Trimix isokal Emulsion zur Infusion

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1450 ml enthalten:	*AMINO-MEL "nephro" + L-Carnitin*	*Glucose 60%*	*SMOFlipid 200 mg/ml*	*gebrauchs-fertige Lösung*
	750 ml	300 ml	400 ml	1450 ml
L-Isoleucin	4,350 g			4,350 g
L-Leucin	9,600 g			9,600 g
L-Lysinacetat	12,694 g			12,694 g
entspr. L-Lysin	9,000 g			9,000 g
L-Methionin	1,500 g			1,500 g
L-Phenylalanin	2,625 g			2,625 g
L-Threonin	6,150 g			6,150 g
L-Tryptophan	2,250 g			2,250 g
L-Valin	6,525 g			6,525 g
L-Arginin	6,150 g			6,150 g
L-Histidin	7,350 g			7,350 g
L-Alanin	4,650 g			4,650 g
N-Acetyl-L-cystein	0,405 g			0,405 g
entspr. L-Cystein	0,300 g			0,300 g
Glycin	3,979 g			3,979 g
L-Prolin	2,250 g			2,250 g
L-Serin	5,700 g			5,700 g
L-Tyrosin	0,450 g			0,450 g
Glycyl-L-tyrosin (wasserfrei)	2,366 g			2,366 g
entspr. L-Tyrosin	1,800 g			1,800 g
entspr. Glycin	0,746 g			0,746 g
Glucose		180 g		180 g
Raffiniertes Sojaöl (Ph. Eur.)			24 g	24 g
Mittelkettige Triglyceride			24 g	24 g
Raffiniertes Olivenöl			20 g	20 g
Omega-3-Säuren reiches Fischöl			12 g	12 g
L-Carnitin	1,5 g			1,5 g

Gesamtenergiegehalt: ca. 7644 kJ (= ca. 1820 kcal)
Non-Protein-Energiegehalt: ca. 6384 kJ (= ca. 1520 kcal)
Aminosäurengehalt: ca. 75 g
Stickstoffgehalt: ca. 12,23 g
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Ein Beutel (1450 ml Trimix isokal) enthält 13,66 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Emulsion zur Infusion.
Aminosäuren- und Glucoselösung sind klar und farblos bis leicht gelblich, die Fettemulsion ist homogen.
Osmolarität: 1255,6 mosmol/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aminosäuren-, Energie- und Carnitinquelle zur parenteralen Ernährung von erwachsenen Patienten (auch mit eingeschränkter Nierenfunktion) – wenn eine orale oder enterale Ernährung unmöglich, unzureichend oder kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung sollte individuell erfolgen und sollte sich am klinischen Zustand des Patienten, seinem Körpergewicht, seinem Bedarf an Aminosäuren, Energie und Flüssigkeit sowie an seiner Fähigkeit, das zuge-

führte Fett zu eliminieren, orientieren.
Der Stickstoffbedarf zur Aufrechterhaltung der Körperproteinmasse ist abhängig vom Zustand des Patienten (z.B. Ernährungsstatus oder Grad der Katabolie).

Tagesdosis:

Erwachsene: Eine Gesamtflüssigkeitszufuhr von 30 - 40 ml/ kg Körpergewicht (KG) und Tag im Rahmen einer parenteralen Ernährungstherapie sollte nur in Ausnahmefällen überschritten werden.
Bei totaler parenteraler Ernährung werden im Allgemeinen 0,8 - 2 g Aminosäuren, durchschnittlich 3 – 4 (maximal 6) g Glucose und 1 - 2 g Fett/kg KG und Tag zugeführt.
Unter normalen Stoffwechselbedingungen sollte die tägliche Gesamtzufuhr an Kohlenhydraten auf 350 - 400 g beschränkt werden, bei eingeschränkten Stoffwechselbedingungen (Verringerung der maximalen Oxidationsrate für Kohlenhydrate z.B. im Postaggressionsstoffwechsel, bei hypoxischen Zuständen sowie bei Organinsuffizienz) ist sie auf 200 - 300 g zu reduzieren.
Im Allgemeinen sollten etwa 12 - 21 ml Trimix isokal pro kg KG und Tag infundiert werden.

Maximale Tagesdosis

Die maximale Tagesdosis ändert sich entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten und kann sich sogar täglich ändern. Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt bei Patienten mit intakter Nierenfunktion 35 ml pro kg KG und Tag.
Die empfohlene maximale Tagesdosis von 35 ml pro kg KG und Tag liefert 0,29 g Stickstoff pro kg KG und Tag (entsprechend 1,8 g Aminosäuren pro kg KG und Tag), 4,3 g Glucose pro kg KG und Tag, 1,9 g Fett pro kg KG und Tag und eine Gesamtenergie von ca. 44 kcal pro kg KG und Tag (ent-sprechend ca. 36,7 kcal pro kg KG und Tag an Nichteiweißenergie).

Infusionsgeschwindigkeit:

Erwachsene: Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 1,8 ml/kg KG und Stunde (entsprechend 0,22 g Glucose, 0,09 g Aminosäuren und 0,1 g Fett/kg KG und Stunde) nicht überschreiten.
Die maximale Infusionsgeschwindigkeit für die einzelnen Komponenten beträgt: für Aminosäuren 0,1 g/kg KG und Stunde;
für Fett 0,15 (beginnend mit 0,05) g/kg KG und Stunde;
für Glucose 0,25 - 0,5 g/kg KG und Stunde unter normalen Stoffwechselbedingungen.
Bei eingeschränkten Stoffwechselbedingungen (Postaggressionsstoffwechsel, hypoxische Zustände, Organinsuffizienz) ist eine Reduzierung auf 0,125 - 0,25 g/kg KG und Stunde erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine individuelle Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist eine individuelle Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Trimix isokal ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zur zentralvenösen Anwendung.
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

Trimix isokal kann angewendet werden, solange bei entsprechender Indikation eine parenterale Ernährung erforderlich ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Fisch-, Ei-, Soja- oder Erdnussprotein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Früh- und Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder, Kinder und Jugendliche.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Parenterale Ernährung sollte nur unter der Voraussetzung stattfinden, dass jeglicher Zustand mit akutem Schock, Serumlactatkonzentrationen > 3 mmol/l, schwerer Hyperglykämie, schweren Elektrolytstörungen, Hypoxie (paO2 < 50 mmHg), schwerer Acidose (pH< 7,2), Akutphase, unmittelbar nach Operationen und Trauma („ebb phase“) zuvor korrigiert wurde.
In diesen Fällen hat die Wiederherstellung und Erhaltung der Vitalfunktionen, wie Volumenstatus, Kreislauf und Atmung, höchste Priorität.
Dieses Arzneimittel enthält Sojabohnenöl, Fischöl und Phospholipide aus Ei als Emulgatoren. Die Substanzen können, auf Grund ihres Proteingehalts, allergische Reaktionen hervorrufen.
Es wurde eine allergische Kreuzreaktion zwischen Sojabohnen und Erdnüssen beobachtet. Bei jedem Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion (wie Schwitzen, Fieber, Kopfschmerzen, Hautausschlag oder Dyspnoe) ist die Infusion sofort zu unterbrechen.
Bei Patienten mit folgenden Zuständen sollte eine parenterale Ernährung mit besonderer Vorsicht und unter der Voraussetzung, dass entsprechende klinische und labortechnische Untersuchungen stattfinden, durchgeführt werden:

- Störungen und angeborene Fehler im Aminosäurestoffwechsel,
- Leberinsuffizienz, insbesondere im Zusammenhang mit dem Auftreten neuer neurologischer Symptome

oder der Verschlechterung bestehender Symptome im Zusammenhang mit einer Hyperammonämie.
- Im Zusammenhang mit der Verabreichung von ähnlichen Präparaten zur parenteralen Ernährung wurden ein Anstieg der Leberenzyme im Plasma und das Auftreten einer Cholestase beobachtet. Bei Verdacht auf Leberinsuffizienz sollte eine Kontrolle des Serum-Ammoniaks in Betracht gezogen werden. Die Fetteliminationskapazität ist individuell verschieden und sollte daher durch die Bestimmung der Serum-Triglyceridspiegel überwacht werden. Diese sollten 3 mmol/l nicht überschreiten. Überdosierung kann zum Fett-Übersättigungssyndrom (fat overload-syndrom) führen, (siehe Abschnitt 4.8).
- Metabolische Acidose (bei Lactatacidose wird von der Applikation von Kohlenhydraten stark abgeraten),
- Eine bestehende Herzinsuffizienz sollte, wenn möglich, kompensiert werden.
- Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist eine engmaschige Kontrolle des Blutglucosespiegels erforderlich.
- Glucoseverwertungsstörungen,
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie,
- Gerinnungsstörungen,
- Nebenniereninsuffizienz,
- Anämie,
- Störungen der Serumosmolarität,
- Fettstoffwechselstörungen.

Folgende Erkrankungen können auf einen gestörten Fettstoffwechsel hinweisen: Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Pankreatitis, Leberinsuffizienz, Hypothyroidismus, Lungenerkrankungen und Sepsis.
Für eine vollständige parenterale Ernährung ist die gleichzeitige Zufuhr von Elektrolyten, Vitaminen und Spurenelementen erforderlich.
Die intravenöse Verabreichung von Aminosäuren ist, auf Grund der Bildung von Chelatverbindungen, mit einer erhöhten renalen Ausscheidung von Spurenelementen, insbesondere Kupfer und Zink, verbunden.
Bei einer parenteralen Ernährung über einen längeren Zeitraum sollte dies berücksichtigt werden.
Eine ausreichende Kaliumzufuhr ist notwendig für die Verwertung von Aminosäuren zur Proteinbildung.
Im Falle einer vorliegenden Hypokaliämie und/oder Hyponatriämie ist auf eine adäquate Zufuhr von Kalium und Natrium zu achten. Bei gesteigerter Glucosezufuhr kann eine Erhöhung der täglichen Kaliumzufuhr notwendig sein. Der Kaliumspiegel im Blut sinkt zwar im Allgemeinen nicht unter den Normwert ab, jedoch ist eine Kontrolle, insbesondere bei Herzrhythmusstörungen, zu empfehlen.
Die Verabreichung von glucosehältigen Lösungen kann eine Muskelschwäche, die bis zur Atemlähmung führen kann, hervorrufen. Dies kann durch einen larvierten Phosphatmangel verursacht werden. Dieser larvierte Phosphatmangel kann, in Extremfällen, bis zur Bewusstlosigkeit führen. Aus diesem Grund muss der Phosphatspiegel im Blut überwacht werden.
Die Verabreichung von aminosäurehältigen Lösungen kann einen akuten Folatmangel begünstigen, daher sollte täglich Folsäure gegeben werden.
Regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte, der Osmolarität, des Säuren-Basen-Haushalts, der Wasserbilanz, des Blutspiegels von Glucose, freien Fettsäuren, Triglyceriden, Cholesterin und Ammoniak, des Serumharnstoffspiegels, des Blutbildes, der Blutgerinnungsparameter und der Nieren- und Leberfunktion sowie der L-Carnitin-Blutspiegel sind erforderlich.
Hohe Lipidspiegel können die Bestimmung anderer Blutparameter stören (z.B. Hämoglobin).
Die Dosierung von lipidsenkenden Präparaten ist entsprechend den therapeutischen Erfordernissen anzupassen (siehe Abschnitt 4.5).
Andere Medikamente sollten nicht über die parenterale Infusionsleitung verabreicht werden, wenn die Kompatibilität mit den in Trimix isokal enthaltenen Inhaltsstoffen nicht bekannt ist. (s. Abschnitte 6.2 und 6.6).

Kinder und Jugendliche

Trimix isokal ist für Kinder und Jugendliche nicht geeignet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Beutel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Heparin bewirkt, in klinischen Dosen gegeben, eine vorübergehende Erhöhung der Freisetzung der Lipoproteinlipase in den Kreislauf. Dieses kann anfänglich zu einem Anstieg der Plasmalipolyse führen, gefolgt von einer vorübergehenden Verringerung der Triglycerid-Clearance.
Sojabohnenöl hat einen natürlichen Gehalt an Vitamin K_1. Die Konzentration in Trimix isokal ist jedoch so gering, dass bei Patienten, die mit Cumarinderivaten behandelt werden, keine signifikante Beeinträchtigung des Koagulationsprozesses zu erwarten ist.
Bei Verabreichung von Trimix isokal ist aufgrund des L-Carnitin-Gehalts bei gleichzeitiger Gabe von Lipidsenkern auf eine mögliche additive Wirkung auf die Plasmalipide zu achten.
Bei Patienten unter Valproinsäuretherapie, bei Patienten die mit den Nukleosidanaloga Didanosin, Zalcitabin und Stavudin behandelt werden sowie bei der Behandlung mit Antibiotika die Pivalinsäure enthalten, wie Pivmecillinam, kann der Carnitinbedarf erhöht sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Trimix isokal in der Schwangerschaft liegen keine Angaben vor.
Die Reproduktionstoxizität wurde im Tierversuch nicht geprüft.
Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist eine individuelle Nutzen/Risiko - Abwägung erforderlich.

Stillzeit

Für die Anwendung von Trimix isokal in der Stillzeit liegen keine Angaben vor.
Bei der Anwendung in der Stillzeit ist eine individuelle Nutzen/Risiko - Abwägung erforderlich.

Fertilität

Für Trimix isokal liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention:
Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥1/10.000, <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***
Häufigkeit	
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystemes	
Sehr selten	Hyperkoagulation(1)
Nicht bekannt	erhöhte Thrombozytenaggregation (nach hohen Dosen) bei Dialysepatienten (3)
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr selten	vorübergehende Kopfschmerzen, Ohnmachtsgefühl, Sehverschlechterung (3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Atemnot (1), Zyanose (1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen (1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	Übersättigungssyndrom (1), Phosphatmangel (2), paradoxe Erhöhung der Plasmatriglyceride bei Dialysepatienten (3) Anstieg der Blutglucosewerte, renale Glucose-verluste (2)
Sehr selten	Hyperlipidämie, metabolische Acidose, Ketoacidose(1)
Gefäßerkrankungen	
Selten	Hypotonie, Hypertonie (1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	leicht erhöhte Körpertemperatur (1)
Gelegentlich	Schüttelfrost (1)
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylak-tische oder anaphylaktoide Reaktionen, Hautausschlag, Urticaria, Kehlkopf-, orales und Gesichtsödem, Hautrötungen, Kopfschmerz), Hitze- oder Kältegefühl, Blässe, Zyanose, Nacken-, Rücken-, Knochen-, Brust- und Lendenschmerzen (1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten	Priapismus (1)

(1) ***Nebenwirkungen, die während der Anwendung von Fettemulsionen beobachtet wurden***

Treten diese Nebenwirkungen auf oder steigt der Triglyceridspiegel unter der Infusion über einen Wert von 3 mmol/l, so ist die Infusion von Trimix isokal zu stoppen oder mit verringerter Dosierung fortzusetzen.
Ein Fett-Übersättigungssyndrom (Fat-Overload-Syndrome) kann aus einer zu hohen Infusionsrate resultieren oder unter der empfohlenen Infusionsrate durch eine Veränderung des klinischen Zustandes des Patienten verursacht sein, z.B. eine Verschlechterung der Nierenfunktion oder eine Infektion.
Abhängig von der individuellen Stoffwechsellage (besonders bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen oder genetisch bedingt) kann in seltenen Fällen bereits nach kurzer Zeit und niedrigen Dosen oder auch erst nach längerdauernder guter Verträglichkeit ein Übersättigungssyndrom auftreten.
Es handelt sich dabei um eine Fettverwertungsstörung mit Anstieg der Triglyceridkonzentration im Serum und folgenden klinischen Symptomen: Fieber, Hepatomegalie mit oder ohne Ikterus, Splenomegalie, Störungen der Blutgerinnung, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, pathologische Leberfunktionsproben sowie Koma.
Diese Symptome sind im Allgemeinen reversibel, wenn die Infusion der Fettemulsion abgebrochen wird.
Triglyceride, die Omega-3-Fettsäuren enthalten, können die Blutungszeit verlängern und die Plättchenaggregation hemmen. Bei Patienten mit Aspirin-induziertem Asthma kann sich die Lungen-funktion ebenfalls

verschlechtern.

(2) ***Nebenwirkungen, die aufgrund der enthaltenen Glucoselösung möglich sind***

Ein Anstieg der Blutglucosewerte kann auch im Rahmen der zulässigen Dosierung beobachtet werden, erlangt aber nur bei Glucoseverwertungsstörungen klinische Relevanz.

Bei reduzierter Glucosetoleranz können renale Glucoseverluste auftreten.

Tritt bei Verabreichung von glucosehaltigen Lösungen Muskelschwäche, die bis zur Atemlähmung führen kann, auf, muss an einen larvierten Phosphatmangel gedacht werden. Dieser larvierte Phosphatmangel kann bis zur Bewusstlosigkeit führen.

(3) ***Nebenwirkungen, die aufgrund der Anwendungsart möglich sind***

Nebenwirkungen, die nach hohen Dosen möglich sind

Nach i.v. Bolusinjektionen hoher L-Carnitin-Dosen (6 g) wurde sehr selten über vorübergehende Kopfschmerzen, Ohnmachtsgefühl und Sehverschlechterung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome einer Aminosäurenüberdosierung

Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Fieber, Flush-Symptomatik, Hyperaminoacidämie, vermehrte renale Aminosäuren-Verluste mit konsekutiven Aminosäuren-Imbalancen, Hyperammonämie und Acidose.

Symptome einer Glucoseüberdosierung

Hyperglycämie, Glucosurie, Leberverfettung, Dehydratation, Hyperosmolalität, hyperglykämisches und hyperosmolares Koma, Konzentrationsanstiege von Bilirubin und Lactat.

Diese Erscheinungen lassen sich durch Dosisreduzierung oder Insulingaben in der Regel vermeiden.

Symptome einer Fettüberdosierung

Siehe Abschnitt 4.8.

Symptome einer L-Carnitinüberdosierung

Siehe Nebenwirkungen nach hohen Dosen (Abschnitt 4.8).

Behandlung

Bei einer Überdosierung muss die Infusion sofort beendet werden. Weitere therapeutische Maßnahmen richten sich nach den jeweiligen Symptomen und deren Schweregrad (z.B. Insulingabe). Bei Wiederaufnahme der Infusion nach Abklingen der Symptome wird eine einschleichende Infusions-geschwindigkeit sowie eine engmaschige Überwachung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lösungen zur parenteralen Ernährung.

ATC-Code: B05BA10.

Trimix isokal besteht aus der auf den Stoffwechsel von niereninsuffizienten Patienten abgestimmten 10%-igen Aminosäurenlösung AMINO-MEL "nephro", einer 60%-igen Glucoselösung und der Fettemulsion SMOFlipid 200 mg/ml, die Sojabohnenöl, mittelkettige Triglyceride, Olivenöl sowie Fischöl enthält. Außerdem ist 1,5 g L-Carnitin enthalten, das der Aminosäurenlösung zugesetzt wird. Kompatibilität und Stabilität der enthaltenen Lösungen sind geprüft.

L-Carnitin ist für die normale Fettverwertung und den Energiestoffwechsel von Säugetieren und Menschen erforderlich. Es ermöglicht den Eintritt langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien, wo sie der Beta-Oxidation unterworfen werden und damit zur Energieproduktion dienen.

Die Verwendung der vorgefertigten Gesamtnährlösung Trimix isokal verringert das beim individuellen Mischen einer Gesamtnährlösung bestehende bakterielle und partikuläre Kontaminationsrisiko sowie den Zeit- und Arbeitsaufwand für das Krankenhauspersonal.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die mit Trimix isokal zugeführten Aminosäuren werden in den körpereigenen Aminosäurenpool aufgenommen und anabol verwertet.

Glucose kann von allen Zellen des Organismus oxidiert werden.

Manche Gewebe wie z.B. ZNS, Blutzellen und Nierenmark sind praktisch ausschließlich auf Glucose als Energiequelle angewiesen. In den Zellen dieser Gewebe erfolgt die Glucoseverwertung insulinunabhängig, alle anderen Zellen benötigen Insulin (Fett- u. Muskelzellen für den Eintritt der Glucose in die Zellen, Leber-

zellen für die Verstoffwechselung der Glucose).
Die individuellen Triglyceride haben unterschiedliche Clearance-Raten. Olivenöl hat die niedrigste Clearance-Rate aller Lipid-Komponenten in Trimix isokal (etwas geringer als LCT), die mittelkettigen Triglyceride (MCT) haben die höchste. Fischöl in einer Mischung mit LCT hat dieselbe Clearance-Rate wie LCT alleine.
Normale Plasmaspiegel von L-Carnitin liegen im Bereich von 40 – 50 µmol/l, davon ca. 80% als freies, der Rest als verestertes L-Carnitin.
Die höchsten Gewebekonzentrationen finden sich in Nebenniere, Herz, Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Leber.
L-Carnitin wird nach i.v. Applikation normalerweise überwiegend unverändert und innerhalb von 24 Stunden renal eliminiert.
L-Carnitin ist dialysierbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential wurden mit Trimix isokal nicht durchgeführt.
Im Tierversuch ergaben sich keine Hinweise auf Toxizität von AMINO-MEL "nephro".
Glucose ist ein physiologischer Nahrungsbestandteil und kommt physiologisch im Organismus vor.
Präklinische Sicherheitsstudien mit Fettemulsionen zeigen eine gute Verträglichkeit.
Die präklinischen Studien mit SMOFlipid zeigten keine anderen als die unter hoher Dosierung von Fettemulsionen zu erwartenden Effekte.
Außer einer vorübergehenden Diarrhoe bei wiederholter Verabreichung an Ratten und Hunden ergeben sich aus tierexperimentellen Untersuchungen keine Hinweise auf Toxizität von L - Carnitin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Eisessig,
L-Äpfelsäure,
Eilecithin,
α-Tocopherol,
Glycerol,
Natriumhydroxid,
Natriumoleat,
Salzsäure,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Trimix isokal darf wegen des erhöhten Inkompatibilitätsrisikos und der damit verbundenen Gefahr der Bildung größerer Fettpartikel, die dann in die Blutbahn gelangen, sowie wegen des Risikos von chemisch-physikalischen Veränderungen der Aminosäurelösung, die als Folge zu toxischen Reaktionen führen können, nicht als Trägerlösung für Pharmaka dienen, sondern nur mit Komponenten zur parenteralen Ernährung gemischt werden, deren Kompatibilität geprüft ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit der Handelspackung:
18 Monate.
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses:
Trimix isokal muss nach dem Öffnen des Behältnisses sofort verwendet werden. Restmengen sind zu verwerfen.
Haltbarkeit nach Zusatz und Mischen mit anderen Arzneimitteln nach Angaben:
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, übernimmt der Anwender die Verantwortung für die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen bis zur Anwendung.
Mischungen, für welche die Kompatibilität sichergestellt ist (siehe Abschnitt 6.6) und die unter kontrollierten und validierten Bedingungen aseptisch hergestellt wurden, sind nach dem Mischen 24 Stunden bei Raumtemperatur haltbar und sollten innerhalb dieser Zeit infundiert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 ºC lagern.
Nicht einfrieren.
Den Beutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Behälter besteht aus einem Mehrkammer-Innenbeutel und einer Überfolie. Der Innenbeutel ist ein mehrschichtiger Polyolefin-Beutel. Er wird durch Peelnähte in drei Kammern geteilt. Zwischen dem Innenbeutel und der Überfolie ist ein Sauerstoffabsorbens eingeschlossen.

Packungsgröße: 4 x 1450 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Entnahme.

Die nach Infusion im Behältnis verbliebene Restmenge ist zu verwerfen.

Nur verwenden, wenn die Aminosäuren- und Glucoselösung klar und farblos bis leicht gelblich, die Fettemulsion homogen und das Behältnis unbeschädigt ist.

Wird Trimix isokal mit anderen Lösungen zur parenteralen Ernährung gemischt, so ist auf Aseptik, gute Durchmischung und vor allem auf Kompatibilität zu achten.

Mischungen von Trimix isokal mit z.B. Dipeptiven 200 mg/ml, Elotrace, Selen „Fresenius“ 200 µg, Soluvit und Vitalipid für Erwachsene wurden auf Kompatibilität überprüft.

Die Kompatibilität gilt nur für definierte Mischungsverhältnisse. Angaben zu den Mischungs-verhältnissen sind auf Anfrage beim Inhaber der Zulassung erhältlich.

Die Kompatibilität ist zumindest visuell zu überprüfen (nicht sichtbare chemische bzw. therapeutische Inkompatibilitäten sind dennoch möglich).

Die Infusion der Mischlösung sollte innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen sein.

Handhabung

1. Überfolie entfernen und den Beutel aufgeklappt auf eine feste Unterlage legen.
2. Durch Druck mit beiden Händen auf die äußere wässrige Kammer wird die Peelnaht zwischen den beiden wässrigen Komponenten geöffnet.
3. Nach Durchmischung der Lösungen wird durch Druck auf die emulsionshältige Kammer die zweite Peelnaht geöffnet.
4. Für eine gute Durchmischung mit den wässrigen Komponenten ist zu sorgen.
5. Die homogene Mischung ist gebrauchsfertig.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–31568

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. September 2012

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.