklukları, şiddetli sıvı yüklenmesi durumları ve ağır metabolik bozukluklar düzeltilmelidir.

Besleyici maddelerin miktarı hastanın gereksinimlerine göre ayarlanmadıysa ya da diyetle verilen herhangi bir bileşenin metabolik kapasitesi doğru olarak değerlendirilmediyse metabolik komplikasyonlar gelişebilir. Advers metabolik etkiler, uygun olmayan besleyici maddelerin uygulanmasından, besleyici maddelerin aşırı miktarlarda uygulanmasından ya da uygulanan bir karışımın hastanın bireysel gereksinimine uygun olmayan bileşimde olmasından kaynaklanabilir.

Uygulama boyunca doğru monitorizasyon için sık sık klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalıdır. Laboratuvar değerlendirmeleri arasında elektrolit düzeyleri ile böbrek ve karaciğer işlev testleri yer almalıdır.

Özellikle elektrolit içermeyenler olmak üzere intravenöz çözelti uygulanan hastaların elektrolit gereksinimleri belirlenmeli ve sıvı ve elektrolit dengesi yakından izlenmelidir.

Ağır stres altındaki hastalarda glukoz intoleransı yaygın görülen bir metabolik komplikasyondur. Parenteral beslenme ürünlerinin infüzyonuyla hiperglisemi, glukozüri ve hiperozmolar sendrom görülebilir. Tedavi sırasında rutin olarak kan ve idrardan glukoz ölçümleri yapılmalı, diyabeti olanlardaysa gerektiğinde insülin dozu ayarlanmalıdır.

Özellikle hiperkalemi varlığında, atık maddelerin ekstrarenal yoldan atılımı gerçekleşmiyorsa, metabolik asidoz ve hiperazotemi gelişimi ya da varsa kötüleşmesi riski nedeniyle böbrek yetmezliği hastalarında kullanım sırasında dikkat gerekir. Bu tür hastalarda sıvı-elektrolit dengesi yakından izlenmelidir. Ağır böbrek yetmezliği durumunda, bu hastalığa özel formüle edilmiş amino asit çözeltileri tercih edilmelidir.

Adrenal yetmezliği olan hastalara CLINIMIX-2 uygularken dikkat edilmelidir.

Özellikle pulmoner ödemi, kalp yetersizliği ve/veya yetmezliği hastalarında olmak üzere dolaşımın aşırı yüklenmesinden kaçınmak gerekir. Hastaların sıvı durumu yakından izlenmelidir.

Karaciğer hastalığı ya da yetersizliği olan hastalarda, rutin karaciğer fonksiyon testlerinden başka hiperamonyeminin olası semptomları da kontrol edilmelidir.

Parenteral beslenme alan bazı hastalarda kolesistit ve kolelitiazis yanında karaciğer yetmezliğine neden olabilecek kolestaz, karaciğer steatozu, karaciğer fibrozu ve karaciğer sirozu dahil hepatobiliyer hastalıkların görülebildiği bilinmektedir. Bu hastalıkların etyolojisinin multifaktöryel olduğu ve hastadan hastaya değişebildiği düşünülmektedir. Anormal laboratuvar parametreleri ya da hepatobiliyer bir hastalığa ilişkin diğer işaretlerin görüldüğü hastaların, bu hastalığa yol açan ve katkıda bulunan faktörlerin belirlenmesi için geciktirilmeksizin karaciğer hastalıkları konusunda uzman bir hekim tarafından değerlendirilmesi ve olası terapötik ve profilaktik girişimlerde bulunulması gerekir.

Amino asit çözeltisi uygulanan hastalarda kan amonyak düzeylerinde artış ve hiperamonyemi görülebilir. Bazı hastalarda bu durum konjenital bir amino asit metabolizma hastalığının (bkz. Bölüm 4.3) ya da karaciğer yetersizliğinin varolabileceğine işaret edebilir. Yenidoğan ve infantlarda konjenital bir amino asit metabolizma hastalığının varolabileceğine işaret eden hiperamonyeminin belirlenebilmesi için kan amonyak düzeyleri sık sık ölçülmelidir. Şiddeti ve etyolojisine göre hiperamonyemi tedavisinin acilen yapılması gerekebilir.

Amino asit çözeltilerinin çok hızlı infüzyonu bulantı, kusma ve titremeye yol açabilir. Böyle bir durumda infüzyonu hemen sonlandırınız.

Karaciğer, böbrek ya da kardiyak işlevlerde azalma daha sık görüldüğünden ve birlikte başka hastalık görülme ya da başka ilaç kullanma olasılığı daha fazla olduğundan genel olarak yaşlılarda doz seçimi dikkatle yapılmalıdır.

#### Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyonda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalarda hiperamonyeminin izlenmesine yönelik olarak yukarıya bakınız.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

CLINIMIX-2 ile yapılan herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

28 günlükten büyük hastalarda (erişkinler dahil) seftriakson, CLINIMIX-2 dahil kalsiyum içeren çözeltiler aynı infüzyon hattından birlikte uygulanmamalıdır. Ardışık uygulama için aynı infüzyon hattı kullanılacaksa, infüzyonlar arasında hattın geçimli bir çözeltiyle iyice yıkanması önerilir (bakınız bölüm 4.4).

Potasyum içerdiğinden, hiperkalemiye yol açan ya da hiperkalemi riskini arttıran potasyum tutucu diüretikler (amilorid, spironolakton, triamteren), ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör antagonistleri veya immünsupresif takrolimus ve siklosporin gibi ajan ya da ürünlerle tedavi edilen hastalara, CLINIMIX-2 dikkatle uygulanmalıdır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C.

CLINIMIX-2'nin fertilité, gebelik ve laktasyon döneminde emniyetli kullanımına ilişkin

yapılan bir çalışma bulunmamaktadır.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

CLINIMIX-2'nin üreme yeteneğinde bozulmaya yol açıp açmayacağını araştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda, bu ilacı kullanırken doğum kontrolü yöntemi kullanıp kullanılmaması yönünde bir öneri de bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CLINIMIX-2 doktor tarafından her bir hasta için olası yarar/zarar riski göz önünde bulundurularak kesin gerekliyse gebelik döneminde kullanılabilir.

### **Laktasyon dönemi**

Bu ilacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütüne geçtiği bilindiğinden emzirmekte olan annelerde CLINIMIX-2 dikkatle kullanılmalıdır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

İnfüzyon yoluyla uygulanan çözeltilerin kullanımı sırasında araç kullanımı pratik yönden mümkün değildir. Kullanıldıktan sonra araç ve makine kullanma üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler uygun olmayan bir şekilde kullanılması durumunda ortaya çıkabilmektedir: örneğin aşırı dozda kullanım ya da yağ infüzyonunun aşırı hızlı uygulanımı (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9).

### **Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar**

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ile  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ile  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık (hipotansiyon, hipertansiyon, periferik siyanoz, taşikardi, dispne, kusma, bulantı, ürtiker, döküntü, kaşıntı, eritem, aşırı terleme, ateş ve titreme şeklinde klinik görünümeler dahil).

### **Sınıf etkisi şeklinde görülen advers reaksiyonlar**

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anafilaksi ve diğer aşırı duyarlılık durumları (hipotansiyon, hipertansiyon, periferik siyanoz, taşikardi, dispne, kusma, bulantı, ürtiker, döküntü, kaşıntı, eritem, aşırı terleme, ateş ve titreme şeklinde klinik görünümeler dahil)

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hiperglisemi; hiperamonyemi, azotemi

Glukoz intoleransı ağır stres altındaki hastalarda yaygın görülen metabolik bir komplikasyondur. Glukoz içeren parenteral beslenme ürünlerinin kullanımına bağlı olarak hiperglisemi, glukozüri ve hiperosmolar sendrom gelişebilir.

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: İnfüzyon uygulanan yerde trombofilebit, venöz iritasyon (infüzyon uygulanan yerde filebit, ağrı, kızarıklık, sıcaklık artışı, şişme, endurasyon)

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Pulmoner vasküler presipitatlar

#### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu, karaciğer fibrozu, kolestaz, karaciğer steatozu, kan bilirubin düzeylerinde yükselme, karaciğer enzim düzeylerinde yükselme, kolesistit, kolelitiazis

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Uygunsuz kullanıma bağlı olarak (aşırı doz ve/veya önerilenden hızlı uygulama) hipervolemi, elektrolit bozuklukları ve asidoz belirtileri oluşabilir; bu durumlar şiddetli ya da fatal sonuçlara yol açabilir. Bu durumlarda CLINIMIX-2 uygulanmasına hemen son verilmelidir. Tıbbi olarak uygunsa ileri tedavi girişimleri gerekebilir.

Aşırı glukoz infüzyonuna bağlı olarak hiperglisemi, glukozüri ve hiperosmolar sendrom gelişebilir.

Amino asitlerin çok hızlı infüzyonu bulantı, kusma ve titremeye sonuçlanabilir. Bu tür durumlarda, infüzyonu hemen sonlandırın (bkz. Bölüm 4.4).

Ciddi vakalarda hemodiyaliz, hemofiltrasyon ya da hemodiafiltrasyon gerekebilir.

Doz aşımı durumunun spesifik bir antidotu yoktur. Acil girişim prosedürleri arasında, özellikle solunum ve kardiyovasküler sistemlere dikkat edilerek oluşan bozukluklara uygun düzeltici tedavi önlemlerinin alınması bulunur.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

**Farmakoterapötik grup:** Parenteral beslenme çözeltileri

**ATC kodu:** B05BA10

CLINIMIX-2, intravenöz yoldan uygulamaya uygun bir parenteral beslenme çözeltisi olarak, nutrisyonel eksiklik ve travma durumlarında değişebilen azot-enerji dengesinin idamesi için beslenme desteği sağlar. Bu durumlarda CLINIMIX-2 vücuda biyolojik olarak kullanılabilir azot (L-amino asitler şeklinde), karbonhidrat (glukoz olarak) ve elektrolit sağlar.

#### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

CLINIMIX-2'nin farmakokinetik özellikleri, bileşenlerinin özelliklerinden oluşur. CLINIMIX-2'ye ilaç eklendiğinde, bu ilaçların farmakokinetiği kullanılan ilaca bağlıdır.

Emilim:



İntravenöz yoldan uygulanan ilaçların içindeki etkin maddeler uygulamadan hemen sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

#### Dağılım:

Glukoz tüm hücelere dağılarak vücudun enerji gereksinimini karşılayan temel monosakkarittir. Dolaşımdan eritrositler hariç hücelere geçişi için insülin gerekir.

İntravenöz olarak uygulanan amino asitler doku absorpsiyonu ile hızla kandan uzaklaştırılır ve yine burada hızla metabolize edilirler (protein sentezi, oksidasyon).

Sodyumun dağılımı dokulara göre değişir: kas, karaciğer, böbrek, kıkırdak ve deride hızlı, eritrosit ve nöronlarda yavaş, kemikte ise çok yavaştır.

Potasyum hücre içine, hücre dışındaki konsantrasyonunun 40 katına ulaşana kadar aktif transport ile girer.

Magnezyum esas olarak hücre içi sıvılarda dağılır (özellikle yumuşak dokuların hücrelerinin içinde). Magnezyumun hücre içi düzeyleri düşük olsa bile, serum düzeyleri 0.7 ile 1.0 mmol/L (1.8–2.4 mEq/L) arasında sabit tutulur.

Klorürün vücuttaki düzeyleri, sodyumun konsantrasyon değişiklikleri ile yakından ilişkilidir.

Klorür, normalde kemik dokuda düşük miktarlarda ve bağ dokusunun bazı bileşenlerinde, örneğin kolajen dokuda yüksek miktarlarda bulunur. Bunun yanında eritrosit ve gastrik mukozada da yüksek konsantrasyonda bulunur.

Kalsiyum hem hücre içi, hem de hücre dışı düzeyde hayatın devamı için önemli bir katyondur. Sistemik dolaşıma giren kalsiyum, albumine bağlanır (%40-50). Gereksinime göre ya plazmada kalır ya da dokulara dağılır. Kalsiyum plasenta ve anne sütüne de geçer.

Fosfat, hemen hemen tüm organ ve dokularda gerçekleşen önemli metabolik ve enzimatik reaksiyonlarda yer aldığından parenteral beslenme amacıyla intravenöz olarak uygulandığında kandan süratle hücelere geçer.

Organizmaya sodyum tuzu şeklinde infüzyon yoluyla verilen asetat, bir hidrojen iyonu olarak, tüketilen her asetat iyonu yerine bir bikarbonat iyonu sağlar ve hızla karbondioksit ve suya metabolize olur.

#### Biyotransformasyon:

Glukoz vücutta kolaylıkla pirüvik asit veya laktik asit yolu ile metabolize olarak enerji sağlar ve büyük oranda karbondioksit ile suya dönüşür. Glukoz saatte 0.5 g/kg'a kadar olan dozlarda glukozüriye yol açmaksızın uygulanabilir. En yüksek infüzyon hızı olan saatte 0.8 g/kg hızında, uygulanan glukozun yaklaşık %95'i vücutta kalır.

İntravenöz olarak uygulanan amino asitler, barsaktan emilen amino asitlere benzer bir şekilde ve oranda metabolize olurlar. Protein sentezindeki kullanımlarına ek olarak, artık amino asitler metabolik yakıt olarak da kullanılmaktadır. Amino asitler deamine edilmekte ve amonyum üre döngüsüne girmektedir. Amino asitin karbon atomları derhal piruvat, asetil CoA, asetoasetat veya sitrik asit siklusuna çevrilmektedir.

Elektrolitlerden sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum ve klorür herhangi bir biyotransformasyona uğramazlar. Gereksinime göre ya vücut sıvı ve dokularına dağılır ya da elimine edilirler. Fosfat, hemen hemen tüm organ ve dokularda gerçekleşen önemli metabolik ve enzimatik reaksiyonlarda yer alır. İnfüzyon yoluyla sodyum tuzu şeklinde uygulanan asetat, bir hidrojen iyonu olarak, tüketilen her asetat iyonu yerine bir bikarbonat iyonu sağlar ve hızla karbondioksit ve suya metabolize olur.

#### Eliminasyon:

Karbondioksit ile suya dönüşen glukoz normalde solunum yolu ile karbondioksit olarak ve

idrarla su olarak atılır. Kandaki glukoz düzeyi böbrek eşiği olan %160-180 mg'ı aştığında, glukoz idrarla doğrudan da atılabilir (glukozüri).

Amino asitler protein sentezinde kullanıldıklarından alındıkları şekliyle eliminasyona uğramazlar. Amino asit artıkları ise deamine edilerek  $\text{NH}_4^+$  (amonyum) - üre döngüsüne girmekte ve esas olarak idrarla atılmaktadır.

Sodyum esas olarak renal yolla atılır fakat aynı zamanda büyük çoğunluğu renal yolla geri emilir. Az miktarda sodyum ise feçes ve ter ile atılır. Aşırı terleme olmadıkça deri ile itrah önemsizdir. Sodyum metabolizmasını yakından izleyen klorür iyonu da esas olarak idrarla atılır. Böbreklerden klorür geri Emilimi, genellikle sodyumun geri Emilimini takip eder. Bunun yanında ter yoluyla da bir miktar atılmaktadır.

Potasyumun %80-90'ı böbrekler ile atılır. Geri kalanı dışkı ile ve çok az bir kısmı da terleme ile atılır. Potasyum glomerüllerde filtre edilir, proksimal tüplerden geri emilir ve distal tübüllerde Na-K değişimi ile sekrete edilir. Potasyumun tübüler sekresyonu, hidrojen iyon değişimi, asit-baz dengesi ve adrenal hormonlardan da etkilenir.

Kalsiyum esas olarak feçes ile atılır; az miktarda ter bezleri ile de atılmaktadır.

Magnezyum idrarla (%50), feçes, anne sütü ve tükürükle atılır.

Fosfatlar renal yolla atılırlar. Plazma fosfatı glomerüllerden filtre edilir ve %80'den fazlası tübüllerden geri emilir. Fosfatın en önemli komponentlerinden olan ve normal serum düzeyi 0.3-0.45 mg/L kadar olan fosforun ise böbreklerden atılma mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, plazmadaki fosfatın böbreklerden süzöldükten sonra %85-90 oranında tübüllerden geri emildiği ve D vitamininin bu oranı arttırdığı kabul edilir.

Karbondioksit ve suya metabolize olan asetat respiratuvar ve renal olarak atılır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

CLINIMIX-2 ile herhangi bir klinik öncesi çalışma yapılmamıştır. Buna rağmen CLINIMIX-2 bileşimdeki amino asitler ve glukozu değişik oranlarda içeren amino asit ve glukoz çözeltileriyle yapılan klinik öncesi çalışmalarda herhangi bir özel toksisiteye rastlanmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Amino asit çözeltisi:

Asetik asit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

Glukoz çözeltisi:

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

CLINIMIX-2, sitratlı kan ya da kan ürünlerinde ek koagülasyon riskine neden olabilen kalsiyum içerir.

Herhangi bir parenteral beslenme karışımında olduğu gibi, karışımındaki kalsiyum ve fosfatın oranlarına dikkat edilmelidir. Aşırı kalsiyum ve fosfat eklenmesi, özellikle de mineral tuzu şeklinde olursa kalsiyum fosfat presipitasyonu ile sonuçlanabilir.

- Kan dolaşımında fatal seftriakson-kalsiyum tuzu presipitasyonuna yol açabilme riski nedeniyle, diğer kalsiyum içeren çözeltiler gibi CLINIMIX-2'nin de yenidoğan

bebeklerde ( $\leq 28$  günlük bebekler) seftriakson ile birlikte kullanımı (ayrı infüzyon hattından uygulanacak olsa bile) kontrendikedir.

- 28 günlükten büyük hastalarda (erişkinler dahil) seftriakson, CLINIMIX-2 dahil kalsiyum içeren çözeltiler aynı infüzyon hattından birlikte uygulanmamalıdır (bakınız bölüm 4.4).
- Ardışık uygulama için aynı infüzyon hattı kullanılacaksa, infüzyonlar arasında hattın geçimli bir çözeltiyle iyice yıkanması önerilir.

### 6.3. Raf ömrü

- Dış torba içinde iki bölmeli torba: 24 ay.
- Aralarındaki separatör açılıp iki bölümdeki çözelti karıştırıldıktan sonra 2-8 °C'de 7 gün ve sonrasında da 25°C'yi geçmeyen sıcaklıkta 48 saat stabil kaldığı gösterilmiştir.
- İçine ilaç eklendikten sonraki raf ömrü: Mikrobiyolojik açıdan, uygulamaya hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı durumlarda saklama koşulunun ve süresinin belirlenmesi ilaç eklenmesi/seyretilmesini yapanın sorumluluğundadır ve süre bu işlemin valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı durumlarda normalde 2-8°C arasında 24 saatten uzun olmamalıdır. 2-8 °C'de 7 gün ve sonrasında da 25°C'yi geçmeyen sıcaklıkta 48 saat stabil kaldığı yalnızca bölüm 6.6.c'de sıralanan ürünler için gösterilmiş olduğundan, özel durumlarda daha uzun süreli saklamak gerektiğinde kimyasal ve fiziksel stabilite verileri için lütfen firmamıza başvurunuz.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Tıbbi ürünün saklama koşulları için lütfen Bölüm 6.3'e bakınız.

Dış kılıfı şeffaf olan ürünleri ışıktan korumak için karton kolisi içinde saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

CLINIMIX-2 iki bölümlü plastik torbalarda ambalajlanmıştır. Bölmelerden birinde elektrolitli bir amino asit çözeltisi, diğerynde kalsiyumlu glukoz çözeltisi içerir.

Çok katlı plastikten mamül çift bölmeli torba, oksijen girişini engelleyen bir dış kılıf içinde yer alır. Dış kılıf ya alüminyumla kaplı plastik lamine ya da bir oksijen absorbanı saşe içeren şeffaf plastik lamedir. Dış kılıf açıldıktan sonra saşe atılmalıdır. Torba materyali, iç tabakası EVA (etilvinilasetat) olan çok katmanlı plastik bir filmidir. Torbaların tasarımı, aralarındaki separatörler yatay ya da dikey (sırasıyla Şekil 2 ve 4) olacak şekilde yapılmıştır. Torbadaki portların yeri bu iki farklı tasarımda farklı yerdendir. Çok katlı plastik lipidlerle geçimlidir.

Torbaların bölmeleri arasında bir separatör bulunur. Uygulamadan önce bu separatörler torba sıkıştırılarak ya da kendi üzerine katlanarak açılmalı ve iki bölme içeriği karıştırılmalıdır.

3 farklı hacimde torba bulunur:

- 1 litrelik torbalar: Her bir kolide 8 adet 1 litrelik torba.
- 1.5 litrelik torbalar: Her bir kolide 6 adet 1.5 litrelik torba.
- 2 litrelik torbalar: Her bir kolide 4 adet 2 litrelik torba.

Bölmelerin hacmi aşağıda verilmiştir:

Bölmeler	Torba hacmi		
	1 litre	1.5 litre	2 litre
Amino asit çözeltisi	500 mL	750 mL	1000 mL
Glukoz çözeltisi	500 mL	750 mL	1000 mL

Tüm ambalaj çeşitleri pazarlanmıyor olabilir.

#### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Uyarı: Yalnızca iki bölümü ayıran bölmeyi parçaladıktan ve her iki çözeltinin karışımı sağlandıktan sonra uygulanmalıdır.

CLINIMIX-2 çözeltileri iki değişik torba tasarımıyla sunulmuştur (ayrıntılar için bkz. Bölüm 6.5). Aşağıda anlatılan talimatlar her iki farklı tasarım için geçerlidir.

Torba bölmeleri arasındaki separatör, torba dış kılıfı içindeyken ya da dış kılıfından çıkarıldıktan sonra açılabilir.

##### a. Dış torbasından çıkarmak için

- Dış torbayı, her iki yanındaki çentiklerinden tutarak çıkarınız.
- Çözelti berrak, renksiz ya da uçuk sarı renkte değilse ve torba sağlam değilse kullanmayınız.

##### b. Torba içindeki çözeltileri karıştırmak için

- Ürünün oda sıcaklığına getiriniz.
- Üst tarafının yanlarından torbayı kavrayınız.
- Separatörü açmak için torbayı sıkıştırınız (bkz. Şekil 1 veya 3). Bu işlem dikey separatörlü ürün kendi üzerine katlanarak da yapılabilir (bkz. Şekil 3).
- Çözeltileri torbayı 2 ya da 3 defa alt-üst çevirerek karıştırınız.
- Karışım gerçekleştikten sonra çözeltinin görünümü: berrak, renksiz ya da uçuk sarı renkte çözelti.

##### c. CLINIMIX-2'ye ekleme yapılması (bkz. aynı zamanda Bölüm 6.2)

Çözeltiye herhangi bir ekleme yapmak için:

- Aseptik koşullar sağlanmalıdır.
- Eklenecek ilaç ya da maddelerin stabil ve geçimli olduğundan emin olunuz.
- Ekleme yapmadan önce bölmeler içindeki sıvıları karıştırınız.
- Torbanın ilaç uygulama giriş portunu hazırlayınız.
- Bir enjeksiyon iğnesi ya da rekonstitüsyon cihazıyla eklentileri bu porttan uygulayınız.
- Torba içeriği ile eklentilerin iyice karışmasını sağlayınız.
- Son karışımı gözle kontrol ederek renk değişikliği olmadığından ve partikül içermediğinden emin olunuz.
- Torbada sızıntı olup olmadığını kontrol ediniz.
- Eklenti yaptıktan sonra, eklentilere özel saklama koşullarının sağlandığından emin olunuz.

Tüm parenteral çözeltilerde olduğu gibi, bu preparata da ekleme yapılacaksa geçimsizlik olup olmadığı kontrol edilmelidir. Herhangi bir eklenti yapıldığında asepsiye dikkat edilerek iyice karıştırılması zorunludur.

Uyarı: Her türlü ekleme ancak torbanın bölmelerini ayıran separatörler açılıp, iki çözelti birbiriyle karıştırıldıktan sonra yapılmalıdır.

CLINIMIX-2'ye aşağıdaki eklentiler yapılabilir:

- Lipid emülsiyonları (örneğin ClinOleic®): Her 1 litre CLINIMIX'e 50 - 250 ml.

	CLINIMIX-2 1 litre + 100 ml %20 lipid	CLINIMIX-2 1.5 litre + 100 ml %20 lipid	CLINIMIX-2 2 litre + 250 ml %20 lipid
Nitrojen (g)	4.6	6.8	9.1
Amino asitler (g)	28	41	55

Glukoze (g)	75	113	150
Lipid (g)	20	20	50
Total kalori (kcal)	610	815	1320
Glukoz kaynaklı kalori (kcal)	300	450	600
Lipid kaynaklı kalori (kcal)	200	200	500
Glukoz/lipid oranı	60/40	69/31	55/45
Sodyum (mmol)	35	53	70
Potasyum (mmol)	30	45	60
Magnezyum (mmol)	2.5	3.8	5.0
Kalsiyum (mmol)	2.3	3.4	4.5
Asetat (mmol)	50	75	100
Klorür (mmol)	40	60	80
Fosfat - HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> olarak (mmol)	15	23	30
pH	6	6	6
Ozmolarite (mOsm/l)	795	810	785

- Elektrolitler: Her 1 litre CLINIMIX-2'ye

	Sodyum	Potasyum	Magnezyum	Kalsiyum
Maksimum konsantrasyon olacak şekilde	80 mmol	60 mmol	5.6 mmol	3.0 mmol

- Eser elementler: Her 1 litre CLINIMIX-2'ye

Maksimum konsantrasyon olacak şekilde	Bakır	10 µmol	Çinko	77 µmol
	Krom	0.14 µmol	Manganez	2.5 µmol
	Florür	38 µmol	Kobalt	0.0125 µmol
	Selenyum	0.44 µmol	Molibden	0.13 µmol
	İyot	0.5 µmol	Demir	10 µmol

- Vitaminler: Her 1 litre CLINIMIX-2'ye

Maksimum konsantrasyon olacak şekilde	vitamin A	1750 IU	Biotin	35 µg
	vitamin B6	2.27 mg	vitamin B1	1.76 mg
	vitamin D	110 IU	Folik asit	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		

CLINIMIX-2'nin pazardaki diğer lipid emülsiyonlarıyla suplemantasyonuna ilişkin stabilite verileri firmamızdan temin edilebilir.

Hafif bir kremleşme görülmesi durumunda, infüzyon öncesi nazikçe çalkalayınız ve karışımın iyice karışarak uniform bir emülsiyon haline gelmesini sağlayınız.

Eklmeler aseptik koşullarda gerçekleştirilmelidir.

Eklmeler enjektör veya bir transfer seti kullanılarak yapılabilir.

- Enjektör ya da iğneli bir transfer setiyle eklem
  - İlaç uygulama girişini hazırlayınız (tek giriş ucu, bkz Şekil 2 veya 4).
  - Bu girişi delerek eklemeyi yapınız.

- Çözelti ile eklentileri karıştırınız.
- Ucunda bir spaykı olan trasfer setiyle ekleme
  - Kullanılan lipid transfer setinin "kullanım talimatı"na uyunuz.
  - Spaykı transfüzyon girişine uygulayınız (uzun olan uca).

#### d. Uygulamaya hazırlama

- Torbayı asınız.
- Uygulama ucunun (torbada yan yana duran iki porttan kısa olanı, bkz. Şekil 2 veya 4) koruyucu kapağını çıkarınız.
- Setin spaykını uygulama ucuna sıkıca uygulayınız.
- Tek kullanımlıktır. Kısmen kullanılmış torbaları saklamayınız ve kullanım sonrası kullanılan diğer tüm teçhizatla birlikte atınız.
- Kısmen kullanılmış torbaları yeniden hatta bağlamayınız. Torbadaki rezidüel havaya bağlı olarak oluşabilecek bir hava embolisini önlemek için, başka infüzyon sıvılarıyla seri bağlantı yapılmamalıdır.

#### e. Uygulama

- Tek kullanımlıktır.
- Ürünü yalnızca bölmeler arasındaki geçici separatörü açıp iki bölmedeki sıvıyı birbiriyle karıştırdıktan sonra kullanınız.
- Kısmen kullanılmış torbaları yeniden hatta bağlamayınız.
- Torbadaki rezidüel havaya bağlı olarak oluşabilecek bir hava embolisini önlemek için, başka infüzyon sıvılarıyla seri bağlantı yapılmamalıdır.

Parenteral beslenme çözeltilerinin infüzyonunda uygulama hattının ucunda mümkünse filtre bulunması önerilir

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**Şekil 1**

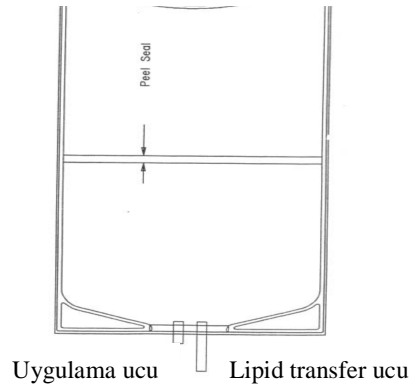
Yatay separatörlü CLINIMIX'in sıkıştırılarak separatörün açılması



**Şekil 2**

Yatay separatörlü CLINIMIX'in şematik çizimi

Enjeksiyon ucu

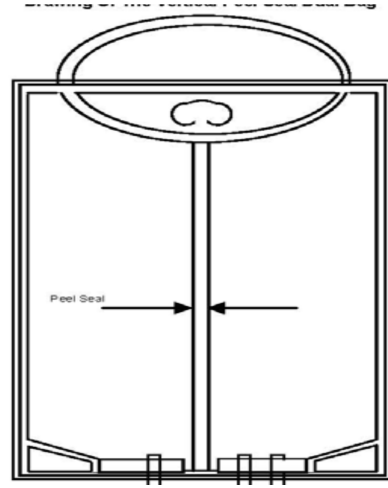
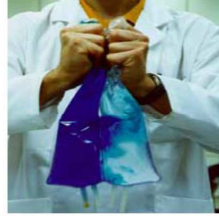


**Şekil 3**

Dikey separatörlü CLINIMIX'in sıkıştırılması ya da kendi üzerine katlanması

**Şekil 4**

Dikey separatörlü CLINIMIX'in şematik çizimi



Enjeksiyon Ucu      Uygulama ucu      Lipid transfer ucu

## 7. RUHSAT SAHİBİ

**Adı** : Eczacıbaşı Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.

**Adresi** : Cendere Yolu Pırnal Keçeli Bahçesi  
34390 Ayazağa –İSTANBUL

**Tel** : (0212) 329 62 00

**Faks** : (0212) 289 92 75

## Üretim yeri

**Adı** : Baxter Healthcare Ltd.

**Adresi** : Caxton Way Thetford, Norfolk IP24 3SE İngiltere

## 8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

110/25

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.06.2001

Ruhsat yenileme tarihi: 08.06.2001 / 08.06.2006

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-----