

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** **CLINIMIX N9G15E, soluzione per infusione**

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

CLINIMIX N9G15E è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi con elettroliti ed una soluzione di glucosio con calcio.

La soluzione iniettabile di aminoacidi contiene 15 L-aminoacidi (di cui 8 essenziali) necessari per le sintesi proteiche.

Il profilo degli aminoacidi è il seguente:

- Aminoacidi essenziali/Aminoacidi totali = 41,3%
- Aminoacidi essenziali/Azoto totale = 2,83%
- Aminoacidi ramificati/Aminoacidi totali = 19%

La composizione quantitativa di CLINIMIX N9G15E è la seguente:

Principi attivi	Soluzione di aminoacidi al 5,5 % con elettroliti	Soluzione di glucosio al 15% con calcio
L-Leucina	4,02 g/l	
L-Fenilalanina	3,08 g/l	
L-Metionina	2,20 g/l	
L-Lisina	3,19 g/l	
(L-Lisina come cloridrato)	(3,99) g/l	
L-Isoleucina	3,30 g/l	
L-Valina	3,19 g/l	
L-Istidina	2,64 g/l	
L-Treonina	2,31 g/l	
L-Triptofano	0,99 g/l	
L-Alanina	11,39 g/l	
L-Arginina	6,33 g/l	
Glicina	5,67 g/l	
L-Prolina	3,74 g/l	
L-Serina	2,75 g/l	
L-Tirosina	0,22 g/l	
Sodio acetato, 3H ₂ O	4,31 g/l	
Potassio fosfato bibasico	5,22 g/l	
Sodio cloruro	2,24 g/l	
Magnesio cloruro, 6H ₂ O	1,02 g/l	
Glucosio		150 g/l
(Glucosio come monoidrato)		(165) g/l

Calcio cloruro, 2H ₂ O		0,66 g/l
-----------------------------------	--	----------

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1

Dopo miscelazione del contenuto dei due compartimenti, la composizione della miscela binaria, per tutti i formati disponibili per la sacca, è la seguente:

	N9G15E 1 l	N9G15E 1,5 l	N9G15E 2 l
Azoto (g)	4,6	6,8	9,1
Aminoacidi (g)	28	41	55
Glucosio (g)	75	113	150
Calorie totali (kcal)	410	615	820
Calorie da glucosio (kcal)	300	450	600
Sodio (mmol)	35	53	70
Potassio (mmol)	30	45	60
Magnesio (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcio (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetato (mmol)	50	75	100
Cloruri (mmol)	40	60	80
Fosfati come HPO ₄ ²⁻ (mmol)	15	23	30
pH	6		
Osmolarità (mOsm/l)	845		

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione: le soluzioni di aminoacidi e glucosio sono limpide e incolori o leggermente gialle.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Nutrizione parenterale quando l'alimentazione orale od enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

Nei pazienti sottoposti a trattamento di nutrizione parenterale prolungata è possibile aggiungere, quale fonte sia di calorie che di acidi grassi essenziali, una emulsione lipidica a CLINIMIX.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale / di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché di energia o proteine aggiuntive somministrate per via orale / enterale .

Negli adulti, il fabbisogno varia da 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1 g di aminoacidi/kg/die) a 0,32 g di azoto/kg/die (circa 2 g di aminoacidi/kg/die).

Nei bambini, il fabbisogno varia da a 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1,0 g di aminoacidi/kg/die) a 0,40 g di azoto/kg/die (circa 2,5 g di aminoacidi/kg/die).

Negli adulti e nei pazienti dai 12 ai 18 anni di età il fabbisogno calorico varia da 25 kcal/kg/die a 40 kcal/kg/die, a seconda dello stato nutrizionale del paziente e del grado di catabolismo. I pazienti di età inferiore a 12 anni possono avere requisiti più elevati.

La dose massima giornaliera di ogni componente di CLINIMIX N9G15E (per esempio aminoacidi e glucosio) deve essere scelta in funzione dei fabbisogni nutrizionali individuali totali e della tolleranza del paziente.

La velocità massima di infusione è di 3 ml/kg/ora o da 180 ml/ora a 210 ml/ora (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg). La dose massima giornaliera è di 40 ml/kg, per es. da 2400 ml a 2800 ml (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg).

Popolazione pediatrica

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale/di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché all'energia o alle proteine aggiuntive somministrate per via orale/enterale. Inoltre, il fabbisogno giornaliero di liquidi, azoto ed energia diminuisce continuamente con l'età.

Possono esistere situazioni cliniche in cui i pazienti richiedono quantità di nutrienti che variano dalla composizione di Clinimix. In questa situazione, qualsiasi aggiustamento del volume (dose) deve tenere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri componenti nutritivi di Clinimix. La velocità e il volume di infusione devono essere determinati dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa.

Questo prodotto non contiene gli aminoacidi cisteina e taurina, considerati condizionatamente essenziali per neonati e lattanti.

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

Per i bambini di età pari o superiore a 2 anni la cisteina e la taurina devono essere somministrate, se ritenuto necessario, dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa

Età	Pazienti da 2 a 3 anni		Pazienti da 3 a 11 anni		Pazienti da 12 a 18 anni	
	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato

		o				o
Velocità di infusione (mL/kg/ora)		1,7		1,7		1,7
Fluidi (mL/kg/die)	80-120	40,0	60-100	40,0	50-80	40,0
Amminocidi (g/kg/d) (Azoto (g/kg/d))	1,0-2,5 (0,16-0,4)	1,1(0,18)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,1(0,18)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,1(0,18)
Glucosio (g/kg/d)	2,2-8,6	3,0	1,4-8,6	3,0	0,7-5,8	3,0
Fattore limitante e la velocità		Magnesio		Magnesium		Magnesio

¹Valori massimi raccomandati dalle Linee Guida 2018 ESPGHAN/ESPEN

Modo di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda l'utilizzo immediato del contenuto dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrana di separazione ed il miscelamento dei contenuti di entrambi i compartimenti.

Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida ed incolore o leggermente gialla. Per le istruzioni sulla preparazione e la manipolazione della soluzione vedere il paragrafo 6.6.

In caso di somministrazione periferica tenere in considerazione l'osmolarità della specifica soluzione per infusione. Le soluzioni o le miscele aventi una osmolarità superiore a 800 mOsm/l devono essere infuse in vena centrale (vedere anche il paragrafo 4.4).

Come indicato su base individuale, le vitamine e gli oligoelementi ed altri componenti (inclusi i lipidi) possono essere aggiunti al regime per prevenire carenze e complicazioni dello sviluppo (vedere il paragrafo 6.2).

La velocità di infusione deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora.

La velocità di somministrazione deve essere scelta in accordo al dosaggio, alle caratteristiche della soluzione infusa, al volume totale assunto nelle 24 ore ed alla durata della infusione. Il tempo di infusione deve essere superiore alle 8 ore. Per ridurre il rischio di ipoglicemia dopo l'interruzione, considerare una graduale diminuzione della velocità di flusso nell'ultima ora di somministrazione.

Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota ad uno dei principi attivi o degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 od ai componenti del contenitore.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.
- Iperglicemia grave.
- Acidosi metabolica, iperlattatemia.
- CLINIMIX con elettroliti (CLINIMIX N9G15E) non deve essere somministrato a pazienti con iperkaliemia e ipernatremia ed in pazienti con concentrazioni patologiche nel plasma di magnesio, calcio e/o fosforo.
- Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante con ceftriaxone e CLINIMIX N9G15E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato). Vedere i paragrafi 4.5 e 6.2 sulla co-somministrazione nei pazienti anziani.

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

AVVERTENZE

Con le formulazioni di CLINIMIX sono state segnalate reazioni di ipersensibilità all'infusione incluse ipotensione, ipertensione, cianosi periferica, tachicardia, dispnea, vomito, nausea, orticaria, eruzione cutanea, prurito, eritema, iperidrosi, piressia e brividi .

Anafilassi è stata segnalata con altri prodotti per nutrizione parenterale.

Prima di intraprendere una infusione endovenosa è necessario effettuare un monitoraggio clinico accurato. In caso di segnali o sintomi anormali, per es. ipersensibilità o reazione all'infusione, quest'ultima deve essere subito interrotta.

Le soluzioni contenenti glucosio devono essere usate con cautela, se proprio, in pazienti con allergia nota al granturco o suoi derivati.

Sono stati segnalati precipitati vascolari polmonari nei pazienti che ricevono nutrizione parenterale. In alcuni casi gli esiti sono stati fatali. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio. Sono stati segnalati precipitati in soluzione anche in assenza di sale fosfato. Sono stati segnalati precipitati anche lontano dal filtro in linea e una sospetta formazione di precipitato in vivo. Nei casi in cui si presentino segni di

sofferenza polmonare, l'infusione deve essere interrotta e deve essere avviata una valutazione medica. In aggiunta all'ispezione della soluzione, anche il set e il catetere di infusione devono essere periodicamente controllati per la presenza di precipitati.

In pazienti di età superiore ai 28 giorni (adulti inclusi) il ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente a soluzioni endovenose contenenti calcio incluso CLINIMIX N9G15E attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore ad Y).

Se si usa la stessa linea di infusione per la somministrazione sequenziale, la linea deve essere lavata accuratamente con un liquido compatibile tra le infusioni.

Infezione e sepsi possono presentarsi come risultato dell'utilizzo di cateteri endovenosi per la somministrazione delle formulazioni parenterali, manutenzione dei cateteri inadeguata o soluzioni contaminate. L'immunosoppressione ed altri fattori quali l'iperglicemia, la malnutrizione e/o il loro stato di malattia latente, possono predisporre i pazienti a complicazioni da infezione.

Un accurato controllo sintomatico e di laboratorio per febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche riguardanti il dispositivo di accesso e il riscontro di iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni.

La comparsa di complicazioni settiche può essere ridotta aumentando l'attenzione ad adottare tecniche asettiche nel posizionamento e nella manutenzione del catetere, come anche nella preparazione della formula nutritiva.

La rialimentazione di pazienti gravemente sottanutriti può provocare la sindrome da rialimentazione, che è caratterizzata dallo spostamento intracellulare di potassio, fosforo e magnesio quando il paziente entra in fase anabolica. Possono svilupparsi anche carenza di tiamina e ritenzione di liquidi. Un monitoraggio attento e un aumento lento dell'assunzione di nutrienti, oltre a evitare una sovralimentazione, possono prevenire queste complicazioni.

Le soluzioni ipertoniche se infuse in vena periferica possono causare irritazione venosa. La scelta di una somministrazione per vena periferica o centrale dipende dalla osmolarità finale della miscela da infondere. Il limite di osmolarità generalmente accettato per una somministrazione in vena periferica è di 800 mOsm/l ma può variare considerevolmente in funzione dell'età, delle condizioni generali del soggetto e delle caratteristiche delle vene periferiche.

Non collegare sacche in serie per evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuto nella sacca primaria.

PRECAUZIONI

Prima di iniziare l'infusione, devono essere corretti gravi disordini dell'equilibrio idro-elettrolitico, gravi stati di sovraccarico di fluidi e gravi disordini metabolici.

Possono verificarsi complicazioni metaboliche se l'assunzione di nutrienti non viene adattata alle esigenze del paziente o se il valore metabolico di un dato

componente della dieta non viene valutato accuratamente. Effetti metabolici indesiderati possono derivare dalla somministrazione di nutrienti insufficienti o eccessivi o dalla composizione di una miscela inadatta alle esigenze di un paziente particolare.

Per un corretto monitoraggio in fase di somministrazione sono necessarie valutazioni cliniche ed esami di laboratorio frequenti. Questi devono includere lo ionogramma ed i test di funzionalità epatica e renale.

I fabbisogni di elettroliti in pazienti trattati con le soluzioni devono essere accuratamente determinati e monitorati, specialmente per quanto riguarda le soluzioni prive di elettroliti. CLINIMIX senza elettroliti non deve essere utilizzato in caso di ipokaliemia e iponatremia.

L'intolleranza al glucosio è una complicazione metabolica comune nei pazienti gravemente depleti. A seguito dell'infusione dei prodotti possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare. Il livello di glucosio nel sangue e nelle urine deve essere monitorato di routine e, per i pazienti diabetici, il dosaggio dell'insulina, se necessario, deve essere conseguentemente adattato.

Utilizzare con prudenza in pazienti con insufficienza renale, in particolare in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o aggravamento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione extrarenale delle scorie. In questi pazienti si deve tenere sotto stretto controllo lo stato dei fluidi e degli elettroliti. In caso di insufficienza renale grave devono essere preferite soluzioni aminoacidiche adeguatamente formulate.

Utilizzare CLINIMIX con prudenza in pazienti con insufficienza surrenale.

Evitare sovraccarichi circolatori in particolare in pazienti con edema polmonare, insufficienza e/o scompenso cardiaco. Lo stato dei fluidi deve essere strettamente controllato.

In pazienti con malattia epatica preesistente o con insufficienza epatica, oltre ai test di funzionalità epatica di routine, devono essere controllati eventuali sintomi di iperammoniemia.

E' noto che disordini epatobiliari inclusi colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi che potenzialmente portano all'insufficienza epatica, come pure la colicistite, la colelitiasi, possono svilupparsi in alcuni pazienti in nutrizione parenterale. Si ritiene che l'eziologia di questi disordini sia dovuta a più fattori e che possa differire tra pazienti. Pazienti che mostrano parametri di laboratorio anormali o altri segni di disordini epatobiliari devono essere subito indirizzati ad un medico specializzato in disfunzioni epatiche che possa identificare i fattori scatenanti e contribuenti, oltre ad individuare possibili interventi terapeutici e di profilassi.

Un aumento dell'ammoniaca nel sangue ed iperammoniemia possono verificarsi in pazienti che ricevono soluzioni aminoacidiche. In alcuni pazienti questo può significare la presenza di un disordine congenito del metabolismo aminoacidico (vedere il paragrafo 4.3) o insufficienza epatica.

L'ammoniaca nel sangue deve essere misurata frequentemente nei neonati e nei bambini per rilevare iperammoniemia, che potrebbe significare la presenza di una anomalia congenita del metabolismo aminoacidico.

A seconda dell'eziologia e dell'entità dell'iperammoniemia potrebbe essere richiesto un intervento immediato.

Un'infusione troppo rapida di amminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In caso di insorgenza di questi sintomi, interrompere immediatamente l'infusione.

In generale scegliere con cautela la dose per i pazienti anziani, in modo da tenere in considerazione la maggiore frequenza della diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o di altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

- Non sono stati effettuati studi sulla popolazione pediatrica.
- Vedere sopra circa il monitoraggio della iperammoniemia nei pazienti pediatrici.

L'esposizione alla luce delle soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può causare la generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, Clinimix deve essere protetto dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi sulle interazioni.

Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante di ceftriaxone e CLINIMIX N9G15E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato) (vedere il paragrafo 4.3).

In pazienti con età superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti), ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente per via endovenosa con soluzioni contenenti calcio, incluso CLINIMIX N9G15E tramite la stessa linea di infusione.

Se viene utilizzata la stessa linea di infusione per somministrazioni susseguenti, la linea deve essere lavata internamente con un fluido compatibile tra le infusioni (vedere paragrafo 4.4)

A causa del suo contenuto di potassio, CLINIMIX N9G15E deve essere somministrato con cautela in pazienti trattati con agenti o prodotti che possono causare iperkaliemia o aumentare il rischio di iperkaliemia, come i diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene), con gli ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, o gli immunosoppressori tacrolimo e ciclosporine.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

La sicurezza d'impiego di CLINIMIX in fertilità, in gravidanza e in allattamento non è stata accertata per la mancanza di studi clinici. Il medico prescrittore deve valutare il rapporto rischio/beneficio per somministrare CLINIMIX durante la gravidanza o l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Potenziati effetti indesiderati si possono verificare come risultato di un utilizzo non appropriato: per esempio sovradosaggio o eccessiva velocità di infusione (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

Reazioni Avverse post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con le formulazioni di CLINIMIX nella fase di post-marketing, elencate con Classificazione Organo-Sistemica (SOC) MedDRA e con Termini Preferiti.

Classificazione (SOC)	Organo-Sistemica	Termine MedDRA preferito	Frequenza ^a
Disordini del sistema immunitario		Ipersensibilità *	Non nota

^a: La frequenza viene definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Include le seguenti manifestazioni: Ipotensione, Ipertensione, Cianosi periferica, Tachicardia, Dispnea, Vomito, Nausea, Orticaria, eruzione cutanea, Prurito, Eritema, Iperidrosi, Piressia, Brividi.

Reazioni di classe

Altre Reazioni avverse riportate con la nutrizione parenterale includono:

- Anafilassi.
- Precipitati vascolari polmonari.
- Iperglicemia, Iperammoniemia, Azotemia.
- Insufficienza epatica, Cirrosi epatica, Fibrosi epatica, Colestasi, Steatosi epatica, Aumento della bilirubina nel sangue, Aumento degli enzimi epatici.
- Colecistiti, Colelitiasi.
- Tromboflebiti nel sito di iniezione, irritazione venosa (flebiti nel sito di iniezione, dolore, eritema, calore, rigonfiamento, indurimento).

L'intolleranza al glucosio è una comune complicazione metabolica in pazienti seriamente depleti. Con l'infusione del prodotto possono verificarsi iperglicemia glicosuria e sindrome iperosmolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione inappropriata (sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore rispetto a quella raccomandata), si possono manifestare ipervolemia, disturbi elettrolitici o acidosi che possono portare a conseguenze gravi o fatali. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione. Se appropriato dal punto di vista medico, possono essere indicati ulteriori interventi.

Con una eccessiva infusione di glucosio possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare.

Una infusione troppo rapida di aminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione (vedere il paragrafo 4.4).

In casi gravi possono essere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono includere misure correttive appropriate con particolare attenzione al sistema respiratorio e cardiovascolare.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/miscele.

Codice ATC: B05BA10

CLINIMIX, soluzione per infusione, in quanto liquido per nutrizione endovenosa parenterale, fornisce il supporto nutrizionale necessario al mantenimento del complesso equilibrio azoto-energia che può essere alterato da deplezioni nutrizionali e traumi.

Le soluzioni di CLINIMIX forniscono una fonte di azoto in forma biologicamente disponibile (L-aminoacidi), i carboidrati (come glucosio) e gli elettroliti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli aminoacidi, gli elettroliti ed il glucosio di CLINIMIX vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti allo stesso modo delle singole soluzioni endovenose di aminoacidi, elettroliti e glucosio infuse separatamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi preclinici con CLINIMIX.

Gli studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di aminoacidi e glucosio contenute in CLINIMIX alle diverse composizioni qualitative e concentrazioni non hanno rivelato, tuttavia, tossicità specifica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione di aminoacidi: Acido acetico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Soluzione di glucosio: Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Eventuali integrazioni possono essere incompatibili, fare riferimento al produttore per maggiori dettagli. Se le integrazioni si rendono necessarie, la compatibilità e la stabilità delle miscele finali devono essere controllate.

Non somministrare la soluzione prima, dopo o contemporaneamente ad una emotrasfusione utilizzando la stessa linea, al fine di evitare possibili fenomeni di pseudoagglutinazione.

CLINIMIX N9G15E contiene ioni calcio che aumentano il rischio della formazione di precipitati coagulati nel sangue o componenti del sangue trattati con citrato come anticoagulante/conservante.

Come per altre miscele per nutrizione parenterale, devono essere considerati i rapporti tra calcio e fosfato. Una aggiunta eccessiva di calcio e fosfato, specialmente sotto forma di sali minerali, può portare alla formazione di precipitati di fosfato di calcio.

Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante di ceftriaxone e CLINIMIX N9G15E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato).

In pazienti con età superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti) ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente per via endovenosa con soluzioni

contenenti calcio, incluso CLINIMIX N9G15E tramite la stessa linea di infusione (vedere paragrafo 4.4).

Se viene utilizzata la stessa linea di infusione per somministrazioni susseguenti, la linea deve essere lavata internamente con un fluido compatibile tra le infusioni.

Agenzia Italiana del Farmaco

6.3 Periodo di validità

- Per la sacca a doppio comparto protetta dall'involucro esterno, il periodo di validità è di 2 anni.
- E' stata dimostrata una stabilità chimica e fisica una volta rotta la membrana di separazione, di 7 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C.
- Una volta effettuate le miscele, da un punto di vista microbiologico, la miscela deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero eccedere le 24 ore tra 2 e 8 °C, a meno che le miscele non siano state effettuate in area controllata ed in condizioni asettiche. Se in circostanze eccezionali sono richiesti tempi di conservazione più lunghi, si può contattare il produttore dato che sono disponibili informazioni relative alla stabilità chimica e fisica per 7 giorni dalla miscelazione a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C per i prodotti elencati nel paragrafo 6.6.c.
- Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

Mantenere il contenitore nella scatola di cartone per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CLINIMIX N9G15E è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi con elettroliti ed una soluzione di glucosio con calcio.

Il contenitore è una sacca di plastica multistrato a doppio compartimento realizzata con i seguenti materiali (dall'esterno all'interno): PCCE / EVA e acido maleico / EVA / PE-PP copo e SEBS protetta da un involucro esterno impermeabile all'ossigeno.

L'involucro esterno consiste in un laminato plastico trasparente e contiene un sacchetto barriera per l'ossigeno. Il sacchetto deve essere gettato dopo la rimozione dell'involucro esterno. La plastica multistrato è compatibile con i lipidi.

I due compartimenti sono separati tra loro per mezzo di una membrana a rottura (vedere Figura 1). Al momento della somministrazione del prodotto, il contenuto di entrambi i compartimenti viene miscelato mediante rottura della membrana che si effettua con una operazione di pressione o di arrotolamento sui compartimenti della sacca.

Sono disponibili tre diversi formati:

1 litro	Confezione: 8 sacche 1 sacca
1,5 litri	Confezione: 6 sacche 1 sacca
2 litri	Confezione: 4 sacche 1 sacca

Agenzia Italiana del Farmaco

I volumi dei compartimenti sono i seguenti:

Compartimenti	Formato della sacca		
	1 l	1,5 l	2 l
Soluzione di aminoacidi	500 ml	750 ml	1000 ml
Soluzione di glucosio	500 ml	750 ml	1000 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza: Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura delle membrane di separazione ed il miscelamento del contenuto di entrambi i compartimenti.

L'attivazione di CLINIMIX può essere effettuata sia con l'involucro esterno che dopo la sua rimozione.

a. Apertura dell'involucro esterno

- Sfilare l'involucro di rivestimento utilizzando le incisioni laterali.
- Usare solo se la soluzione è limpida, incolore o leggermente gialla ed il confezionamento integro.

b. Miscelazione delle soluzioni

- Assicurarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente.
- Impugnare saldamente la sacca ai lati della parte superiore.
- Premere o arrotolare per attivare (vedere Fig. 2).
- Miscelare il contenuto 2 o 3 volte.
- Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida e incolore o leggermente gialla.

c. Aggiunte a CLINIMIX (vedere anche il paragrafo 6.2)

Per fare un'aggiunta:

- Devono essere rispettate condizioni asettiche.
- Assicurarsi della stabilità e compatibilità degli additivi.
- Attivare i compartimenti della sacca prima di fare le aggiunte.
- Preparare il sito di iniezione della sacca.
- Perforare il punto di iniezione e iniettare le aggiunte utilizzando un ago per iniezione od un dispositivo per ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e gli additivi attentamente.
- Ispezionare la soluzione finale per colore e presenza di particelle.
- Controllare la sacca per eventuali perdite.
- Assicurarsi che sia seguita una corretta conservazione degli additivi.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, in caso di integrazione occorre valutare la compatibilità. Qualsiasi integrazione deve essere effettuata accuratamente ed in condizioni strettamente asettiche.

Attenzione: L'aggiunta può essere effettuata solo dopo aver rotto la membrana di separazione (dopo che le soluzioni sono state miscelate) per tutti gli additivi.

CLINIMIX può essere addizionato con:

- Emulsioni lipidiche (per esempio ClinOleic) in un quantitativo da 50 a 250 ml per litro di CLINIMIX

	CLINIMIX N9G15E 1 l + 100 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N9G15E 1,5 l + 100 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N9G15E 2 l + 250 ml di lipidi al 20%
Azoto (g)	4,6	6,8	9,1
Aminoacidi (g)	28	41	55
Glucosio (g)	75	113	150
Lipidi (g)	20	20	50
Calorie totali (kcal)	610	815	1320
Calorie da glucosio (kcal)	300	450	600
Calorie da lipidi (kcal)	200	200	500
Rapporto glucosio/lipidi	60/40	69/31	55/45
Sodio (mmol)	35	53	70
Potassio (mmol)	30	45	60
Magnesio (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcio (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetato (mmol)	50	75	100
Cloruri (mmol)	40	60	80
Fosfati come HPO_4^{2-} (mmol)	15	23	30
pH	6	6	6
Osmolarità (mOsm/l)	795	810	785

- Elettroliti: per litro di CLINIMIX

	Sodio	Potassio	Magnesio	Calcio
Fino ad una concentrazione finale di	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

- Oligoelementi: per litro di CLINIMIX

Fino ad una	Rame	10 μmol	Zinco	77 μmol
	Cromo	0,14 μmol	Manganese	2,5 μmol

concentrazione finale di	Fluoro	38 μmol	Cobalto	0,0125 μmol
	Selenio	0,44 μmol	Molibdeno	0,13 μmol
	Iodio	0,5 μmol	Ferro	10 μmol

- Vitamine: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Vitamina A	1750 UI	Biotina	35 μg
	Vitamina B6	2,27 mg	Vitamina B1	1,76 mg
	Vitamina D	110 UI	Acido folico	207 μg
	Vitamina B12	3,0 μg	Vitamina B2	2,07 mg
	Vitamina E	5,1 mg	Vitamina C	63 mg
	Vitamina PP	23 mg	Vitamina B5	8,63 mg
	Vitamina K	75 μg		

I dati di stabilità in seguito a miscelazione di CLINIMIX con altre emulsioni lipidiche disponibili in commercio ed altri additivi o nutrienti sono disponibili su richiesta.

Se si osserva una leggera opalescenza, miscelare delicatamente in modo da ottenere una emulsione omogenea prima dell'infusione.

Le eventuali aggiunte devono essere effettuate in condizioni asettiche. Le aggiunte devono essere fatte con una siringa o mediante un set di trasferimento.

• Aggiunta con una siringa o set di trasferimento con ago

- Preparare il punto d'iniezione (il punto di accesso singolo, vedere Fig. 1).
- Perforare la membrana e iniettare.
- Miscelare la soluzione e gli additivi.

• Aggiunta mediante set di trasferimento munito di punta

- Fare riferimento alle "Istruzioni per l'uso" del set di trasferimento per lipidi utilizzato.
- Connettere la punta al sito di accesso ai lipidi (punto d'accesso più lungo).

d. Preparazione per la somministrazione

- Appendere il contenitore.

- Rimuovere la protezione dal punto di somministrazione della sacca (vedere Fig. 1).
- Connettere saldamente il set di infusione al sito di somministrazione.
- Per uso singolo. Non conservare contenitori parzialmente usati e gettare tutta l'attrezzatura dopo l'uso. Non ricollegare sacche parzialmente usate. Non collegare in serie in modo da evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuta nella sacca primaria.

e. Somministrazione

Per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo aver rotto la membrana di separazione tra i due compartimenti e dopo aver miscelato il contenuto dei due compartimenti.

Non riconnettere sacche parzialmente utilizzate.

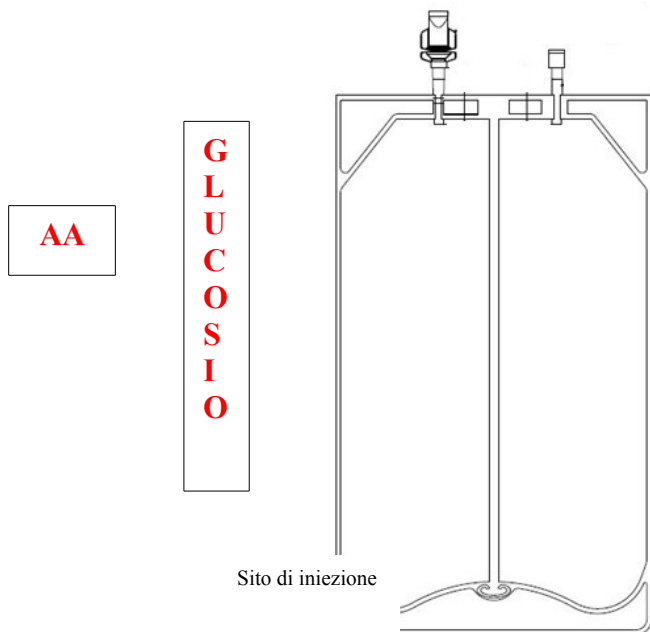
Evitare la connessione in serie delle sacche per evitare fenomeni embolici eventualmente provocati dall'aria residua contenuta nella sacca primaria.

Dove possibile è consigliato l'utilizzo di un filtro finale durante la somministrazione di tutte le soluzioni per nutrizione parenterale.

Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale di scarto devono essere eliminati in accordo alla legislazione locale.







Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione. L'esposizione di Clinimix alla luce ambientale, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall'esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.3).

Figura 1 Disegno della sacca



Sito di somministrazione

Figura 2 Premere o Arrotolare la sacca di Clinimix

<p>1.</p> 	<p>2.</p> 	<p>3.</p> 
<p>Strappare dall'alto per aprire l'involucro esterno.</p>	<p>Strappare la parte anteriore dell'involucro esterno per mostrare la sacca di Clinimix. Gettare l'involucro esterno e l'assorbitore di ossigeno.</p>	<p>Collocare la sacca di piatto, su una superficie orizzontale e pulita e con la maniglia rivolta verso di sé.</p>
<p>4.</p> 	<p>5.</p> 	<p>6.</p> 
<p>Sollevare l'area dell'occhiello di sospensione per rimuovere la soluzione dalla parte superiore</p>	<p>Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.</p>	<p>Appendere la sacca. Staccare, con un movimento rotatorio, la protezione dal punto di somministrazione.</p>

della sacca. Arrotolare saldamente la parte superiore della sacca, finché la membrana di separazione non sia completamente aperta (circa per metà).

Collegare saldamente il connettore dello spike.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.

Via del Serafico 89
00142 Roma

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLINIMIX N9G15E soluzione per infusione - 8 sacche da 500 ml + 500 ml
A.I.C. n. 032167330

CLINIMIX N9G15E soluzione per infusione - 6 sacche da 750 ml + 750 ml
A.I.C. n. 032167417

CLINIMIX N9G15E soluzione per infusione - 4 sacche da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167254

CLINIMIX N9G15E soluzione per infusione - 1 sacca da 500 ml + 500 ml A.I.C. n.
032167494

CLINIMIX N9G15E soluzione per infusione - 1 sacca da 750 ml + 750 ml A.I.C. n.
032167506

CLINIMIX N9G15E soluzione per infusione - 1 sacca 1000 ml + 1000 ml A.I.C. n.
032167518

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Data di prima Autorizzazione: Aprile 1996

Data dell'ultimo rinnovo: Giugno 2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2021

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CLINIMIX N9G20E, soluzione per infusione

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

CLINIMIX N9G20E è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi con elettroliti ed una soluzione di glucosio con calcio.

La soluzione iniettabile di aminoacidi contiene 15 L-aminoacidi (di cui 8 essenziali) necessari per le sintesi proteiche.

Il profilo degli aminoacidi è il seguente:

- Aminoacidi essenziali/Aminoacidi totali = 41,3%
- Aminoacidi essenziali/Azoto totale = 2,83%
- Aminoacidi ramificati/Aminoacidi totali = 19%

La composizione quantitativa di CLINIMIX N9G20E è la seguente:

	Soluzione di aminoacidi al 5,5% con elettroliti	Soluzione di glucosio al 20% con calcio
Principi attivi		
L-Leucina	4,02 g/l	
L-Fenilalanina	3,08 g/l	
L-Metionina	2,20 g/l	
L-Lisina	3,19 g/l	
(L-Lisina come cloridrato)	(3,99) g/l	
L-Isoleucina	3,30 g/l	
L-Valina	3,19 g/l	
L-Istidina	2,64 g/l	
L-Treonina	2,31 g/l	
L-Triptofano	0,99 g/l	
L-Alanina	11,39 g/l	
L-Arginina	6,33 g/l	
Glicina	5,67 g/l	
L-Prolina	3,74 g/l	
L-Serina	2,75 g/l	
L-Tirosina	0,22 g/l	
Sodio acetato, 3H ₂ O	4,31 g/l	
Potassio fosfato bibasico	5,22 g/l	
Sodio cloruro	2,24 g/l	
Magnesio cloruro, 6H ₂ O	1,02 g/l	
Glucosio		200 g/l
(Glucosio come monoidrato)		(220) g/l
Calcio cloruro, 2H ₂ O		0,66 g/l

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1

Dopo miscelazione del contenuto dei due compartimenti, la composizione della miscela binaria, per tutti i formati disponibili per la sacca, è la seguente:

	N9G20E 1 l	N9G20E 1,5 l	N9G20E 2 l
Azoto (g)	4,6	6,8	9,1
Aminoacidi (g)	28	41	55
Glucosio (g)	100	150	200
Calorie totali (kcal)	510	765	1020
Calorie da glucosio (kcal)	400	600	800
Sodio (mmol)	35	53	70
Potassio (mmol)	30	45	60
Magnesio (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcio (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetato (mmol)	50	75	100
Cloruri (mmol)	40	60	80
Fosfati come HPO ₄ ²⁻ (mmol)	15	23	30
pH	6		
Osmolarità (mOsm/l)	980		

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione: le soluzioni di aminoacidi e glucosio sono limpide e incolori o leggermente gialle.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Nutrizione parenterale quando l'alimentazione orale od enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

Nei pazienti sottoposti a trattamento di nutrizione parenterale prolungata è possibile aggiungere, quale fonte sia di calorie che di acidi grassi essenziali, una emulsione lipidica a CLINIMIX.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale / di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché di energia o proteine aggiuntive somministrate per via orale / enterale

Negli adulti, il fabbisogno varia da 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1 g di aminoacidi/kg/die) a 0,32 g di azoto/kg/die (circa 2 g di aminoacidi/kg/die).

Nei bambini, il fabbisogno varia da a 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1,0 g di aminoacidi/kg/die) a 0,40 g di azoto/kg/die (circa 2,5 g di aminoacidi/kg/die).

Negli adulti e nei pazienti dai 12 ai 18 anni di età il fabbisogno calorico varia da 25 kcal/kg/die a 40 kcal/kg/die, a seconda dello stato nutrizionale del paziente e del grado di catabolismo. I pazienti di età inferiore a 12 anni possono avere requisiti più elevati.

La dose massima giornaliera di ogni componente di CLINIMIX N9G20E (per esempio aminoacidi e glucosio) deve essere scelta in funzione dei fabbisogni nutrizionali individuali totali e della tolleranza del paziente.

La velocità massima di infusione è di 2,5 ml/kg/ora o da 150 ml/ora a 175 ml/ora (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg). La dose massima giornaliera è di 40 ml/kg, per es. da 2400 ml a 2800 ml (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg).

Popolazione pediatrica

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale/di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché all'energia o alle proteine aggiuntive somministrate per via orale/enterale. Inoltre, il fabbisogno giornaliero di liquidi, azoto ed energia diminuisce continuamente con l'età.

Possono esistere situazioni cliniche in cui i pazienti richiedono quantità di nutrienti che variano dalla composizione di Clinimix. In questa situazione, qualsiasi aggiustamento del volume (dose) deve tenere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri componenti nutritivi di Clinimix. La velocità e il volume di infusione devono essere determinati dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa.

Questo prodotto non contiene gli aminoacidi cisteina e taurina, considerati condizionatamente essenziali per neonati e lattanti.

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

Per i bambini di età pari o superiore a 2 anni la cisteina e la taurina devono essere somministrate, se ritenuto necessario, dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa.

Età	Pazienti da 2 a 3 anni		Pazienti da 3 a 11 anni		Pazienti da 12 a 18 anni	
	Dosaggio raccomandato¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato¹	Massimo Dosaggio raccomandato

Velocità di infusione (mL/kg/ora)		1,7		1,7		1,7
Fluidi (mL/kg/die)	80-120	40,0	60-100	40,0	50-80	40,0
Amminocidi (g/kg/d) (Azoto (g/kg/d))	1,0-2,5 (0,16-0,4)	1,1(0,18)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,1(0,18)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,1(0,18)
Glucosio (g/kg/d)	2,2-8,6	4,0	1,4-8,6	4,0	0,7-5,8	4,0
Fattore limitante e la velocità		Magnesio		Magnesium		Magnesio

¹Valori massimi raccomandati dalle Linee Guida 2018 ESPGHAN/ESPEN

Modo di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda l'utilizzo immediato del contenuto dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrana di separazione ed il miscelamento dei contenuti di entrambi i compartimenti.

Aspetto della soluzione dopo miscelazione: soluzione limpida ed incolore o leggermente gialla. Per le istruzioni sulla preparazione e la manipolazione della soluzione vedere il paragrafo 6.6.

In caso di somministrazione periferica tenere in considerazione l'osmolarità della specifica soluzione per infusione. Le soluzioni o le miscele aventi una osmolarità superiore a 800 mOsm/l devono essere infuse in vena centrale (vedere anche il paragrafo 4.4).

Come indicato su base individuale, le vitamine e gli oligoelementi ed altri componenti (inclusi i lipidi) possono essere aggiunti al regime per prevenire carenze e complicazioni dello sviluppo (vedere il paragrafo 6.2).

La velocità di infusione deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora.

La velocità di somministrazione deve essere scelta in accordo al dosaggio, alle caratteristiche della soluzione infusa, al volume totale assunto nelle 24 ore ed

alla durata della infusione. Il tempo di infusione deve essere superiore alle 8 ore.

Per ridurre il rischio di ipoglicemia dopo l'interruzione, considerare una graduale diminuzione della velocità di flusso nell'ultima ora di somministrazione.

Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota ad uno dei principi attivi o degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 od ai componenti del contenitore.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.
- Iperglicemia grave.
- Acidosi metabolica, iperlattatemia.
- CLINIMIX con elettroliti (CLINIMIX N9G20E) non deve essere somministrato a pazienti con iperkaliemia e ipernatremia ed in pazienti con concentrazioni patologiche nel plasma di magnesio, calcio e/o fosforo.
- Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante con ceftriaxone e CLINIMIX N9G20E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato). Vedere i paragrafi 4.5 e 6.2 sulla co-somministrazione nei pazienti anziani.

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

AVVERTENZE

Con le formulazioni di CLINIMIX sono state segnalate reazioni di ipersensibilità all'infusione incluse ipotensione, ipertensione, cianosi periferica, tachicardia, dispnea, vomito, nausea, orticaria, eruzione cutanea, prurito, eritema, iperidrosi, piressia e brividi.

Anafilassi è stata segnalata con altri prodotti per nutrizione parenterale.

Prima di intraprendere una infusione endovenosa è necessario effettuare un monitoraggio clinico accurato. In caso di segnali o sintomi anormali, per es. ipersensibilità o reazione all'infusione, quest'ultima deve essere subito interrotta.

Le soluzioni contenenti glucosio devono essere usate con cautela, se proprio, in pazienti con allergia nota al granturco o suoi derivati.

Sono stati segnalati precipitati vascolari polmonari nei pazienti che ricevono nutrizione parenterale. In alcuni casi gli esiti sono stati fatali. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio. Sono stati segnalati precipitati in soluzione anche in assenza di sale fosfato. Sono stati segnalati precipitati anche lontano dal filtro in linea e una sospetta formazione di precipitato in vivo. Nei casi in cui si presentino segni di sofferenza polmonare, l'infusione deve essere interrotta e deve essere avviata

una valutazione medica. In aggiunta all'ispezione della soluzione, anche il set e il catetere di infusione devono essere periodicamente controllati per la presenza di precipitati.

In pazienti di età superiore ai 28 giorni (adulti inclusi) il ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente a soluzioni endovenose contenenti calcio incluso CLINIMIX N9G20E attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore ad Y).

Se si usa la stessa linea di infusione per la somministrazione sequenziale, la linea deve essere lavata accuratamente con un liquido compatibile tra le infusioni.

Infezione e sepsi possono presentarsi come risultato dell'utilizzo di cateteri endovenosi per la somministrazione delle formulazioni parenterali, manutenzione dei cateteri inadeguata o soluzioni contaminate. L'immunosoppressione ed altri fattori quali l'iperglicemia, la malnutrizione e/o il loro stato di malattia latente, possono predisporre i pazienti a complicazioni da infezione.

Un accurato controllo sintomatico e di laboratorio per febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche riguardanti il dispositivo di accesso e il riscontro di iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni.

La comparsa di complicazioni settiche può essere ridotta aumentando l'attenzione ad adottare tecniche asettiche nel posizionamento e nella manutenzione del catetere, come anche nella preparazione della formula nutritiva.

La rialimentazione di pazienti gravemente sottanutriti può provocare la sindrome da rialimentazione, che è caratterizzata dallo spostamento intracellulare di potassio, fosforo e magnesio quando il paziente entra in fase anabolica. Possono svilupparsi anche carenza di tiamina e ritenzione di liquidi. Un monitoraggio attento e un aumento lento dell'assunzione di nutrienti, oltre a evitare una sovralimentazione, possono prevenire queste complicazioni.

Le soluzioni ipertoniche se infuse in vena periferica possono causare irritazione venosa. La scelta di una somministrazione per vena periferica o centrale dipende dalla osmolarità finale della miscela da infondere. Il limite di osmolarità generalmente accettato per una somministrazione in vena periferica è di 800 mOsm/l ma può variare considerevolmente in funzione dell'età, delle condizioni generali del soggetto e delle caratteristiche delle vene periferiche.

Non collegare sacche in serie per evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuto nella sacca primaria.

PRECAUZIONI

Prima di iniziare l'infusione, devono essere corretti gravi disordini dell'equilibrio idro-elettrolitico, gravi stati di sovraccarico di fluidi e gravi disordini metabolici.

Possono verificarsi complicazioni metaboliche se l'assunzione di nutrienti non viene adattata alle esigenze del paziente o se il valore metabolico di un dato componente della dieta non viene valutato accuratamente. Effetti metabolici indesiderati possono derivare dalla somministrazione di nutrienti insufficienti o

eccessivi o dalla composizione di una miscela inadatta alle esigenze di un paziente particolare.

Per un corretto monitoraggio in fase di somministrazione sono necessarie valutazioni cliniche ed esami di laboratorio frequenti. Questi devono includere lo ionogramma ed i test di funzionalità epatica e renale.

I fabbisogni di elettroliti in pazienti trattati con le soluzioni devono essere accuratamente determinati e monitorati, specialmente per quanto riguarda le soluzioni prive di elettroliti. CLINIMIX senza elettroliti non deve essere utilizzato in caso di ipokaliemia e iponatremia.

L'intolleranza al glucosio è una complicazione metabolica comune nei pazienti gravemente depleti. A seguito dell'infusione dei prodotti possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare. Il livello di glucosio nel sangue e nelle urine deve essere monitorato di routine e, per i pazienti diabetici, il dosaggio dell'insulina, se necessario, deve essere conseguentemente adattato.

Utilizzare con prudenza in pazienti con insufficienza renale, in particolare in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o aggravamento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione extrarenale delle scorie. In questi pazienti si deve tenere sotto stretto controllo lo stato dei fluidi e degli elettroliti. In caso di insufficienza renale grave devono essere preferite soluzioni aminoacidiche adeguatamente formulate.

Utilizzare CLINIMIX con prudenza in pazienti con insufficienza surrenale.

Evitare sovraccarichi circolatori in particolare in pazienti con edema polmonare insufficienza e/o scompenso cardiaco. Lo stato dei fluidi deve essere strettamente controllato.

In pazienti con malattia epatica preesistente o con insufficienza epatica, oltre ai test di funzionalità epatica di routine, devono essere controllati eventuali sintomi di iperammoniemia.

E' noto che disordini epatobiliari inclusi colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi che potenzialmente portano all'insufficienza epatica, come pure la colicistite, la colelitiasi, possono svilupparsi in alcuni pazienti in nutrizione parenterale. Si ritiene che l'eziologia di questi disordini sia dovuta a più fattori e che possa differire tra pazienti. Pazienti che mostrano parametri di laboratorio anormali o altri segni di disordini epatobiliari devono essere subito indirizzati ad un medico specializzato in disfunzioni epatiche che possa identificare i fattori scatenanti e contribuenti, oltre ad individuare possibili interventi terapeutici e di profilassi.

Un aumento dell'ammoniaca nel sangue ed iperammoniemia possono verificarsi in pazienti che ricevono soluzioni aminoacidiche. In alcuni pazienti questo può significare la presenza di un disordine congenito del metabolismo aminoacidico (vedere il paragrafo 4.3) o insufficienza epatica.

L'ammoniaca nel sangue deve essere misurata frequentemente nei neonati e nei bambini per rilevare iperammoniemia, che potrebbe significare la presenza di una anomalia congenita del metabolismo aminoacidico.

A seconda dell'eziologia e dell'entità dell'iperammoniemia potrebbe essere richiesto un intervento immediato.

Un'infusione troppo rapida di amminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In caso di insorgenza di questi sintomi, interrompere immediatamente l'infusione.

In generale scegliere con cautela la dose per i pazienti anziani, in modo da tenere in considerazione la maggiore frequenza della diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o di altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

- Non sono stati effettuati studi sulla popolazione pediatrica.
- Vedere sopra circa il monitoraggio della iperammoniemia nei pazienti pediatrici.

L'esposizione alla luce delle soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può causare la generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, Clinimix deve essere protetto dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi sulle interazioni.

Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante di ceftriaxone e CLINIMIX N9G20E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato) (vedere il paragrafo 4.3).

In pazienti con età superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti) ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente per via endovenosa con soluzioni contenenti calcio, incluso CLINIMIX N9G20E tramite la stessa linea di infusione.

Se viene utilizzata la stessa linea di infusione per somministrazioni susseguenti, la linea deve essere lavata internamente con un fluido compatibile tra le infusioni (vedere paragrafo 4.4).

A causa del suo contenuto di potassio, CLINIMIX N9G20E deve essere somministrato con cautela in pazienti trattati con agenti o prodotti che possono causare iperkaliemia o aumentare il rischio di iperkaliemia come i diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene), con gli ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, o gli immunosoppressori tacrolimo e ciclosporine.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

La sicurezza d'impiego di CLINIMIX nella fertilità, in gravidanza e in allattamento non è stata accertata per la mancanza di studi clinici. Il medico prescrittore deve valutare il rapporto rischio/beneficio per somministrare CLINIMIX durante la gravidanza o l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Potenziati effetti indesiderati si possono verificare come risultato di un utilizzo non appropriato: per esempio sovradosaggio o eccessiva velocità di infusione (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

Reazioni Avverse post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con le formulazioni di CLINIMIX nella fase di post-marketing, elencate con Classificazione Organo-Sistemica (SOC) MedDRA e con Termini Preferiti.

Classificazione (SOC)	Organo-Sistemica	Termine MedDRA preferito	Frequenza ^a
Disordini del sistema immunitario		Ipersensibilità *	Non nota

^a: La frequenza viene definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Include le seguenti manifestazioni: Ipotensione, Ipertensione, Cianosi periferica, Tachicardia, Dispnea, Vomito, Nausea, Orticaria, eruzione cutanea, Prurito, Eritema, Iperidrosi, Piressia, Brividi.

Reazioni di classe

Altre Reazioni avverse riportate con la nutrizione parenterale includono:

- Anafilassi.
- Precipitati vascolari polmonari.
- Iperglicemia, Iperammoniemia, Azotemia.
- Insufficienza epatica, Cirrosi epatica, Fibrosi epatica, Colestasi, Steatosi epatica, Aumento della bilirubina nel sangue, Aumento degli enzimi epatici.
- Colecistiti, Colelitiasi.
- Tromboflebiti nel sito di iniezione, irritazione venosa (flebiti nel sito di iniezione, dolore, eritema, calore, rigonfiamento, indurimento).

L'intolleranza al glucosio è una comune complicazione metabolica in pazienti seriamente depleti. Con l'infusione del prodotto possono verificarsi iperglicemia glicosuria e sindrome iperosmolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione inappropriata (sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore rispetto a quella raccomandata), si possono manifestare ipervolemia, disturbi elettrolitici o acidosi che possono portare a conseguenze gravi o fatali. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione. Se appropriato dal punto di vista medico, possono essere indicati ulteriori interventi.

Con una eccessiva infusione di glucosio possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare.

Una infusione troppo rapida di aminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione (vedere il paragrafo 4.4).

In casi gravi possono essere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono includere misure correttive appropriate con particolare attenzione al sistema respiratorio e cardiovascolare.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/miscele.
Codice ATC: B05BA10

CLINIMIX, soluzione per infusione, in quanto liquido per nutrizione endovenosa parenterale, fornisce il supporto nutrizionale necessario al mantenimento del complesso equilibrio azoto-energia che può essere alterato da deplezioni nutrizionali e traumi.

Le soluzioni di CLINIMIX forniscono una fonte di azoto in forma biologicamente disponibile (L-aminoacidi), i carboidrati (come glucosio) e gli elettroliti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli aminoacidi, gli elettroliti ed il glucosio di CLINIMIX vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti allo stesso modo delle singole soluzioni endovenose di aminoacidi, elettroliti e glucosio infuse separatamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi preclinici con CLINIMIX.

Gli studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di aminoacidi e glucosio contenute in CLINIMIX alle diverse composizioni qualitative e concentrazioni non hanno rivelato, tuttavia, tossicità specifica.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Soluzione di aminoacidi: Acido acetico (per l'aggiustamento del pH)
 Acqua per preparazioni iniettabili
 Soluzione di glucosio: Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
 Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 **Incompatibilità**

Eventuali integrazioni possono essere incompatibili, fare riferimento al produttore per maggiori dettagli. Se le integrazioni si rendono necessarie, la compatibilità e la stabilità delle miscele finali devono essere controllate.

Non somministrare la soluzione prima, dopo o contemporaneamente ad una emotrasfusione utilizzando la stessa linea, al fine di evitare possibili fenomeni di pseudoagglutinazione.

CLINIMIX N9G20E contiene ioni calcio che aumentano il rischio della formazione di precipitati coagulati nel sangue o componenti del sangue trattati con citrato come anticoagulante/conservante.

Come per altre miscele per nutrizione parenterale, devono essere considerati i rapporti tra calcio e fosfato. Una aggiunta eccessiva di calcio e fosfato, specialmente sotto forma di sali minerali, può portare alla formazione di precipitati di fosfato di calcio.

Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante di ceftriaxone e CLINIMIX N9G20E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato).

In pazienti con età superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti) ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente per via endovenosa con soluzioni contenenti calcio, incluso CLINIMIX N9G20E tramite la stessa linea di infusione (vedere paragrafo 4.4).

Se viene utilizzata la stessa linea di infusione per somministrazioni susseguenti, la linea deve essere lavata internamente con un fluido compatibile tra le infusioni.

6.3 **Periodo di validità**

- Per la sacca a doppio comparto protetta dall'involucro esterno, il periodo di validità è di 2 anni.

- E' stata dimostrata una stabilità chimica e fisica una volta rotta la membrana di separazione, di 7 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C.
- Una volta effettuate le miscele, da un punto di vista microbiologico, la miscela deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero eccedere le 24 ore tra 2 e 8 °C, a meno che le miscele non siano state effettuate in area controllata ed in condizioni asettiche. Se in circostanze eccezionali sono richiesti tempi di conservazione più lunghi, si può contattare il produttore dato che sono disponibili informazioni relative alla stabilità chimica e fisica per 7 giorni dalla miscelazione a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C per i prodotti elencati nel paragrafo 6.6.c.
- Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

Mantenere il contenitore nella scatola di cartone per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CLINIMIX N9G20E è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi con elettroliti ed una soluzione di glucosio con calcio.

Il contenitore è una sacca di plastica multistrato a doppio compartimento realizzata con i seguenti materiali (dall'esterno all'interno): PCCE / EVA e acido maleico / EVA / PE-PP copo e SEBS protetta da un involucro esterno impermeabile all'ossigeno.

L'involucro esterno consiste in un laminato plastico trasparente e contiene un sacchetto barriera per l'ossigeno. Il sacchetto deve essere gettato dopo la rimozione dell'involucro esterno. La plastica multistrato è compatibile con i lipidi.

I due compartimenti sono separati tra loro per mezzo di una membrana a rottura (vedere Figura 1). Al momento della somministrazione del prodotto, il contenuto di entrambi i compartimenti viene miscelato mediante rottura della membrana che si effettua con una operazione di pressione o di arrotolamento sui compartimenti della sacca.

Sono disponibili tre diversi formati:

1 litro	Confezione: 8 sacche 1 sacca
1,5 litri	Confezione: 6 sacche 1 sacca
2 litri	Confezione: 4 sacche 1 sacca

I volumi dei compartimenti sono i seguenti:

Compartimenti	Formato della sacca		
	1 l	1,5 l	2 l
Soluzione di aminoacidi	500 ml	750 ml	1000 ml
Soluzione di glucosio	500 ml	750 ml	1000 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza: Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrane di separazione ed il miscelamento del contenuto di entrambi i compartimenti.

L'attivazione di CLINIMIX può essere effettuata sia con l'involucro esterno che dopo la sua rimozione.

a. Apertura dell'involucro esterno

- Sfilare l'involucro di rivestimento utilizzando le incisioni laterali.
- Usare solo se la soluzione è limpida, incolore o leggermente gialla ed il confezionamento integro.

b. Miscelazione delle soluzioni

- Assicurarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente.
- Impugnare saldamente la sacca ai lati della parte superiore.
- Premere o arrotolare per attivare (vedere Fig. 2). Miscelare il contenuto 2 o 3 volte.
- Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida e incolore o leggermente gialla.

c. Aggiunte a CLINIMIX (vedere anche il paragrafo 6.2)

Per fare un'aggiunta:

- Devono essere rispettate condizioni asettiche.
- Assicurarsi della stabilità e compatibilità degli additivi.
- Attivare i compartimenti della sacca prima di fare le aggiunte.
- Preparare il sito di iniezione della sacca.
- Perforare il punto di iniezione e iniettare le aggiunte utilizzando un ago per iniezione od un dispositivo per ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e gli additivi attentamente.

- Ispezionare la soluzione finale per colore e presenza di particelle.
- Controllare la sacca per eventuali perdite.
- Assicurarci che sia seguita una corretta conservazione degli additivi.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, in caso di integrazione occorre valutare la compatibilità. Qualsiasi integrazione deve essere effettuata accuratamente ed in condizioni strettamente asettiche.

Attenzione: L'aggiunta può essere effettuata solo dopo aver rotto la membrana di separazione (dopo che le soluzioni sono state miscelate) per tutti gli additivi.

CLINIMIX può essere addizionato con:

- Emulsioni lipidiche (per esempio ClinOleic) in un quantitativo da 50 a 250 ml per litro di CLINIMIX

	CLINIMIX N9G20E 1 l + 100 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N9G20E 1,5 l + 250 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N9G20E 2 l + 250 ml di lipidi al 20%
Azoto (g)	4,6	6,8	9,1
Aminoacidi (g)	28	41	55
Glucosio (g)	100	150	200
Lipidi (g)	20	50	50
Calorie totali (kcal)	710	1265	1520
Calorie da glucosio (kcal)	400	600	800
Calorie da lipidi (kcal)	200	500	500
Rapporto glucosio/lipidi	67/33	55/45	62/38
Sodio (mmol)	35	53	70
Potassio (mmol)	30	45	60
Magnesio (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcio (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetato (mmol)	50	75	100
Cloruri (mmol)	40	60	80
Fosfati come HPO_4^{2-} (mmol)	15	23	30
pH	6	6	6
Osmolarità (mOsm/l)	915	880	900

- Elettroliti: per litro di CLINIMIX

	Sodio	Potassio	Magnesio	Calcio
Fino ad una concentrazione finale di	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

- Oligoelementi: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Rame	10 μmol	Zinco	77 μmol
	Cromo	0,14 μmol	Manganese	2,5 μmol
	Fluoro	38 μmol	Cobalto	0,0125 μmol
	Selenio	0,44 μmol	Molibdeno	0,13 μmol
	Iodio	0,5 μmol	Ferro	10 μmol

- Vitamine: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Vitamina A	1750 UI	Biotina	35 μg
	Vitamina B6	2,27 mg	Vitamina B1	1,76 mg
	Vitamina D	110 UI	Acido folico	207 μg
	Vitamina B12	3,0 μg	Vitamina B2	2,07 mg
	Vitamina E	5,1 mg	Vitamina C	63 mg
	Vitamina PP	23 mg	Vitamina B5	8,63 mg
	Vitamina K	75 μg		

I dati di stabilità in seguito a miscelazione di CLINIMIX con altre emulsioni lipidiche disponibili in commercio ed altri additivi o nutrienti sono disponibili su richiesta.

Se si osserva una leggera opalescenza, miscelare delicatamente in modo da ottenere una emulsione omogenea prima dell'infusione.

Le eventuali aggiunte devono essere effettuate in condizioni asettiche. Le aggiunte devono essere fatte con una siringa o mediante un set di trasferimento.

- Aggiunta con una siringa o set di trasferimento con ago
 - Preparare il punto d'iniezione (il punto di accesso singolo, vedere Fig. 1).
 - Perforare la membrana e iniettare.
 - Miscelare la soluzione e gli additivi.
- Aggiunta mediante set di trasferimento munito di punta

- Fare riferimento alle “Istruzioni per l’uso” del set di trasferimento per lipidi utilizzato.
- Connettere la punta al sito di accesso ai lipidi (punto d’accesso più lungo).

d. Preparazione per la somministrazione

- Appendere il contenitore.
- Rimuovere la protezione dal punto di somministrazione della sacca (vedere Fig. 1).
- Connettere saldamente il set di infusione al sito di somministrazione.
- Per uso singolo. Non conservare contenitori parzialmente usati e gettare tutta l’attrezzatura dopo l’uso. Non ricollegare sacche parzialmente usate. Non collegare in serie in modo da evitare l’embolia gassosa dovuta all’eventuale residuo di aria contenuta nella sacca primaria.

e. Somministrazione

Per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo aver rotto la membrana di separazione tra i due compartimenti e dopo aver miscelato il contenuto dei due compartimenti.

Non riconnettere sacche parzialmente utilizzate.

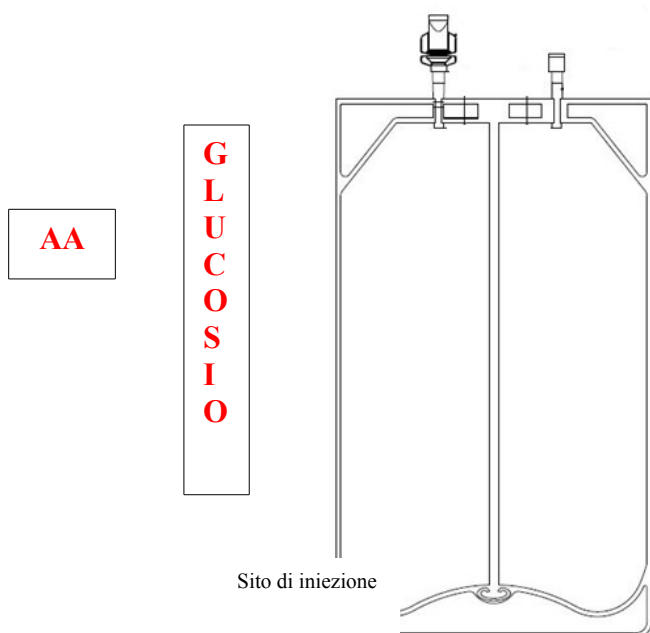
Evitare la connessione in serie delle sacche per evitare fenomeni embolici eventualmente provocati dall’aria residua contenuta nella sacca primaria.

Dove possibile è consigliato l’utilizzo di un filtro finale durante la somministrazione di tutte le soluzioni per nutrizione parenterale.

Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale di scarto devono essere eliminati in accordo alla legislazione locale.

Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall’esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione. L’esposizione di Clinimix alla luce ambientale, specialmente dopo l’aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall’esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.3).

Figura 1 Disegno della sacca



Sito di somministrazione

Figura 2 Premere o Arrotolare la sacca di Clinimix

<p>1.</p> 	<p>2.</p> 	<p>3.</p> 
<p>Strappare dall'alto per aprire l'involucro esterno.</p>	<p>Strappare la parte anteriore dell'involucro esterno per mostrare la sacca di Clinimix. Gettare l'involucro esterno e l'assorbitore di ossigeno.</p>	<p>Collocare la sacca di piatto, su una superficie orizzontale e pulita e con la maniglia rivolta verso di sé.</p>
<p>4.</p> 	<p>5.</p> 	<p>6.</p> 
<p>Sollevare l'area dell'occhiello di sospensione per rimuovere la soluzione</p>	<p>Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.</p>	<p>Appendere la sacca. Staccare, con un movimento rotatorio, la protezione dal punto di</p>

dalla parte superiore della sacca. Arrotolare saldamente la parte superiore della sacca, finché la membrana di separazione non sia completamente aperta (circa per metà).

somministrazione.
Collegare saldamente il connettore dello spike.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.

Via del Serafico 89
00142 Roma

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLINIMIX N9G20E soluzione per infusione - 8 sacche da 500 ml + 500 ml
A.I.C. n 032167342

CLINIMIX N9G20E soluzione per infusione - 6 sacche da 750 ml + 750 ml
A.I.C. n 032167429

CLINIMIX N9G20E soluzione per infusione - 4 sacche da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167266

CLINIMIX N9G20E soluzione per infusione - 1 sacca da 500 ml + 500 ml A.I.C. n
032167520

CLINIMIX N9G20E soluzione per infusione - 1 sacca da 750 ml + 750 ml A.I.C. n
032167532

CLINIMIX N9G20E soluzione per infusione - 1 sacca da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167544

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Data di prima Autorizzazione Aprile 1996

Data dell'ultimo rinnovo: Giugno 2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO :**

Aprile 2021

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CLINIMIX N12G20, soluzione per infusione

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

CLINIMIX N12G20 è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi senza elettroliti ed una soluzione di glucosio senza calcio.

La soluzione iniettabile di aminoacidi contiene 15 L-aminoacidi (di cui 8 essenziali) necessari per le sintesi proteiche.

Il profilo degli aminoacidi è il seguente:

- Aminoacidi essenziali/Aminoacidi totali = 41,3%
- Aminoacidi essenziali/Azoto totale = 2,83%
- Aminoacidi ramificati/Aminoacidi totali = 19%

La composizione quantitativa di CLINIMIX N12G20 è la seguente:

	Soluzione di aminoacidi al 7% senza elettroliti	Soluzione di glucosio al 20% senza calcio
Principi attivi		
L-Leucina	5,11 g/l	
L-Fenilalanina	3,92 g/l	
L-Metionina	2,80 g/l	
L-Lisina	4,06 g/l	
(L-Lisina come cloridrato)	(5,07) g/l	
L-Isoleucina	4,20 g/l	
L-Valina	4,06 g/l	
L-Istidina	3,36 g/l	
L-Treonina	2,94 g/l	
L-Triptofano	1,26 g/l	
L-Alanina	14,49 g/l	
L-Arginina	8,05 g/l	
Glicina	7,21 g/l	
L-Prolina	4,76 g/l	
L-Serina	3,50 g/l	
L-Tirosina	0,28 g/l	
Glucosio		200 g/l
(Glucosio come monoidrato)		(220) g/l

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1

Dopo miscelazione del contenuto dei due compartimenti, la composizione della miscela binaria, per tutti i formati disponibili per la sacca, è la seguente:

	N12G20 1 l	N12G20 1,5 l	N12G20 2 l

Azoto (g)	5,8	8,7	11,6
Aminoacidi (g)	35	53	70
Glucosio (g)	100	150	200
Calorie totali (kcal)	540	810	1080
Calorie da glucosio (kcal)	400	600	800
Acetato (mmol)	27	41	54
Cloruri (mmol)	15	22	29
pH	6		
Osmolarità (mOsm/l)	920		

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione: le soluzioni di aminoacidi e glucosio sono limpide e incolori o leggermente gialle.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Nutrizione parenterale quando l'alimentazione orale od enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

Nei pazienti sottoposti a trattamento di nutrizione parenterale prolungata è possibile aggiungere, quale fonte sia di calorie che di acidi grassi essenziali, una emulsione lipidica a CLINIMIX.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale / di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché di energia o proteine aggiuntive somministrate per via orale / enterale

Negli adulti, il fabbisogno varia da 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1 g di aminoacidi/kg/die) a 0,32 g di azoto/kg/die (circa 2 g di aminoacidi/kg/die).

Nei bambini, il fabbisogno varia da a 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1,0 g di aminoacidi/kg/die) a 0,40 g di azoto/kg/die (circa 2,5 g di aminoacidi/kg/die).

Negli adulti e nei pazienti dai 12 ai 18 anni di età il fabbisogno calorico varia da 25 kcal/kg/die a 40 kcal/kg/die, a seconda dello stato nutrizionale del paziente e del grado di catabolismo. I pazienti di età inferiore a 12 anni possono avere requisiti più elevati.

La dose massima giornaliera di ogni componente di CLINIMIX N12G20 (per esempio aminoacidi e glucosio) deve essere scelta in funzione dei fabbisogni nutrizionali individuali totali e della tolleranza del paziente.

La velocità massima di infusione è di 2,5 ml/kg/ora o da 150 ml/ora a 175 ml/ora (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg). La dose massima giornaliera è di 40 ml/kg, per es. da 2400 ml a 2800 ml (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg).

Popolazione pediatrica

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale/di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché all'energia o alle proteine aggiuntive somministrate per via orale/enterale. Inoltre, il fabbisogno giornaliero di liquidi, azoto ed energia diminuisce continuamente con l'età..

Possono esistere situazioni cliniche in cui i pazienti richiedono quantità di nutrienti che variano dalla composizione di Clinimix. In questa situazione, qualsiasi aggiustamento del volume (dose) deve tenere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri componenti nutritivi di Clinimix. La velocità e il volume di infusione devono essere determinati dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa.

Questo prodotto non contiene gli aminoacidi cisteina e taurina, considerati condizionatamente essenziali per neonati e lattanti.

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

Per i bambini di età pari o superiore a 2 anni la cisteina e la taurina devono essere somministrate, se ritenuto necessario, dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa

Età	Pazienti da 2 a 3 anni		Pazienti da 3 a 11 anni		Pazienti da 12 a 18 anni	
	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato
Velocità di infusione (mL/kg/ora)		3,0		2,4		2,4
Fluidi (mL/kg/die)	80-100	71,4	60-100	57,1	50-80	57,1

Amminoacidi (g/kg/d) (Azoto (g/kg/d))	1,0-2,5 (0,16-0,4)	2,5(0,40)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	2,0(0,32)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	2,0(0,32)
Glucosio (g/kg/d)	2,2-8,6	7,1	1,4-8,6	5,7	0,7-5,8	5,7
Fattore limitante e la velocità		Amminoacidi		Amminoacidi		Amminoacidi

¹Valori massimi raccomandati dalle Linee Guida 2018 ESPGHAN/ESPEN

Modo di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda l'utilizzo immediato del contenuto dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrana di separazione ed il miscelamento dei contenuti di entrambi i compartimenti.

Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida ed incolore o leggermente gialla. Per le istruzioni sulla preparazione e la manipolazione della soluzione vedere il paragrafo 6.6.

In caso di somministrazione periferica tenere in considerazione l'osmolarità della specifica soluzione per infusione. Le soluzioni o le miscele aventi una osmolarità superiore a 800 mOsm/l devono essere infuse in vena centrale (vedere anche il paragrafo 4.4).

Come indicato su base individuale, le vitamine e gli oligoelementi ed altri componenti (inclusi i lipidi) possono essere aggiunti al regime per prevenire carenze e complicazioni dello sviluppo (vedere il paragrafo 6.2).

La velocità di infusione deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora.

La velocità di somministrazione deve essere scelta in accordo al dosaggio, alle caratteristiche della soluzione infusa, al volume totale assunto nelle 24 ore ed alla durata della infusione. Il tempo di infusione deve essere superiore alle 8 ore.

Per ridurre il rischio di ipoglicemia dopo l'interruzione, considerare una graduale diminuzione della velocità di flusso nell'ultima ora di somministrazione.

Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota ad uno dei principi attivi o degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 od ai componenti del contenitore.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.
- Iperglicemia grave.
- Acidosi metabolica, iperlattatemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego

AVVERTENZE

Con le formulazioni di CLINIMIX sono state segnalate reazioni di ipersensibilità all'infusione incluse ipotensione, ipertensione, cianosi periferica, tachicardia, dispnea, vomito, nausea, orticaria, eruzione cutanea, prurito, eritema, iperidrosi, piresia e brividi .

Anafilassi è stata segnalata con altri prodotti per nutrizione parenterale.

Prima di intraprendere una infusione endovenosa è necessario effettuare un monitoraggio clinico accurato. In caso di segnali o sintomi anormali, per es. ipersensibilità o reazione all'infusione, quest'ultima deve essere subito interrotta.

Le soluzioni contenenti glucosio devono essere usate con cautela, se proprio, in pazienti con allergia nota al granturco o suoi derivati.

Sono stati segnalati precipitati vascolari polmonari nei pazienti che ricevono nutrizione parenterale. In alcuni casi gli esiti sono stati fatali. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio. Sono stati segnalati precipitati in soluzione anche in assenza di sale fosfato. Sono stati segnalati precipitati anche lontano dal filtro in linea e una sospetta formazione di precipitato in vivo. Nei casi in cui si presentino segni di sofferenza polmonare, l'infusione deve essere interrotta e deve essere avviata una valutazione medica. In aggiunta all'ispezione della soluzione, anche il set e il catetere di infusione devono essere periodicamente controllati per la presenza di precipitati.

Infezione e sepsi possono presentarsi come risultato dell'utilizzo di cateteri endovenosi per la somministrazione delle formulazioni parenterali, manutenzione dei cateteri inadeguata o soluzioni contaminate. L'immunosoppressione ed altri fattori quali l'iperglicemia, la malnutrizione e/o il loro stato di malattia latente, possono predisporre i pazienti a complicazioni da infezione.

Un accurato controllo sintomatico e di laboratorio per febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche riguardanti il dispositivo di accesso e il riscontro di iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni.

La comparsa di complicazioni settiche può essere ridotta aumentando l'attenzione ad adottare tecniche asettiche nel posizionamento e nella manutenzione del catetere e nella preparazione della formula nutritiva.

La rialimentazione di pazienti gravemente sottonutriti può provocare la sindrome da rialimentazione, che è caratterizzata dallo spostamento intracellulare di potassio, fosforo e magnesio quando il paziente entra in fase anabolica. Possono svilupparsi anche carenza di tiamina e ritenzione di liquidi. Un monitoraggio attento e un aumento lento dell'assunzione di nutrienti, oltre a evitare una sovralimentazione, possono prevenire queste complicazioni.

Le soluzioni ipertoniche se infuse in vena periferica possono causare irritazione venosa. La scelta di una somministrazione per vena periferica o centrale dipende dalla osmolarità finale della miscela da infondere. Il limite di osmolarità generalmente accettato per una somministrazione in vena periferica è di 800 mOsm/l ma può variare considerevolmente in funzione dell'età, delle condizioni generali del soggetto e delle caratteristiche delle vene periferiche.

Non collegare sacche in serie per evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuto nella sacca primaria.

PRECAUZIONI

Prima di iniziare l'infusione, devono essere corretti gravi disordini dell'equilibrio idro-elettrolitico, gravi stati di sovraccarico di fluidi e gravi disordini metabolici.

Possono verificarsi complicazioni metaboliche se l'assunzione di nutrienti non viene adattata alle esigenze del paziente o se il valore metabolico di un dato componente della dieta non viene valutato accuratamente. Effetti metabolici indesiderati possono derivare dalla somministrazione di nutrienti insufficienti o eccessivi o dalla composizione di una miscela inadatta alle esigenze di un paziente particolare.

Per un corretto monitoraggio in fase di somministrazione sono necessarie valutazioni cliniche ed esami di laboratorio frequenti. Questi devono includere lo ionogramma ed i test di funzionalità epatica e renale.

I fabbisogni di elettroliti in pazienti trattati con le soluzioni devono essere accuratamente determinati e monitorati, specialmente per quanto riguarda le soluzioni prive di elettroliti. CLINIMIX senza elettroliti non deve essere utilizzato in caso di ipokaliemia e iponatremia.

L'intolleranza al glucosio è una complicazione metabolica comune nei pazienti gravemente depleti. A seguito dell'infusione dei prodotti possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare. Il livello di glucosio nel sangue e nelle urine deve essere monitorato di routine e, per i pazienti diabetici, il dosaggio dell'insulina, se necessario, deve essere conseguentemente adattato.

Utilizzare con prudenza in pazienti con insufficienza renale, in particolare in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o aggravamento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione extrarenale delle scorie. In questi pazienti si deve tenere sotto stretto controllo lo stato dei fluidi e degli elettroliti. In caso di insufficienza renale grave devono essere preferite soluzioni aminoacidiche adeguatamente formulate.

Utilizzare CLINIMIX con prudenza in pazienti con insufficienza surrenale.

Evitare sovraccarichi circolatori in particolare in pazienti con edema polmonare, insufficienza e/o scompenso cardiaco. Lo stato dei fluidi deve essere strettamente controllato.

In pazienti con malattia epatica preesistente o con insufficienza epatica, oltre ai test di funzionalità epatica di routine, devono essere controllati eventuali sintomi di iperammoniemia.

E' noto che disordini epatobiliari inclusi colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi che potenzialmente portano all'insufficienza epatica, come pure la colicistite, la colelitiasi, possono svilupparsi in alcuni pazienti in nutrizione parenterale. Si ritiene che l'eziologia di questi disordini sia dovuta a più fattori e che possa differire tra pazienti.

Pazienti che mostrano parametri di laboratorio anormali o altri segni di disordini epatobiliari devono essere subito indirizzati ad un medico specializzato in disfunzioni epatiche che possa identificare i fattori scatenanti e contribuenti, oltre ad individuare possibili interventi terapeutici e di profilassi.

Un aumento dell'ammoniaca nel sangue ed iperammoniemia possono verificarsi in pazienti che ricevono soluzioni aminoacidiche. In alcuni pazienti questo può significare la presenza di un disordine congenito del metabolismo aminoacidico (vedere il paragrafo 4.3) o insufficienza epatica.

L'ammoniaca nel sangue deve essere misurata frequentemente nei neonati e nei bambini per rilevare iperammoniemia, che potrebbe significare la presenza di una anomalia congenita del metabolismo aminoacidico.

A seconda dell'eziologia e dell'entità dell'iperammoniemia potrebbe essere richiesto un intervento immediato.

Un'infusione troppo rapida di aminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In caso di insorgenza di questi sintomi, interrompere immediatamente l'infusione.

In generale scegliere con cautela la dose per i pazienti anziani, in modo da tenere in considerazione la maggiore frequenza della diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o di altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

- Non sono stati effettuati studi sulla popolazione pediatrica.

- Vedere sopra circa il monitoraggio della iperammoniemia nei pazienti pediatrici.

L'esposizione alla luce delle soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può causare la generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, Clinimix deve essere protetto dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi sulle interazioni.

4.6 **Fertilità, gravidanza ed allattamento**

La sicurezza d'impiego di CLINIMIX nella fertilità, in gravidanza e in allattamento non è stata accertata per la mancanza di studi clinici. Il medico prescrittore deve valutare il rapporto rischio/beneficio per somministrare CLINIMIX durante la gravidanza o l'allattamento.

4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

4.8 **Effetti indesiderati**

Potenziati effetti indesiderati si possono verificare come risultato di un utilizzo non appropriato, per esempio sovradosaggio o eccessiva velocità di infusione (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

Reazioni Avverse post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con le formulazioni di CLINIMIX nella fase di post-marketing, elencate con Classificazione Organo-Sistemica (SOC) MedDRA e con Termini Preferiti.

Classificazione (SOC)	Organo-Sistemica	Termine MedDRA preferito	Frequenza^a
Disordini del sistema immunitario		Ipersensibilità *	Non nota

^a: La frequenza viene definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Include le seguenti manifestazioni: Ipotensione, Ipertensione, Cianosi periferica, Tachicardia, Dispnea, Vomito, Nausea, Orticaria, eruzione cutanea, Prurito, Eritema, Iperidrosi, Piressia, Brividi

Reazioni di classe

Altre Reazioni avverse riportate con la nutrizione parenterale includono:

- Anafilassi.
- Precipitati vascolari polmonari.
- Iperglicemia, Iperammoniemia, Azotemia.
- Insufficienza epatica, Cirrosi epatica, Fibrosi epatica, Colestasi, Steatosi epatica, Aumento della bilirubina nel sangue, Aumento degli enzimi epatici.
- Colecistiti, Colelitiasi.
- Tromboflebiti nel sito di iniezione, irritazione venosa (flebiti nel sito di iniezione, dolore, eritema, calore, rigonfiamento, indurimento).

L'intolleranza al glucosio è una comune complicazione metabolica in pazienti seriamente depleti. Con l'infusione del prodotto possono verificarsi iperglicemia glicosuria e sindrome iperosmolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione inappropriata (sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore rispetto a quella raccomandata), si possono manifestare ipervolemia, disturbi elettrolitici o acidosi che possono portare a conseguenze gravi o fatali. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione. Se appropriato dal punto di vista medico, possono essere indicati ulteriori interventi.

Con una eccessiva infusione di glucosio possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare.

Una infusione troppo rapida di aminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione (vedere il paragrafo 4.4).

In casi gravi possono essere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono includere misure correttive appropriate con particolare attenzione al sistema respiratorio e cardiovascolare.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/miscele.
Codice ATC: B05BA10

CLINIMIX, soluzione per infusione, in quanto liquido per nutrizione endovenosa parenterale, fornisce il supporto nutrizionale necessario al mantenimento del complesso equilibrio azoto-energia che può essere alterato da deplezioni nutrizionali e traumi.

Le soluzioni di CLINIMIX forniscono una fonte di azoto in forma biologicamente disponibile (L-aminoacidi), i carboidrati (come glucosio) e gli elettroliti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli aminoacidi, gli elettroliti ed il glucosio di CLINIMIX vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti allo stesso modo delle singole soluzioni endovenose di aminoacidi, elettroliti e glucosio infuse separatamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi preclinici con CLINIMIX.

Gli studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di aminoacidi e glucosio contenute in CLINIMIX alle diverse composizioni qualitative e concentrazioni non hanno rivelato, tuttavia, tossicità specifica.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione di aminoacidi: Acido acetico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Soluzione di glucosio: Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Eventuali integrazioni possono essere incompatibili, fare riferimento al produttore per maggiori dettagli. Se le integrazioni si rendono necessarie, la compatibilità e la stabilità delle miscele finali devono essere controllate.

Non somministrare la soluzione prima, dopo o contemporaneamente ad una emotrasfusione utilizzando la stessa linea, al fine di evitare possibili fenomeni di pseudoagglutinazione.

6.3 Periodo di validità

- Per la sacca a doppio comparto protetta dall'involucro esterno, il periodo di validità è di 2 anni.
- E' stata dimostrata una stabilità chimica e fisica una volta rotta la membrana di separazione, di 7 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C.
- Una volta effettuate le miscele, da un punto di vista microbiologico, la miscela deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero eccedere le 24 ore tra 2 e 8 °C, a meno che le miscele non siano state effettuate in area controllata ed in condizioni asettiche. Se in circostanze eccezionali sono richiesti tempi di conservazione più lunghi, si può contattare il produttore dato che sono disponibili informazioni relative alla stabilità chimica e fisica per 7 giorni dalla miscelazione a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C per i prodotti elencati nel paragrafo 6.6.c.
- Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

Mantenere il contenitore nella scatola di cartone per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CLINIMIX N12G20 è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi senza elettroliti ed una soluzione di glucosio senza calcio.

Il contenitore è una sacca di plastica multistrato a doppio compartimento realizzata con i seguenti materiali (dall'esterno all'interno): PCCE / EVA e acido maleico / EVA / PE-PP copo e SEBS protetta da un involucro esterno impermeabile all'ossigeno.

L'involucro esterno consiste in un laminato plastico trasparente e contiene un sacchetto barriera per l'ossigeno. Il sacchetto deve essere gettato dopo la rimozione dell'involucro esterno. La plastica multistrato è compatibile con i lipidi.

I due compartimenti sono separati tra loro per mezzo di una membrana a rottura (vedere Figura 1) . Al momento della somministrazione del prodotto, il

contenuto di entrambi i compartimenti viene miscelato mediante rottura della membrana che si effettua con una operazione di pressione o di arrotolamento sui compartimenti della sacca.

Agenzia Italiana del Farmaco

Sono disponibili tre diversi formati:

1 litro	Confezione: 8 sacche 1 sacca
1,5 litri	Confezione: 6 sacche 1 sacca
2 litri	Confezione: 4 sacche 1 sacca

I volumi dei compartimenti sono i seguenti:

Compartimenti		Formato della sacca		
		1 l	1,5 l	2 l
Soluzione di aminoacidi	di	500 ml	750 ml	1000 ml
Soluzione di glucosio		500 ml	750 ml	1000 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza: Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrane di separazione ed il miscelamento del contenuto di entrambi i compartimenti.

L'attivazione di CLINIMIX può essere effettuata sia con l'involucro esterno che dopo la sua rimozione.

a. Apertura dell'involucro esterno

- Sfilare l'involucro di rivestimento utilizzando le incisioni laterali.
- Usare solo se la soluzione è limpida, incolore o leggermente gialla ed il confezionamento integro.

b. Miscelazione delle soluzioni

- Assicurarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente.
- Impugnare saldamente la sacca ai lati della parte superiore.
- Premere o arrotolare per attivare (vedere Fig. 2).
- Miscelare il contenuto 2 o 3 volte.
- Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida, incolore o leggermente gialla.

c. Aggiunte a CLINIMIX (vedere anche il paragrafo 6.2)

Per fare un'aggiunta:

- Devono essere rispettate condizioni asettiche.
- Assicurarsi della stabilità e compatibilità degli additivi.
- Attivare i compartimenti della sacca prima di fare le aggiunte.
- Preparare il sito di iniezione della sacca.
- Perforare il punto di iniezione e iniettare le aggiunte utilizzando un ago per iniezione od un dispositivo per ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e gli additivi attentamente.
- Ispezionare la soluzione finale per colore e presenza di particelle.
- Controllare la sacca per eventuali perdite.
- Assicurarsi che sia seguita una corretta conservazione degli additivi.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, in caso di integrazione occorre valutare la compatibilità. Qualsiasi integrazione deve essere effettuata accuratamente ed in condizioni strettamente asettiche.

Attenzione: L'aggiunta può essere effettuata solo dopo aver rotto la membrana di separazione (dopo che le soluzioni sono state miscelate) per tutti gli additivi.

CLINIMIX può essere addizionato con:

- Emulsioni lipidiche (per esempio ClinOleic) in un quantitativo da 50 a 250 ml per litro di CLINIMIX

	CLINIMIX N12G20 1 l + 100 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N12G20 1,5 l + 250 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N12G20 2 l + 250 ml di lipidi al 20%
Azoto (g)	5,8	8,7	11,6
Aminoacidi (g)	35	53	70
Glucosio (g)	100	150	200
Lipidi (g)	20	50	50
Calorie totali (kcal)	740	1310	1580
Calorie da glucosio (kcal)	400	600	800
Calorie da lipidi (kcal)	200	500	500
Rapporto glucosio/lipidi	67/33	55/45	62/38
Acetato (mmol)	27	41	54
Cloruri (mmol)	15	22	29
pH	6	6	6
Osmolarità (mOsm/l)	860	830	850

- Elettroliti: per litro di CLINIMIX

	Sodio	Potassio	Magnesio	Calcio
Fino ad una concentrazione finale di	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

- Oligoelementi: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Rame	10 μ mol	Zinco	77 μ mol
	Cromo	0,14 μ mol	Manganese	2,5 μ mol
	Fluoro	38 μ mol	Cobalto	0,0125 μ mol
	Selenio	0,44 μ mol	Molibdeno	0,13 μ mol
	Iodio	0,5 μ mol	Ferro	10 μ mol

- Vitamine: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Vitamina A	1750 UI	Biotina	35 μ g
	Vitamina B6	2,27 mg	Vitamina B1	1,76 mg
	Vitamina D	110 UI	Acido folico	207 μ g
	Vitamina B12	3,0 μ g	Vitamina B2	2,07 mg
	Vitamina E	5,1 mg	Vitamina C	63 mg
	Vitamina PP	23 mg	Vitamina B5	8,63 mg
	Vitamina K	75 μ g		

I dati di stabilità in seguito a miscelazione di CLINIMIX con altre emulsioni lipidiche disponibili in commercio ed altri additivi o nutrienti sono disponibili su richiesta.

Se si osserva una leggera opalescenza, miscelare delicatamente in modo da ottenere una emulsione omogenea prima dell'infusione.

Le eventuali aggiunte devono essere effettuate in condizioni asettiche.

Le aggiunte devono essere fatte con una siringa o mediante un set di trasferimento.

• Aggiunta con una siringa o set di trasferimento con ago

- Preparare il punto d'iniezione (il punto di accesso singolo, vedere Fig. 1).
- Perforare la membrana e iniettare.

- Miscelare la soluzione e gli additivi.

- Aggiunta mediante set di trasferimento munito di punta

- Fare riferimento alle “Istruzioni per l’uso” del set di trasferimento per lipidi utilizzato.
- Connettere la punta al sito di accesso ai lipidi (punto d’accesso più lungo).

- d. Preparazione per la somministrazione

- Appendere il contenitore.
- Rimuovere la protezione dal punto di somministrazione della sacca (vedere Fig1).
- Connettere saldamente il set di infusione al sito di somministrazione.
- Per uso singolo. Non conservare contenitori parzialmente usati e gettare tutta l’attrezzatura dopo l’uso. Non ricollegare sacche parzialmente usate. Non collegare in serie in modo da evitare l’embolia gassosa dovuta all’eventuale residuo di aria contenuta nella sacca primaria.

- e. Somministrazione

Per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo aver rotto la membrana di separazione tra i due compartimenti e dopo aver miscelato il contenuto dei due compartimenti.

Non riconnettere sacche parzialmente utilizzate.

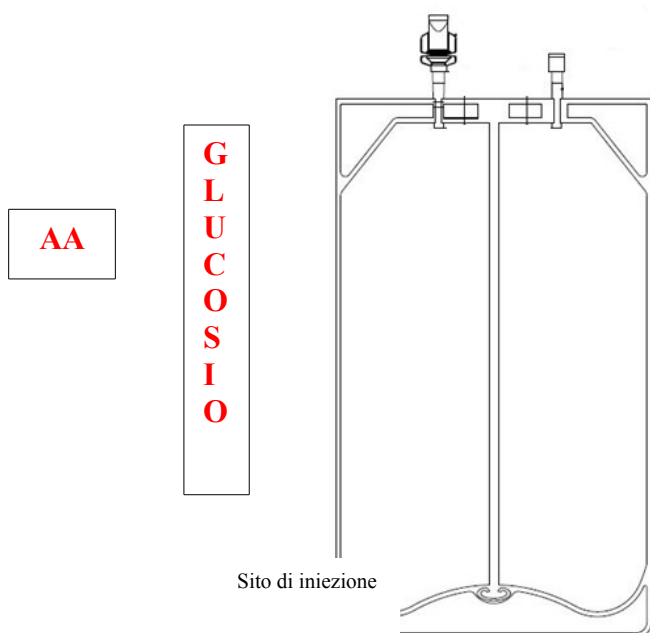
Evitare la connessione in serie delle sacche per evitare fenomeni embolici eventualmente provocati dall’aria residua contenuta nella sacca primaria.

Dove possibile è consigliato l’utilizzo di un filtro finale durante la somministrazione di tutte le soluzioni per nutrizione parenterale.

Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale di scarto devono essere eliminati in accordo alla legislazione locale.

Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall’esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione. L’esposizione di Clinimix alla luce ambientale, specialmente dopo l’aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall’esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.3).

Figura 1 Disegno della sacca



Sito di somministrazione

Figura 2 Premere o Arrotolare la sacca di Clinimix

<p>1.</p> 	<p>2.</p> 	<p>3.</p> 
<p>Strappare dall'alto per aprire l'involucro esterno.</p>	<p>Strappare la parte anteriore dell'involucro esterno per mostrare la sacca di Clinimix. Gettare l'involucro esterno e l'assorbitore di ossigeno.</p>	<p>Collocare la sacca di piatto, su una superficie orizzontale e pulita e con la maniglia rivolta verso di sé.</p>
<p>4.</p> 	<p>5.</p> 	<p>6.</p> 
<p>Sollevare l'area dell'occhiello di sospensione per rimuovere la soluzione</p>	<p>Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.</p>	<p>Appendere la sacca. Staccare, con un movimento rotatorio, la protezione dal punto di</p>

dalla parte superiore della sacca. Arrotolare saldamente la parte superiore della sacca, finché la membrana di separazione non sia completamente aperta (circa per metà).

somministrazione.
Collegare saldamente il connettore dello spike.

7 **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.

Via del Serafico 89 00142 Roma

8 **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLINIMIX N12G20 soluzione per infusione - 8 sacche da 500 ml + 500 ml
A.I.C. n. 032167355

CLINIMIX N12G20 soluzione per infusione - 6 sacche da 750 ml + 750 ml
A.I.C. n. 032167431

CLINIMIX N12G20 soluzione per infusione - 4 sacche da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167278

CLINIMIX N12G20 soluzione per infusione - 1 sacca da 500 ml + 500 ml A.I.C. n. 032167645

CLINIMIX N12G20 soluzione per infusione - 1 sacca da 750 ml + 750 ml A.I.C. n. 032167658

CLINIMIX N12G20 soluzione per infusione - 1 sacca da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167660

9 **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Data di prima Autorizzazione Aprile 1996

Data dell'ultimo rinnovo: Giugno 2010

10 **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2021

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CLINIMIX N12G20E, soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CLINIMIX N12G20E è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi con elettroliti ed una soluzione di glucosio con calcio.

La soluzione iniettabile di aminoacidi contiene 15 L-aminoacidi (di cui 8 essenziali) necessari per le sintesi proteiche.

Il profilo degli aminoacidi è il seguente:

- Aminoacidi essenziali/Aminoacidi totali = 41,3%
- Aminoacidi essenziali/Azoto totale = 2,83%
- Aminoacidi ramificati/Aminoacidi totali = 19%

La composizione quantitativa di CLINIMIX N12G20E è la seguente:

Principi attivi	Soluzione di aminoacidi al 7% con elettroliti	Soluzione di glucosio al 20% con calcio
L-Leucina	5,11 g/l	
L-Fenilalanina	3,92 g/l	
L-Metionina	2,80 g/l	
L-Lisina	4,06 g/l	
(L-Lisina come cloridrato)	(5,07) g/l	
L-Isoleucina	4,20 g/l	
L-Valina	4,06 g/l	
L-Istidina	3,36 g/l	
L-Treonina	2,94 g/l	
L-Triptofano	1,26 g/l	
L-Alanina	14,49 g/l	
L-Arginina	8,05 g/l	
Glicina	7,21 g/l	
L-Prolina	4,76 g/l	
L-Serina	3,50 g/l	
L-Tirosina	0,28 g/l	
Sodio acetato, 3H ₂ O	5,15 g/l	
Potassio fosfato bibasico	5,22 g/l	
Sodio cloruro	1,88 g/l	
Magnesio cloruro, 6H ₂ O	1,02 g/l	
Glucosio		200 g/l
(Glucosio come monoidrato)		(220) g/l
Calcio cloruro, 2H ₂ O		0,66 g/l

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1

Dopo miscelazione del contenuto dei due compartimenti, la composizione della miscela binaria, per tutti i formati disponibili per la sacca, è la seguente:

	N12G20E 1 l	N12G20E 1,5 l	N12G20E 2 l
Azoto (g)	5,8	8,7	11,6
Aminoacidi (g)	35	53	70
Glucosio (g)	100	150	200
Calorie totali (kcal)	540	810	1080
Calorie da glucosio (kcal)	400	600	800
Sodio (mmol)	35	53	70
Potassio (mmol)	30	45	60
Magnesio (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcio (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetato (mmol)	60	90	120
Cloruri (mmol)	40	60	80
Fosfati come HPO ₄ ²⁻ (mmol)	15	23	30
pH	6		
Osmolarità (mOsm/l)	1060		

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione: le soluzioni di aminoacidi e glucosio sono limpide e incolori o leggermente gialle.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Nutrizione parenterale quando l'alimentazione orale od enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

Nei pazienti sottoposti a trattamento di nutrizione parenterale prolungata è possibile aggiungere, quale fonte sia di calorie che di acidi grassi essenziali, una emulsione lipidica a CLINIMIX.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale / di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché di energia o proteine aggiuntive somministrate per via orale / enterale. Negli adulti, il fabbisogno varia da 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1 g di aminoacidi/kg/die) a 0,32 g di azoto/kg/die (circa 2 g di aminoacidi/kg/die).

Nei bambini, il fabbisogno varia da a 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1,0 g di aminoacidi/kg/die) a 0,40 g di azoto/kg/die (circa 2,5 g di aminoacidi/kg/die).

Negli adulti e nei pazienti dai 12 ai 18 anni di età il fabbisogno calorico varia da 25 kcal/kg/die a 40 kcal/kg/die, a seconda dello stato nutrizionale del paziente e del grado di catabolismo. I pazienti di età inferiore a 12 anni possono avere requisiti più elevati.

La dose massima giornaliera di ogni componente di CLINIMIX N12G20E (per esempio aminoacidi e glucosio) deve essere scelta in funzione dei fabbisogni nutrizionali individuali totali e della tolleranza del paziente.

La velocità massima di infusione è di 2,5 ml/kg/ora o da 150 ml/ora a 175 ml/ora (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg). La dose massima giornaliera è di 40 ml/kg, per es. da 2400 ml a 2800 ml (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg).

Popolazione pediatrica

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale/di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché all'energia o alle proteine aggiuntive somministrate per via orale/enterale. Inoltre, il fabbisogno giornaliero di liquidi, azoto ed energia diminuisce continuamente con l'età..

Possono esistere situazioni cliniche in cui i pazienti richiedono quantità di nutrienti che variano dalla composizione di Clinimix. In questa situazione, qualsiasi aggiustamento del volume (dose) deve tenere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri componenti nutritivi di Clinimix. La velocità e il volume di infusione devono essere determinati dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa.

Questo prodotto non contiene gli aminoacidi cisteina e taurina, considerati condizionatamente essenziali per neonati e lattanti.

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

Per i bambini di età pari o superiore a 2 anni la cisteina e la taurina devono essere somministrate, se ritenuto necessario, dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa

Età	Pazienti da 2 a 3 anni		Pazienti da 3 a 11 anni		Pazienti da 12 a 18 anni	
	Dosaggio raccomandato¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato¹	Massimo Dosaggio raccomandato

Velocità di infusione (mL/kg/ora)		1,7		1,7		1,7
Fluidi (mL/kg/die)	80-120	40	60-100	40	50-80	40
Amminocidi (g/kg/d) (Azoto (g/kg/d))	1,0-2,5 (0,16-0,4)	1,4 (0,22)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,4 (0,22)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,4 (0,22)
Glucosio (g/kg/d)	2,2-8,6	4,0	1,4-8,6	4,0	0,7-5,8	4,0
Fattore limitante e la velocità		Magnesio		Magnesio		Magnesio

¹Valori massimi raccomandati dalle Linee Guida 2018 ESPGHAN/ESPEN

Modo di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda l'utilizzo immediato del contenuto dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrana di separazione ed il miscelamento dei contenuti di entrambi i compartimenti.

Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida ed incolore o leggermente gialla. Per le istruzioni sulla preparazione e la manipolazione della soluzione vedere il paragrafo 6.6.

In caso di somministrazione periferica tenere in considerazione l'osmolarità della specifica soluzione per infusione. Le soluzioni o le miscele aventi una osmolarità superiore a 800 mOsm/l devono essere infuse in vena centrale (vedere anche il paragrafo 4.4).

Come indicato su base individuale, le vitamine e gli oligoelementi ed altri componenti (inclusi i lipidi) possono essere aggiunti al regime per prevenire carenze e complicazioni dello sviluppo (vedere il paragrafo 6.2).

La velocità di infusione deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora.

La velocità di somministrazione deve essere scelta in accordo al dosaggio, alle caratteristiche della soluzione infusa, al volume totale assunto nelle 24 ore ed

alla durata della infusione. Il tempo di infusione deve essere superiore alle 8 ore.

Per ridurre il rischio di ipoglicemia dopo l'interruzione, considerare una graduale diminuzione della velocità di flusso nell'ultima ora di somministrazione.

Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota ad uno dei principi attivi o degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 od ai componenti del contenitore.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.
- Iperglicemia grave.
- Acidosi metabolica, iperlattatemia.
- CLINIMIX con elettroliti (CLINIMIX N12G20E) non deve essere somministrato a pazienti con iperkaliemia e ipernatremia ed in pazienti con concentrazioni patologiche nel plasma di magnesio, calcio e/o fosforo.
- Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante con ceftriaxone e CLINIMIX N12G20E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato). Vedere i paragrafi 4.5 e 6.2 sulla co-somministrazione nei pazienti anziani.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

AVVERTENZE

Con le formulazioni di CLINIMIX sono state segnalate reazioni di ipersensibilità all'infusione incluse ipotensione, ipertensione, cianosi periferica, tachicardia, dispnea, vomito, nausea, orticaria, eruzione cutanea, prurito, eritema, iperidrosi, piressia e brividi.

Anafilassi è stata segnalata con altri prodotti per nutrizione parenterale.

Prima di intraprendere una infusione endovenosa è necessario effettuare un monitoraggio clinico accurato. In caso di segnali o sintomi anormali, per es. ipersensibilità o reazione all'infusione, quest'ultima deve essere subito interrotta.

Le soluzioni contenenti glucosio devono essere usate con cautela, se proprio, in pazienti con allergia nota al granturco o suoi derivati.

Sono stati segnalati precipitati vascolari polmonari nei pazienti che ricevono nutrizione parenterale. In alcuni casi gli esiti sono stati fatali. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio. Sono stati segnalati precipitati in soluzione anche in assenza di sale fosfato. Sono stati segnalati precipitati anche lontano dal filtro in linea e una sospetta formazione di precipitato in vivo. Nei casi in cui si presentino segni di sofferenza polmonare, l'infusione deve essere interrotta e deve essere avviata una valutazione medica. In aggiunta all'ispezione della soluzione, anche il set e

il catetere di infusione devono essere periodicamente controllati per la presenza di precipitati.

In pazienti di età superiore ai 28 giorni (adulti inclusi) il ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente a soluzioni endovenose contenenti calcio incluso CLINIMIX N12G20E attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore ad Y).

Se si usa la stessa linea di infusione per la somministrazione sequenziale, la linea deve essere lavata accuratamente con un liquido compatibile tra le infusioni

Infezione e sepsi possono presentarsi come risultato dell'utilizzo di cateteri endovenosi per la somministrazione delle formulazioni parenterali, manutenzione dei cateteri inadeguata o soluzioni contaminate. L'immunosoppressione ed altri fattori quali l'iperglicemia, la malnutrizione e/o il loro stato di malattia latente, possono predisporre i pazienti a complicazioni da infezione.

Un accurato controllo sintomatico e di laboratorio per febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche riguardanti il dispositivo di accesso e il riscontro di iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni.

La comparsa di complicazioni settiche può essere ridotta aumentando l'attenzione ad adottare tecniche asettiche nel posizionamento e nella manutenzione del catetere e nella preparazione della formula nutritiva.

La rialimentazione di pazienti gravemente sottanutriti può provocare la sindrome da rialimentazione, che è caratterizzata dallo spostamento intracellulare di potassio, fosforo e magnesio quando il paziente entra in fase anabolica. Possono svilupparsi anche carenza di tiamina e ritenzione di liquidi. Un monitoraggio attento e un aumento lento dell'assunzione di nutrienti, oltre a evitare una sovralimentazione, possono prevenire queste complicazioni.

Le soluzioni ipertoniche se infuse in vena periferica possono causare irritazione venosa. La scelta di una somministrazione per vena periferica o centrale dipende dalla osmolarità finale della miscela da infondere. Il limite di osmolarità generalmente accettato per una somministrazione in vena periferica è di 800 mOsm/l ma può variare considerevolmente in funzione dell'età, delle condizioni generali del soggetto e delle caratteristiche delle vene periferiche.

Non collegare sacche in serie per evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuto nella sacca primaria.

PRECAUZIONI

Prima di iniziare l'infusione, devono essere corretti gravi disordini dell'equilibrio idro-elettrolitico, gravi stati di sovraccarico di fluidi e gravi disordini metabolici.

Possono verificarsi complicazioni metaboliche se l'assunzione di nutrienti non viene adattata alle esigenze del paziente o se il valore metabolico di un dato componente della dieta non viene valutato accuratamente. Effetti metabolici indesiderati possono derivare dalla somministrazione di nutrienti insufficienti o eccessivi o dalla composizione di una miscela inadatta alle esigenze di un paziente particolare.

Per un corretto monitoraggio in fase di somministrazione sono necessarie valutazioni cliniche ed esami di laboratorio frequenti. Questi devono includere lo ionogramma ed i test di funzionalità epatica e renale.

I fabbisogni di elettroliti in pazienti trattati con le soluzioni devono essere accuratamente determinati e monitorati, specialmente per quanto riguarda le soluzioni prive di elettroliti. CLINIMIX senza elettroliti non deve essere utilizzato in caso di ipokaliemia e iponatremia.

L'intolleranza al glucosio è una complicazione metabolica comune nei pazienti gravemente depleti. A seguito dell'infusione dei prodotti possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare. Il livello di glucosio nel sangue e nelle urine deve essere monitorato di routine e, per i pazienti diabetici, il dosaggio dell'insulina, se necessario, deve essere conseguentemente adattato.

Utilizzare con prudenza in pazienti con insufficienza renale, in particolare in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o aggravamento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione extrarenale delle scorie. In questi pazienti si deve tenere sotto stretto controllo lo stato dei fluidi e degli elettroliti. In caso di insufficienza renale grave devono essere preferite soluzioni aminoacidiche adeguatamente formulate.

Utilizzare CLINIMIX con prudenza in pazienti con insufficienza surrenale.

Evitare sovraccarichi circolatori in particolare in pazienti con edema polmonare insufficienza e/o scompenso cardiaco. Lo stato dei fluidi deve essere strettamente controllato.

In pazienti con malattia epatica preesistente o con insufficienza epatica, oltre ai test di funzionalità epatica di routine, devono essere controllati eventuali sintomi di iperammoniemia.

E' noto che disordini epatobiliari inclusi colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi che potenzialmente portano all'insufficienza epatica, come pure la colicistite, la colelitiasi, possono svilupparsi in alcuni pazienti in nutrizione parenterale. Si ritiene che l'eziologia di questi disordini sia dovuta a più fattori e che possa differire tra pazienti. Pazienti che mostrano parametri di laboratorio anormali o altri segni di disordini epatobiliari devono essere subito indirizzati ad un medico specializzato in disfunzioni epatiche che possa identificare i fattori

scatenanti e contribuenti, oltre ad individuare possibili interventi terapeutici e di profilassi.

Un aumento dell'ammoniaca nel sangue ed iperammoniemia possono verificarsi in pazienti che ricevono soluzioni amminoacidiche. In alcuni pazienti questo può significare la presenza di un disordine congenito del metabolismo amminoacidico (vedere il paragrafo 4.3) o insufficienza epatica.

L'ammoniaca nel sangue deve essere misurata frequentemente nei neonati e nei bambini per rilevare iperammoniemia, che potrebbe significare la presenza di una anomalia congenita del metabolismo amminoacidico.

A seconda dell'eziologia e dell'entità dell'iperammoniemia potrebbe essere richiesto un intervento immediato.

Un'infusione troppo rapida di amminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In caso di insorgenza di questi sintomi, interrompere immediatamente l'infusione.

In generale scegliere con cautela la dose per i pazienti anziani, in modo da tenere in considerazione la maggiore frequenza della diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o di altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

- Non sono stati effettuati studi sulla popolazione pediatrica.
- Vedere sopra circa il monitoraggio della iperammoniemia nei pazienti pediatrici.

L'esposizione alla luce delle soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può causare la generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, Clinimix deve essere protetto dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi sulle interazioni.

Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante di ceftriaxone e CLINIMIX N12G20E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato) (vedere il paragrafo 4.3).

In pazienti con età superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti) ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente per via endovenosa con soluzioni contenenti calcio, incluso CLINIMIX N12G20E tramite la stessa linea di infusione.

Se viene utilizzata la stessa linea di infusione per somministrazioni susseguenti, la linea deve essere lavata internamente con un fluido compatibile tra le infusioni (vedere paragrafo 4.4).

A causa del suo contenuto di potassio, CLINIMIX N12G20E deve essere somministrato con cautela in pazienti trattati con agenti o prodotti che possono causare iperkaliemia o aumentare il rischio di iperkaliemia, come i diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene), con gli ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, o gli immunosoppressori tacrolimo e ciclosporine.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

La sicurezza d'impiego di CLINIMIX nella fertilità, in gravidanza e in allattamento non è stata accertata per la mancanza di studi clinici. Il medico prescrittore deve valutare il rapporto rischio/beneficio per somministrare CLINIMIX durante la gravidanza o l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Potenziati effetti indesiderati si possono verificare come risultato di un utilizzo non appropriato: per esempio sovradosaggio o eccessiva velocità di infusione (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

Reazioni Avverse post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con le formulazioni di CLINIMIX nella fase di post-marketing, elencate con Classificazione Organo-Sistemica (SOC) MedDRA e con Termini Preferiti.

Classificazione (SOC)	Organo-Sistemica	Termine MedDRA preferito	Frequenza ^a
Disordini del sistema immunitario		Ipersensibilità *	Non nota

^a: La frequenza viene definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Include le seguenti manifestazioni: Ipotensione, Iperensione, Cianosi periferica, Tachicardia, Dispnea, Vomito, Nausea, Orticaria, eruzione cutanea, Prurito, Eritema, Iperidrosi, Piressia, Brividi

Reazioni di classe

Altre Reazioni avverse riportate con la nutrizione parenterale includono:

- Anafilassi.
- Precipitati vascolari polmonari.
- Iperglicemia, Iperammoniemia, Azotemia.
- Insufficienza epatica, Cirrosi epatica, Fibrosi epatica, Colestasi, Steatosi epatica, Aumento della bilirubina nel sangue, Aumento degli enzimi epatici.
- Colecistiti, Colelitiasi.
- Tromboflebiti nel sito di iniezione, irritazione venosa (flebiti nel sito di iniezione, dolore, eritema, calore, rigonfiamento, indurimento).

L'intolleranza al glucosio è una comune complicazione metabolica in pazienti seriamente depleti. Con l'infusione del prodotto possono verificarsi iperglicemia glicosuria e sindrome iperosmolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione inappropriata (sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore rispetto a quella raccomandata), si possono manifestare ipervolemia, disturbi elettrolitici o acidosi che possono portare a conseguenze gravi o fatali. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione. Se appropriato dal punto di vista medico, possono essere indicati ulteriori interventi.

Con una eccessiva infusione di glucosio possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare.

Una infusione troppo rapida di aminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione (vedere il paragrafo 4.4).

In casi gravi possono essere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono includere misure correttive appropriate con particolare attenzione al sistema respiratorio e cardiovascolare.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/miscele.
Codice ATC: B05BA10

CLINIMIX, soluzione per infusione, in quanto liquido per nutrizione endovenosa parenterale, fornisce il supporto nutrizionale necessario al mantenimento del complesso equilibrio azoto-energia che può essere alterato da deplezioni nutrizionali e traumi.

Le soluzioni di CLINIMIX forniscono una fonte di azoto in forma biologicamente disponibile (L-aminoacidi), i carboidrati (come glucosio) e gli elettroliti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli aminoacidi, gli elettroliti ed il glucosio di CLINIMIX vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti allo stesso modo delle singole soluzioni endovenose di aminoacidi, elettroliti e glucosio infuse separatamente.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati eseguiti studi preclinici con CLINIMIX.

Gli studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di aminoacidi e glucosio contenute in CLINIMIX alle diverse composizioni qualitative e concentrazioni non hanno rivelato, tuttavia, tossicità specifica.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Soluzione di aminoacidi: Acido acetico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Soluzione di glucosio: Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 **Incompatibilità**

Eventuali integrazioni possono essere incompatibili, fare riferimento al produttore per maggiori dettagli. Se le integrazioni si rendono necessarie, la compatibilità e la stabilità delle miscele finali devono essere controllate.

Non somministrare la soluzione prima, dopo o contemporaneamente ad una emotrasfusione utilizzando la stessa linea, al fine di evitare possibili fenomeni di pseudoagglutinazione.

CLINIMIX N12G20E contiene ioni calcio che aumentano il rischio della formazione di precipitati coagulati nel sangue o componenti del sangue trattati con citrato come anticoagulante/conservante.

Come per altre miscele per nutrizione parenterale, devono essere considerati i rapporti tra calcio e fosfato. Una aggiunta eccessiva di calcio e fosfato, specialmente sotto forma di sali minerali, può portare alla formazione di precipitati di fosfato di calcio.

Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante di ceftriaxone e CLINIMIX N12G20E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato).

In pazienti con età superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti) ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente per via endovenosa con soluzioni contenenti calcio, incluso CLINIMIX N12G20E tramite la stessa linea di infusione. (vedere paragrafo 4.4).

Se viene utilizzata la stessa linea di infusione per somministrazioni susseguenti, la linea deve essere lavata internamente con un fluido compatibile tra le infusioni.

6.3 **Periodo di validità**

- Per la sacca a doppio comparto protetta dall'involucro esterno, il periodo di validità è di 2 anni.
- E' stata dimostrata una stabilità chimica e fisica una volta rotta la membrana di separazione, di 7 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C.
- Una volta effettuate le miscele, da un punto di vista microbiologico, la miscela deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero eccedere le 24 ore tra 2 e 8 °C, a meno che le miscele non siano state effettuate in area controllata ed in condizioni asettiche. Se in circostanze eccezionali sono richiesti tempi di conservazione più lunghi, si può contattare il produttore dato che sono disponibili informazioni relative alla stabilità chimica e fisica per 7 giorni dalla miscelazione a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C per i prodotti elencati nel paragrafo 6.6.c.
- Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

Mantenere il contenitore nella scatola di cartone per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CLINIMIX N12G20E è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi con elettroliti ed una soluzione di glucosio con calcio.

Il contenitore è una sacca di plastica multistrato a doppio compartimento realizzata con i seguenti materiali (dall'esterno all'interno): PCCE / EVA e acido maleico / EVA / PE-PP copo e SEBS protetta da un involucro esterno impermeabile all'ossigeno.

L'involucro esterno consiste in un laminato plastico trasparente e contiene un sacchetto barriera per l'ossigeno. Il sacchetto deve essere gettato dopo la rimozione dell'involucro esterno. La plastica multistrato è compatibile con i lipidi.

I due compartimenti sono separati tra loro per mezzo di una membrana a rottura (vedere Figura 1). Al momento della somministrazione del prodotto, il contenuto di entrambi i compartimenti viene miscelato mediante rottura della membrana che si effettua con una operazione di pressione o di arrotolamento sui compartimenti della sacca.

Sono disponibili tre diversi formati:

1 litro	8 sacche 1 sacca
1,5 litri	Confezione: 6 sacche 1 sacca
2 litri	Confezione: 4 sacche 1 sacca

I volumi dei compartimenti sono i seguenti:

Compartimenti	Formato della sacca		
	1 l	1,5 l	2 l
Soluzione di aminoacidi	500 ml	750 ml	1000 ml
Soluzione di glucosio	500 ml	750 ml	1000 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza: Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrane di separazione ed il miscelamento del contenuto di entrambi i compartimenti.

L'attivazione di CLINIMIX può essere effettuata sia con l'involucro esterno che dopo la sua rimozione.

a. Apertura dell'involucro esterno

- Sfilare l'involucro di rivestimento utilizzando le incisioni laterali.
- Usare solo se la soluzione è limpida, incolore o leggermente gialla ed il confezionamento integro.

a. Miscelazione delle soluzioni

- Assicurarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente.
- Impugnare saldamente la sacca ai lati della parte superiore.
- Premere o arrotolare per attivare (vedere Fig. 2).
- Miscelare il contenuto 2 o 3 volte.
- Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida e incolore o leggermente gialla.

b. Aggiunte a CLINIMIX (vedere anche il paragrafo 6.2)

Per fare un'aggiunta:

- Devono essere rispettate condizioni asettiche.
- Assicurarsi della stabilità e compatibilità degli additivi.
- Attivare i compartimenti della sacca prima di fare le aggiunte.
- Preparare il sito di iniezione della sacca.
- Perforare il punto di iniezione e iniettare le aggiunte utilizzando un ago per iniezione od un dispositivo per ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e gli additivi attentamente.
- Ispezionare la soluzione finale per colore e presenza di particelle.
- Controllare la sacca per eventuali perdite.

- Assicurarsi che sia seguita una corretta conservazione degli additivi.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, in caso di integrazione occorre valutare la compatibilità. Qualsiasi integrazione deve essere effettuata accuratamente ed in condizioni strettamente asettiche.

Attenzione: L'aggiunta può essere effettuata solo dopo aver rotto la membrana di separazione (dopo che le soluzioni sono state miscelate) per tutti gli additivi.

CLINIMIX può essere addizionato con:

- Emulsioni lipidiche (per esempio ClinOleic) in un quantitativo da 50 a 250 ml per litro di CLINIMIX

	CLINIMIX N12G20E 1 l + 100 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N12G20E 1,5 l + 250 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N12G20E 2 l + 250 ml di lipidi al 20%
Azoto (g)	5,8	8,7	11,6
Aminoacidi (g)	35	53	70
Glucosio (g)	100	150	200
Lipidi (g)	20	50	50
Calorie totali (kcal)	740	1310	1580
Calorie da glucosio (kcal)	400	600	800
Calorie da lipidi (kcal)	200	500	500
Rapporto glucosio/lipidi	67/33	55/45	62/38
Sodio (mmol)	35	53	70
Potassio (mmol)	30	45	60
Magnesio (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcio (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetato (mmol)	60	90	120
Cloruri (mmol)	30	60	80
Fosfati come HPO ₄ ²⁻ (mmol)	15	23	30
pH	6	6	6
Osmolarità (mOsm/l)	990	950	975

- Elettroliti: per litro di CLINIMIX

	Sodio	Potassio	Magnesio	Calcio
Fino ad una concentrazione finale di	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

- Oligoelementi: per litro di CLINIMIX

	Rame	10 µmol	Zinco	77 µmol
--	------	---------	-------	---------

Fino ad una concentrazione finale di	Cromo	0,14 µmol	Manganese	2,5 µmol
	Fluoro	38 µmol	Cobalto	0,0125 µmol
	Selenio	0,44 µmol	Molibdeno	0,13 µmol
	Iodio	0,5 µmol	Ferro	10 µmol

- Vitamine: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Vitamina A	1750 UI	Biotina	35µg
	Vitamina B6	2,27 mg	Vitamina B1	1,76 mg
	Vitamina D	110 UI	Acido folico	207µg
	Vitamina B12	3,0 µg	Vitamina B2	2,07 mg
	Vitamina E	5,1 mg	Vitamina C	63 mg
	Vitamina PP	23 mg	Vitamina B5	8,63 mg
	Vitamina K	75µg		

I dati di stabilità in seguito a miscelazione di CLINIMIX con altre emulsioni lipidiche disponibili in commercio ed altri additivi o nutrienti sono disponibili su richiesta.

Se si osserva una leggera opalescenza, miscelare delicatamente in modo da ottenere una emulsione omogenea prima dell'infusione.

Le eventuali aggiunte devono essere effettuate in condizioni asettiche. Le aggiunte devono essere fatte con una siringa o mediante un set di trasferimento.

- Aggiunta con una siringa o set di trasferimento con ago
 - Preparare il punto d'iniezione (il punto di accesso singolo, vedere Fig. 1).
 - Perforare la membrana e iniettare.
 - Miscelare la soluzione e gli additivi.
- Aggiunta mediante set di trasferimento munito di punta
 - Fare riferimento alle "Istruzioni per l'uso" del set di trasferimento per lipidi utilizzato.
 - Connettere la punta al sito di accesso ai lipidi (punto d'accesso più lungo).

c. Preparazione per la somministrazione

- Appendere il contenitore.
- Rimuovere la protezione dal punto di somministrazione della sacca (vedere Fig. 1).
- Connettere saldamente il set di infusione al sito di somministrazione.
- Per uso singolo. Non conservare contenitori parzialmente usati e gettare tutta l'attrezzatura dopo l'uso. Non ricollegare sacche parzialmente usate. Non collegare in serie in modo da evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuta nella sacca primaria.

d. Somministrazione

Per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo aver rotto la membrana di separazione tra i due compartimenti e dopo aver miscelato il contenuto dei due compartimenti.

Non riconnettere sacche parzialmente utilizzate.

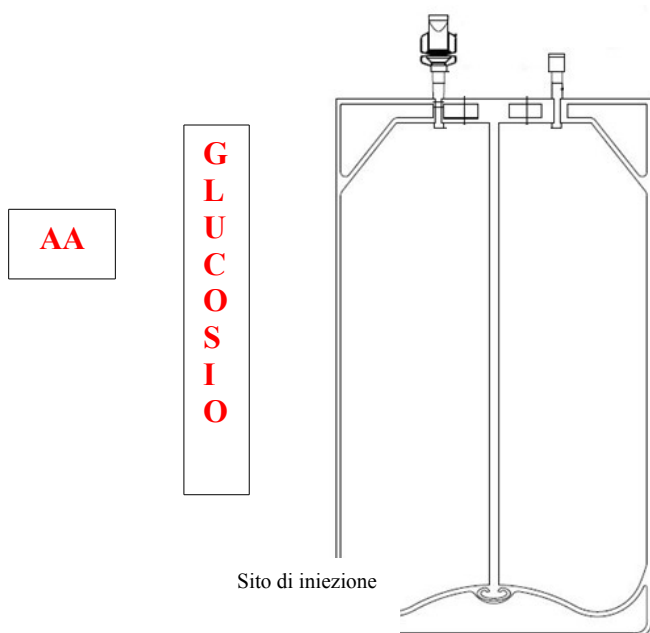
Evitare la connessione in serie delle sacche per evitare fenomeni embolici eventualmente provocati dall'aria residua contenuta nella sacca primaria.

Dove possibile è consigliato l'utilizzo di un filtro finale durante la somministrazione di tutte le soluzioni per nutrizione parenterale.

Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale di scarto devono essere eliminati in accordo alla legislazione locale.







Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione. L'esposizione di Clinimix alla luce ambientale, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall'esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.3).

Figura 1 Disegno della sacca



Sito di somministrazione

Figura 2 Premere o Arrotolare la sacca di Clinimix

<p>1.</p> 	<p>2.</p> 	<p>3.</p> 
<p>Strappare dall'alto per aprire l'involucro esterno.</p>	<p>Strappare la parte anteriore dell'involucro esterno per mostrare la sacca di Clinimix. Gettare l'involucro esterno e l'assorbitore di ossigeno.</p>	<p>Collocare la sacca di piatto, su una superficie orizzontale e pulita e con la maniglia rivolta verso di sé.</p>
<p>4.</p> 	<p>5.</p> 	<p>6.</p> 
<p>Sollevare l'area dell'occhiello di sospensione per rimuovere la soluzione dalla parte superiore della sacca. Arrotolare</p>	<p>Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.</p>	<p>Appendere la sacca. Staccare, con un movimento rotatorio, la protezione dal punto di somministrazione. Collegare saldamente il</p>

saldamente la parte superiore della sacca, finché la membrana di separazione non sia completamente aperta (circa per metà).	connettore dello spike.
---	-------------------------

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.
Via del Serafico 89
00142 Roma

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLINIMIX N12G20E soluzione per infusione - 8 sacche da 500 ml + 500 ml
A.I.C. n. 032167367
CLINIMIX N12G20E soluzione per infusione - 6 sacche da 750 ml + 750 ml
A.I.C. n. 032167443
CLINIMIX N12G20E soluzione per infusione - 4 sacche da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167280
CLINIMIX N12G20E soluzione per infusione - 1 sacca da 500 ml + 500 ml
A.I.C. n. 032167557
CLINIMIX N12G20E soluzione per infusione - 1 sacca da 750 ml + 750 ml
A.I.C. n. 032167569
CLINIMIX N12G20E soluzione per infusione - 1 sacca da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167571

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Data di prima Autorizzazione Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: Giugno 2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2021

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CLINIMIX N14G30, soluzione per infusione

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

CLINIMIX N14G30 è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi senza elettroliti ed una soluzione di glucosio senza calcio.

La soluzione iniettabile di aminoacidi contiene 15 L-aminoacidi (di cui 8 essenziali) necessari per le sintesi proteiche.

Il profilo degli aminoacidi è il seguente:

- Aminoacidi essenziali/Aminoacidi totali = 41,3%
- Aminoacidi essenziali/Azoto totale = 2,83%
- Aminoacidi ramificati/Aminoacidi totali = 19%

La composizione quantitativa di CLINIMIX N14G30 è la seguente:

	Soluzione di aminoacidi all'8,5% senza elettroliti	Soluzione di glucosio al 30% senza calcio
Principi attivi		
L-Leucina	6,21 g/l	
L-Fenilalanina	4,76 g/l	
L-Metionina	3,40 g/l	
L-Lisina	4,93 g/l	
(L-Lisina come cloridrato)	(6,16) g/l	
L-Isoleucina	5,10 g/l	
L-Valina	4,93 g/l	
L-Istidina	4,08 g/l	
L-Treonina	3,57 g/l	
L-Triptofano	1,53 g/l	
L-Alanina	17,60 g/l	
L-Arginina	9,78 g/l	
Glicina	8,76 g/l	
L-Prolina	5,78 g/l	
L-Serina	4,25 g/l	
L-Tirosina	0,34 g/l	
Glucosio		300 g/l
(Glucosio come monoidrato)		(330) g/l

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1

Dopo miscelazione del contenuto dei due compartimenti, la composizione della miscela binaria, per tutti i formati disponibili per la sacca, è la seguente:

	N14G30 1 l	N14G30 1,5 l	N14G30 2 l
Azoto (g)	7,0	10,5	14,0
Aminoacidi (g)	43	64	85

Glucosio (g)	150	225	300
Calorie totali (kcal)	770	1155	1540
Calorie da glucosio (kcal)	600	900	1200
Acetato (mmol)	34	51	68
Cloruri (mmol)	17	26	34
pH	6		
Osmolarità (mOsm/l)	1270		

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione: le soluzioni di aminoacidi e glucosio sono limpide e incolori o leggermente gialle.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Nutrizione parenterale quando l'alimentazione orale od enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

Nei pazienti sottoposti a trattamento di nutrizione parenterale prolungata è possibile aggiungere, quale fonte sia di calorie che di acidi grassi essenziali, una emulsione lipidica a CLINIMIX.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale / di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché di energia o proteine aggiuntive somministrate per via orale / enterale

Negli adulti, il fabbisogno varia da 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1 g di aminoacidi/kg/die) a 0,32 g di azoto/kg/die (circa 2 g di aminoacidi/kg/die).

Nei bambini, il fabbisogno varia da a 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1,0 g di aminoacidi/kg/die) a 0,40 g di azoto/kg/die (circa 2,5 g di aminoacidi/kg/die).

Negli adulti e nei pazienti dai 12 ai 18 anni di età il fabbisogno calorico varia da 25 kcal/kg/die a 40 kcal/kg/die, a seconda dello stato nutrizionale del paziente e del grado di catabolismo. I pazienti di età inferiore a 12 anni possono avere requisiti più elevati.

La dose massima giornaliera di ogni componente di CLINIMIX N14G30 (per esempio aminoacidi e glucosio) deve essere scelta in funzione dei fabbisogni nutrizionali individuali totali e della tolleranza del paziente.

La velocità massima di infusione è di 1,7 ml/kg/ora o da 100 ml/ora a 120 ml/ora (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg). La dose massima giornaliera è di 40 ml/kg, per es. da 2400 ml a 2800 ml (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg).

Popolazione pediatrica

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale/di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché all'energia o alle proteine aggiuntive somministrate per via orale/enterale. Inoltre, il fabbisogno giornaliero di liquidi, azoto ed energia diminuisce continuamente con l'età.

Possono esistere situazioni cliniche in cui i pazienti richiedono quantità di nutrienti che variano dalla composizione di Clinimix. In questa situazione, qualsiasi aggiustamento del volume (dose) deve tenere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri componenti nutritivi di Clinimix. La velocità e il volume di infusione devono essere determinati dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa.

Questo prodotto non contiene gli aminoacidi cisteina e taurina, considerati condizionatamente essenziali per neonati e lattanti.

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

Per i bambini di età pari o superiore a 2 anni la cisteina e la taurina devono essere somministrate, se ritenuto necessario, dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa

Età	Pazienti da 2 a 3 anni		Pazienti da 3 a 11 anni		Pazienti da 12 a 18 anni	
	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato
Velocità di infusione (mL/kg/ora)		2,4		1,9		1,6
Fluidi (mL/kg/)	80-120	57,3	60-100	57,3	50-80	38,7

die)						
Ammi oacidi (g/kg/d) (Azoto (g/kg/d))	1,0- 2,5 (0,16- 0,4)	2,5(0 ,4)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	2,0(0,3 2)	1,0-2,0 (0,16- 0,32)	1,7(0, 27)
Glucosi o (g/kg/d)	2,2- 8,6	8,6	1,4-8,6	7,0	0,7-5,8	5,8
Fattore limitant e la velocità		Glucosio		Ammi oacidi		Glucosio

¹Valori massimi raccomandati dalle Linee Guida 2018 ESPGHAN/ESPEN

Modo di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda l'utilizzo immediato del contenuto dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrana di separazione ed il miscelamento dei contenuti di entrambi i compartimenti.

Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida ed incolore o leggermente gialla. Per le istruzioni sulla preparazione e la manipolazione della soluzione vedere il paragrafo 6.6.

In caso di somministrazione periferica tenere in considerazione l'osmolarità della specifica soluzione per infusione. Le soluzioni o le miscele aventi una osmolarità superiore a 800 mOsm/l devono essere infuse in vena centrale (vedere anche il paragrafo 4.4).

Come indicato su base individuale, le vitamine e gli oligoelementi ed altri componenti (inclusi i lipidi) possono essere aggiunti al regime per prevenire carenze e complicazioni dello sviluppo (vedere il paragrafo 6.2).

La velocità di infusione deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora.

La velocità di somministrazione deve essere scelta in accordo al dosaggio, alle caratteristiche della soluzione infusa, al volume totale assunto nelle 24 ore ed alla durata della infusione. Il tempo di infusione deve essere superiore alle 8 ore.

Per ridurre il rischio di ipoglicemia dopo l'interruzione, considerare una graduale diminuzione della velocità di flusso nell'ultima ora di somministrazione.

Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota ad uno dei principi attivi o degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 od ai componenti del contenitore.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.
- Iperglicemia grave.
- Acidosi metabolica, iperlattatemia.

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

AVVERTENZE

Con le formulazioni di CLINIMIX sono state segnalate reazioni di ipersensibilità all'infusione incluse ipotensione, ipertensione, cianosi periferica, tachicardia, dispnea, vomito, nausea, orticaria, eruzione cutanea, prurito, eritema, iperidrosi, piressia e brividi .

Anafilassi è stata segnalata con altri prodotti per nutrizione parenterale.

Prima di intraprendere una infusione endovenosa è necessario effettuare un monitoraggio clinico accurato. In caso di segnali o sintomi anormali, per es. ipersensibilità o reazione all'infusione, quest'ultima deve essere subito interrotta.

Le soluzioni contenenti glucosio devono essere usate con cautela, seproprio, in pazienti con allergia nota al granturco o suoi derivati.

Sono stati segnalati precipitati vascolari polmonari nei pazienti che ricevono nutrizione parenterale. In alcuni casi gli esiti sono stati fatali. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio. Sono stati segnalati precipitati in soluzione anche in assenza di sale fosfato. Sono stati segnalati precipitati anche lontano dal filtro in linea e una sospetta formazione di precipitato in vivo. Nei casi in cui si presentino segni di sofferenza polmonare, l'infusione deve essere interrotta e deve essere avviata una valutazione medica. In aggiunta all'ispezione della soluzione, anche il set e il catetere di infusione devono essere periodicamente controllati per la presenza di precipitati.

Infezione e sepsi possono presentarsi come risultato dell'utilizzo di cateteri endovenosi per la somministrazione delle formulazioni parenterali, manutenzione dei cateteri inadeguata o soluzioni contaminate. L'immunosoppressione ed altri fattori quali l'iperglicemia, la malnutrizione e/o il loro stato di malattia latente, possono predisporre i pazienti a complicazioni da infezione.

Un accurato controllo sintomatico e di laboratorio per febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche riguardanti il dispositivo di accesso e il riscontro di iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni.

La comparsa di complicazioni settiche può essere ridotta aumentando l'attenzione ad adottare tecniche asettiche nel posizionamento e nella manutenzione del catetere e nella preparazione della formula nutritiva.

La rialimentazione di pazienti gravemente sottanutriti può provocare la sindrome da rialimentazione, che è caratterizzata dallo spostamento intracellulare di potassio, fosforo e magnesio quando il paziente entra in fase anabolica. Possono svilupparsi anche carenza di tiamina e ritenzione di liquidi. Un monitoraggio attento e un aumento lento dell'assunzione di nutrienti, oltre a evitare una sovralimentazione, possono prevenire queste complicazioni.

Le soluzioni ipertoniche se infuse in vena periferica possono causare irritazione venosa. La scelta di una somministrazione per vena periferica o centrale dipende dalla osmolarità finale della miscela da infondere. Il limite di osmolarità generalmente accettato per una somministrazione in vena periferica è di 800 mOsm/l ma può variare considerevolmente in funzione dell'età, delle condizioni generali del soggetto e delle caratteristiche delle vene periferiche.

Non collegare sacche in serie per evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuto nella sacca primaria.

PRECAUZIONI

Prima di iniziare l'infusione, devono essere corretti gravi disordini dell'equilibrio idro-elettrolitico, gravi stati di sovraccarico di fluidi e gravi disordini metabolici.

Possono verificarsi complicazioni metaboliche se l'assunzione di nutrienti non viene adattata alle esigenze del paziente o se il valore metabolico di un dato componente della dieta non viene valutato accuratamente. Effetti metabolici indesiderati possono derivare dalla somministrazione di nutrienti insufficienti o eccessivi o dalla composizione di una miscela inadatta alle esigenze di un paziente particolare.

Per un corretto monitoraggio in fase di somministrazione sono necessarie valutazioni cliniche ed esami di laboratorio frequenti. Questi devono includere lo ionogramma ed i test di funzionalità epatica e renale.

I fabbisogni di elettroliti in pazienti trattati con le soluzioni devono essere accuratamente determinati e monitorati, specialmente per quanto riguarda le soluzioni prive di elettroliti. CLINIMIX senza elettroliti non deve essere utilizzato in caso di ipokalemia e iponatremia.

L'intolleranza al glucosio è una complicazione metabolica comune nei pazienti gravemente depleti. A seguito dell'infusione dei prodotti possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare. Il livello di glucosio nel sangue e nelle urine deve essere monitorato di routine e, per i pazienti diabetici, il dosaggio dell'insulina, se necessario, deve essere conseguentemente adattato.

Utilizzare con prudenza in pazienti con insufficienza renale, in particolare in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o aggravamento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione

extrarenale delle scorie. In questi pazienti si deve tenere sotto stretto controllo lo stato dei fluidi e degli elettroliti. In caso di insufficienza renale grave devono essere preferite soluzioni aminoacidiche adeguatamente formulate.

Utilizzare CLINIMIX con prudenza in pazienti con insufficienza surrenale.

Evitare sovraccarichi circolatori in particolare in pazienti con edema polmonare insufficienza e/o scompenso cardiaco. Lo stato dei fluidi deve essere strettamente controllato.

In pazienti con malattia epatica preesistente o con insufficienza epatica, oltre ai test di funzionalità epatica di routine, devono essere controllati eventuali sintomi di iperammoniemia.

E' noto che disordini epatobiliari inclusi colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi che potenzialmente portano all'insufficienza epatica, come pure la colicistite, la colelitiasi, possono svilupparsi in alcuni pazienti in nutrizione parenterale. Si ritiene che l'eziologia di questi disordini sia dovuta a più fattori e che possa differire tra pazienti.

Pazienti che mostrano parametri di laboratorio anormali o altri segni di disordini epatobiliari devono essere subito indirizzati ad un medico specializzato in disfunzioni epatiche che possa identificare i fattori scatenanti e contribuenti, oltre ad individuare possibili interventi terapeutici e di profilassi.

Un aumento dell'ammoniaca nel sangue ed iperammoniemia possono verificarsi in pazienti che ricevono soluzioni aminoacidiche. In alcuni pazienti questo può significare la presenza di un disordine congenito del metabolismo aminoacidico (vedere il paragrafo 4.3) o insufficienza epatica.

L'ammoniaca nel sangue deve essere misurata frequentemente nei neonati e nei bambini per rilevare iperammoniemia, che potrebbe significare la presenza di una anomalia congenita del metabolismo aminoacidico.

A seconda dell'eziologia e dell'entità dell'iperammoniemia potrebbe essere richiesto un intervento immediato.

Un'infusione troppo rapida di aminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In caso di insorgenza di questi sintomi, interrompere immediatamente l'infusione.

In generale scegliere con cautela la dose per i pazienti anziani, in modo da tenere in considerazione la maggiore frequenza della diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o di altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

- Non sono stati effettuati studi sulla popolazione pediatrica.
- Vedere sopra circa il monitoraggio della iperammoniemia nei pazienti pediatrici.

L'esposizione alla luce delle soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può causare la generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, Clinimix deve essere protetto dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi sulle interazioni.

4.6 **Fertilità, gravidanza ed allattamento**

La sicurezza d'impiego di CLINIMIX nella fertilità, in gravidanza e in allattamento non è stata accertata per la mancanza di studi clinici. Il medico prescrittore deve valutare il rapporto rischio/beneficio per somministrare CLINIMIX durante la gravidanza o l'allattamento.

4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 **Effetti indesiderati**

Potenziati effetti indesiderati si possono verificare come risultato di un utilizzo non appropriato, per esempio sovradosaggio o eccessiva velocità di infusione (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

Reazioni Avverse post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con le formulazioni di CLINIMIX nella fase di post-marketing, elencate con Classificazione Organo-Sistemica (SOC) MedDRA e con Termini Preferiti.

Classificazione (SOC)	Organo-Sistemica	Termine MedDRA preferito	Frequenza^a
Disordini del sistema immunitario		Ipersensibilità *	Non nota

^a: La frequenza viene definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Include le seguenti manifestazioni: Ipotensione, Ipertensione, Cianosi periferica, Tachicardia, Dispnea, Vomito, Nausea, Orticaria, eruzione cutanea, Prurito, Eritema, Iperidrosi, Piressia, Brividi

Reazioni di classe

Altre Reazioni avverse riportate con la nutrizione parenterale includono:

- Anafilassi.
- Precipitati vascolari polmonari.
- Iperglicemia, Iperammoniemia, Azotemia.
- Insufficienza epatica, Cirrosi epatica, Fibrosi epatica, Colestasi, Steatosi epatica, Aumento della bilirubina nel sangue, Aumento degli enzimi epatici.
- Colecistiti, Colelitiasi.
- Tromboflebiti nel sito di iniezione, irritazione venosa (flebiti nel sito di iniezione, dolore, eritema, calore, rigonfiamento, indurimento).

L'intolleranza al glucosio è una comune complicazione metabolica in pazienti seriamente depleti. Con l'infusione del prodotto possono verificarsi iperglicemia glicosuria e sindrome iperosmolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 **Sovradosaggio**

In caso di somministrazione inappropriata (sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore rispetto a quella raccomandata), si possono manifestare ipervolemia, disturbi elettrolitici o acidosi che possono portare a conseguenze gravi o fatali. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione. Se appropriato dal punto di vista medico, possono essere indicati ulteriori interventi.

Con una eccessiva infusione di glucosio possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare.

Una infusione troppo rapida di aminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione (vedere il paragrafo 4.4).

In casi gravi possono essere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono includere misure correttive appropriate con particolare attenzione al sistema respiratorio e cardiovascolare.

5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/miscele.
Codice ATC: B05BA10

CLINIMIX, soluzione per infusione, in quanto liquido per nutrizione endovenosa parenterale, fornisce il supporto nutrizionale necessario al mantenimento del complesso equilibrio azoto-energia che può essere alterato da deplezioni nutrizionali e traumi.

Le soluzioni di CLINIMIX forniscono una fonte di azoto in forma biologicamente disponibile (L-aminoacidi), i carboidrati (come glucosio) e gli elettroliti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli aminoacidi, gli elettroliti ed il glucosio di CLINIMIX vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti allo stesso modo delle singole soluzioni endovenose di aminoacidi, elettroliti e glucosio infuse separatamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi preclinici con CLINIMIX.

Gli studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di aminoacidi e glucosio contenute in CLINIMIX alle diverse composizioni qualitative e concentrazioni non hanno rivelato, tuttavia, tossicità specifica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione di aminoacidi: Acido acetico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Soluzione di glucosio: Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Eventuali integrazioni possono essere incompatibili, fare riferimento al produttore per maggiori dettagli. Se le integrazioni si rendono necessarie, la compatibilità e la stabilità delle miscele finali devono essere controllate.

Non somministrare la soluzione prima, dopo o contemporaneamente ad una emotrasfusione utilizzando la stessa linea, al fine di evitare possibili fenomeni di pseudoagglutinazione.

6.3 Periodo di validità

- Per la sacca a doppio comparto protetta dall'involucro esterno, il periodo di validità è di 2 anni.

- E' stata dimostrata una stabilità chimica e fisica una volta rotta la membrana di separazione, di 7 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C.
- Una volta effettuate le miscele, da un punto di vista microbiologico, la miscela deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero eccedere le 24 ore tra 2 e 8 °C, a meno che le miscele non siano state effettuate in area controllata ed in condizioni asettiche. Se in circostanze eccezionali sono richiesti tempi di conservazione più lunghi, si può contattare il produttore dato che sono disponibili informazioni relative alla stabilità chimica e fisica per 7 giorni dalla miscelazione a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C per i prodotti elencati nel paragrafo 6.6.c.
- Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

Mantenere il contenitore nella scatola di cartone per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CLINIMIX N14G30 è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi senza elettroliti ed una soluzione di glucosio senza calcio.

Il contenitore è una sacca di plastica multistrato a doppio compartimento realizzata con i seguenti materiali (dall'esterno all'interno): PCCE / EVA e acido maleico / EVA / PE-PP copo e SEBS protetta da un involucro esterno impermeabile all'ossigeno.

L'involucro esterno consiste in un laminato plastico trasparente con un sacchetto barriera per l'ossigeno. Il sacchetto deve essere gettato dopo la rimozione dell'involucro esterno. La plastica multistrato è compatibile con i lipidi.

I due compartimenti sono separati tra loro per mezzo di una membrana a rottura (vedere Figura 1) . Al momento della somministrazione del prodotto, il contenuto di entrambi i compartimenti viene miscelato mediante rottura della membrana che si effettua con una operazione di pressione o di arrotolamento sui compartimenti della sacca.

Sono disponibili tre diversi formati:

1 litro	Confezione: 8 sacche 1 sacca
1,5 litri	Confezione: 6 sacche 1 sacca
2 litri	Confezione: 4 sacche 1 sacca

I volumi dei compartimenti sono i seguenti:

Compartimenti	Formato della sacca		
	1 l	1,5 l	2 l
Soluzione di aminoacidi	500 ml	750 ml	1000 ml
Soluzione di glucosio	500 ml	750 ml	1000 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza: Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrane di separazione ed il miscelamento del contenuto di entrambi i compartimenti.

L'attivazione di CLINIMIX può essere effettuata sia con l'involucro esterno che dopo la sua rimozione.

a. Apertura dell'involucro esterno

- Sfilare l'involucro di rivestimento utilizzando le incisioni laterali.
- Usare solo se la soluzione è limpida, incolore o leggermente gialla ed il confezionamento integro.

a. Miscelazione delle soluzioni

- Assicurarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente.
- Impugnare saldamente la sacca ai lati della parte superiore.
- Premere o arrotolare per attivare (vedere Fig. 2).
- Miscelare il contenuto 2 o 3 volte.
- Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida e incolore o leggermente gialla.

b. Aggiunte a CLINIMIX (vedere anche il paragrafo 6.2)

Per fare un'aggiunta:

- Devono essere rispettate condizioni asettiche.
- Assicurarsi della stabilità e compatibilità degli additivi.
- Attivare i compartimenti della sacca prima di fare le aggiunte.
- Preparare il sito di iniezione della sacca.
- Perforare il punto di iniezione e iniettare le aggiunte utilizzando un ago per iniezione od un dispositivo per ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e gli additivi attentamente.

- Ispezionare la soluzione finale per colore e presenza di particelle.
- Controllare la sacca per eventuali perdite.
- Assicurarci che sia seguita una corretta conservazione degli additivi.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, in caso di integrazione occorre valutare la compatibilità. Qualsiasi integrazione deve essere effettuata accuratamente ed in condizioni strettamente asettiche.

Attenzione: L'aggiunta può essere effettuata solo dopo aver rotto la membrana di separazione (dopo che le soluzioni sono state miscelate) per tutti gli additivi.

CLINIMIX può essere addizionato con:

- Emulsioni lipidiche (per esempio ClinOleic) in un quantitativo da 50 a 250 ml per litro di CLINIMIX

	CLINIMIX N14G30 1 l + 250 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N14G30 1,5 l + 250 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N14G30 2 l + 500 ml di lipidi al 20%
Azoto (g)	7,0	10,5	14,0
Aminoacidi (g)	43	64	85
Glucosio (g)	150	225	300
Lipidi (g)	50	50	100
Calorie totali (kcal)	1270	1655	2540
Calorie da glucosio (kcal)	600	900	1200
Calorie da lipidi (kcal)	500	500	1000
Rapporto glucosio/lipidi	55/45	64/36	55/45
Acetato (mmol)	34	51	68
Cloruri (mmol)	17	26	34
pH	6	6	6
Osmolarità (mOsm/l)	1075	1130	1075

- Elettroliti: per litro di CLINIMIX

	Sodio	Potassio	Magnesio	Calcio
Fino ad una concentrazione finale di	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

- Oligoelementi: per litro di CLINIMIX

Fino ad una	Rame	10 µmol	Zinco	77 µmol
	Cromo	0,14 µmol	Manganese	2,5 µmol

concentrazione finale di	Fluoro	38 μmol	Cobalto	0,0125 μmol
	Selenio	0,44 μmol	Molibdeno	0,13 μmol
	Iodio	0,5 μmol	Ferro	10 μmol

- Vitamine: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Vitamina A	1750 UI	Biotina	35 μg
	Vitamina B6	2,27 mg	Vitamina B1	1,76 mg
	Vitamina D	110 UI	Acido folico	207 μg
	Vitamina B12	3,0 μg	Vitamina B2	2,07 mg
	Vitamina E	5,1 mg	Vitamina C	63 mg
	Vitamina PP	23 mg	Vitamina B5	8,63 mg
	Vitamina K	75 μg		

I dati di stabilità in seguito a miscelazione di CLINIMIX con altre emulsioni lipidiche disponibili in commercio ed altri additivi o nutrienti sono disponibili su richiesta.

Se si osserva una leggera opalescenza, miscelare delicatamente in modo da ottenere una emulsione omogenea prima dell'infusione.

Le eventuali aggiunte devono essere effettuate in condizioni asettiche.

Le aggiunte devono essere fatte con una siringa o mediante un set di trasferimento.

• Aggiunta con una siringa o set di trasferimento con ago

- Preparare il punto d'iniezione (il punto di accesso singolo, vedere Fig. 1).
- Perforare la membrana e iniettare.
- Miscelare la soluzione e gli additivi.

• Aggiunta mediante set di trasferimento munito di punta

- Fare riferimento alle "Istruzioni per l'uso" del set di trasferimento per lipidi utilizzato.
- Connettere la punta al sito di accesso ai lipidi (punto d'accesso più lungo).

c. Preparazione per la somministrazione

- Appendere il contenitore.

- Rimuovere la protezione dal punto di somministrazione della sacca (vedere Fig. 1).
- Connettere saldamente il set di infusione al sito di somministrazione.
- Per uso singolo. Non conservare contenitori parzialmente usati e gettare tutta l'attrezzatura dopo l'uso. Non ricollegare sacche parzialmente usate. Non collegare in serie in modo da evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuta nella sacca primaria.

d. Somministrazione

Per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo aver rotto la membrana di separazione tra i due compartimenti e dopo aver miscelato il contenuto dei due compartimenti.

Non riconnettere sacche parzialmente utilizzate.

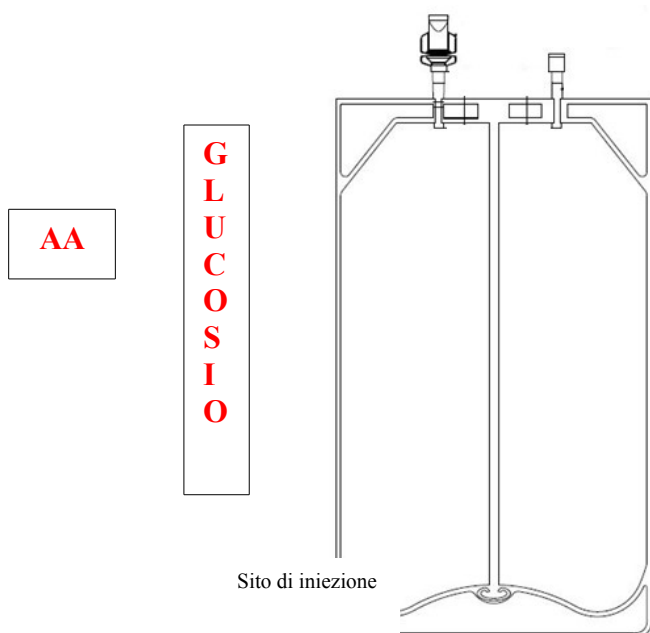
Evitare la connessione in serie delle sacche per evitare fenomeni embolici eventualmente provocati dall'aria residua contenuta nella sacca primaria.

Dove possibile è consigliato l'utilizzo di un filtro finale durante la somministrazione di tutte le soluzioni per nutrizione parenterale.

Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale di scarto devono essere eliminati in accordo alla legislazione locale.

Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione. L'esposizione di Clinimix alla luce ambientale, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall'esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.3).

Figura 1 Disegno della sacca



Sito di somministrazione

Figura 2 Premere o Arrotolare la sacca di Clinimix

<p>1.</p> 	<p>2.</p> 	<p>3.</p> 
<p>Strappare dall'alto per aprire l'involucro esterno.</p>	<p>Strappare la parte anteriore dell'involucro esterno per mostrare la sacca di Clinimix. Gettare l'involucro esterno e l'assorbitore di ossigeno.</p>	<p>Collocare la sacca di piatto, su una superficie orizzontale e pulita e con la maniglia rivolta verso di sé.</p>
<p>4.</p> 	<p>5.</p> 	<p>6.</p> 
<p>Sollevare l'area dell'occhiello di sospensione per rimuovere la soluzione</p>	<p>Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.</p>	<p>Appendere la sacca. Staccare, con un movimento rotatorio, la protezione dal punto di</p>

dalla parte superiore della sacca. Arrotolare saldamente la parte superiore della sacca, finché la membrana di separazione non sia completamente aperta (circa per metà).

somministrazione.
Collegare saldamente il connettore dello spike.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.

Via del Serafico 89 00142 Roma

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLINIMIX N14G30 soluzione per infusione - 8 sacche da 500 ml + 500 ml
A.I.C. n. 032167379

CLINIMIX N14G30 soluzione per infusione - 6 sacche da 750 ml + 750 ml
A.I.C. n. 032167456

CLINIMIX N14G30 soluzione per infusione - 4 sacche da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167292

CLINIMIX N14G30 soluzione per infusione - 1 sacca da 500 ml + 500 ml A.I.C. n. 032167672

CLINIMIX N14G30 soluzione per infusione - 1 sacca da 750 ml + 750 ml A.I.C. n. 032167684

CLINIMIX N14G30 soluzione per infusione - 1 sacca da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167696

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Data di prima Autorizzazione Aprile 1996

Data dell'ultimo rinnovo: Giugno 2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2021

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CLINIMIX N14G30E, soluzione per infusione

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

CLINIMIX N14G30E è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi con elettroliti ed una soluzione di glucosio con calcio.

La soluzione iniettabile di aminoacidi contiene 15 L-aminoacidi (di cui 8 essenziali) necessari per le sintesi proteiche.

Il profilo degli aminoacidi è il seguente:

- Aminoacidi essenziali/Aminoacidi totali = 41,3%
- Aminoacidi essenziali/Azoto totale = 2,83%
- Aminoacidi ramificati/Aminoacidi totali = 19%

La composizione quantitativa di CLINIMIX N14G30E è la seguente:

	Soluzione di aminoacidi all'8,5% con elettroliti	Soluzione di glucosio al 30% con calcio
Principi attivi		
L-Leucina	6,21 g/l	
L-Fenilalanina	4,76 g/l	
L-Metionina	3,40 g/l	
L-Lisina	4,93 g/l	
(L-Lisina come cloridrato)	(6,16) g/l	
L-Isoleucina	5,10 g/l	
L-Valina	4,93 g/l	
L-Istidina	4,08 g/l	
L-Treonina	3,57 g/l	
L-Triptofano	1,53 g/l	
L-Alanina	17,60 g/l	
L-Arginina	9,78 g/l	
Glicina	8,76 g/l	
L-Prolina	5,78 g/l	
L-Serina	4,25 g/l	
L-Tirosina	0,34 g/l	
Sodio acetato, 3H ₂ O	5,94 g/l	
Potassio fosfato bibasico	5,22 g/l	
Sodio cloruro	1,54 g/l	
Magnesio cloruro, 6H ₂ O	1,02 g/l	
Glucosio		300 g/l
(Glucosio come monoidrato)		(330) g/l
Calcio cloruro, 2H ₂ O		0,66 g/l

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1

Dopo miscelazione del contenuto dei due compartimenti, la composizione della miscela binaria, per tutti i formati disponibili per la sacca, è la seguente:

	N14G30E 1 l	N14G30E 1,5 l	N14G30E 2 l
Azoto (g)	7,0	10,5	14,0
Aminoacidi (g)	43	64	85
Glucosio (g)	150	225	300
Calorie totali (kcal)	770	1155	1540
Calorie da glucosio (kcal)	600	900	1200
Sodio (mmol)	35	53	70
Potassio (mmol)	30	45	60
Magnesio (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcio (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetato (mmol)	70	105	140
Cloruri (mmol)	40	60	80
Fosfati come HPO ₄ ²⁻ (mmol)	15	23	30
pH	6		
Osmolarità (mOsm/l)	1415		

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione: le soluzioni di aminoacidi e glucosio sono limpide e incolori o leggermente gialle.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Nutrizione parenterale quando l'alimentazione orale od enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

Nei pazienti sottoposti a trattamento di nutrizione parenterale prolungata è possibile aggiungere, quale fonte sia di calorie che di acidi grassi essenziali, una emulsione lipidica a CLINIMIX.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale / di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché di energia o proteine aggiuntive somministrate per via orale / enterale

Negli adulti, il fabbisogno varia da 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1 g di aminoacidi/kg/die) a 0,32 g di azoto/kg/die (circa 2 g di aminoacidi/kg/die).
Nei bambini, il fabbisogno varia da a 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1,0 g di aminoacidi/kg/die) a 0,40 g di azoto/kg/die (circa 2,5 g di aminoacidi/kg/die).

Negli adulti e nei pazienti dai 12 ai 18 anni di età il fabbisogno calorico varia da 25 kcal/kg/die a 40 kcal/kg/die, a seconda dello stato nutrizionale del paziente e del grado di catabolismo. I pazienti di età inferiore a 12 anni possono avere requisiti più elevati.

La dose massima giornaliera di ogni componente di CLINIMIX N14G30E (per esempio amminoacidi e glucosio) deve essere scelta in funzione dei fabbisogni nutrizionali individuali totali e della tolleranza del paziente.

La velocità massima di infusione è di 1,7 ml/kg/ora o da 100 ml/ora a 120 ml/ora (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg). La dose massima giornaliera è di 40 ml/kg, per es. da 2400 ml a 2800 ml (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg).

Popolazione pediatrica

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale/di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché all'energia o alle proteine aggiuntive somministrate per via orale/enterale. Inoltre, il fabbisogno giornaliero di liquidi, azoto ed energia diminuisce continuamente con l'età.

Possono esistere situazioni cliniche in cui i pazienti richiedono quantità di nutrienti che variano dalla composizione di Clinimix. In questa situazione, qualsiasi aggiustamento del volume (dose) deve tenere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri componenti nutritivi di Clinimix. La velocità e il volume di infusione devono essere determinati dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa.

Questo prodotto non contiene gli aminoacidi cisteina e taurina, considerati condizionatamente essenziali per neonati e lattanti.

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

Per i bambini di età pari o superiore a 2 anni la cisteina e la taurina devono essere somministrate, se ritenuto necessario, dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa

Età	Pazienti da 2 a 3 anni	Pazienti da 3 a 11 anni	Pazienti da 12 a 18 anni
------------	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------

	Dosaggio raccomandato¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato¹	Massimo Dosaggio raccomandato
Velocità di infusione (mL/kg/ora)		1,7		1,7		1,6
Fluidi (mL/kg/die)	80-120	40,0	60-100	40,0	50-80	38,7
Amminocidi (g/kg/d) (Azoto (g/kg/d))	1,0-2,5 (0,16-0,4)	1,7(0,27)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,7(0,27)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,7(0,27)
Glucosio (g/kg/d)	2,2-8,6	6,0	1,4-8,6	6,0	0,7-5,8	5,8
Fattore limitante e la velocità		Magnesio		Magnesio		Glucosio

¹Valori massimi raccomandati dalle Linee Guida 2018 ESPGHAN/ESPEN

Modo di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda l'utilizzo immediato del contenuto dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrana di separazione ed il miscelamento dei contenuti di entrambi i compartimenti.

Aspetto della soluzione dopo miscelazione: soluzione limpida ed incolore o leggermente gialla. Per le istruzioni sulla preparazione e la manipolazione della soluzione vedere il paragrafo 6.6.

In caso di somministrazione periferica tenere in considerazione l'osmolarità della specifica soluzione per infusione. Le soluzioni o le miscele aventi una osmolarità superiore a 800 mOsm/l devono essere infuse in vena centrale (vedere anche il paragrafo 4.4).

Come indicato su base individuale, le vitamine e gli oligoelementi ed altri componenti (inclusi i lipidi) possono essere aggiunti al regime per prevenire carenze e complicazioni dello sviluppo (vedere il paragrafo 6.2).

La velocità di infusione deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora.

La velocità di somministrazione deve essere scelta in accordo al dosaggio, alle caratteristiche della soluzione infusa, al volume totale assunto nelle 24 ore ed alla durata della infusione. Il tempo di infusione deve essere superiore alle 8 ore. Per ridurre il rischio di ipoglicemia dopo l'interruzione, considerare una graduale diminuzione della velocità di flusso nell'ultima ora di somministrazione.

Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota ad uno dei principi attivi o degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 od ai componenti del contenitore.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.
- Iperglicemia grave.
- Acidosi metabolica, iperlattatemia.
- CLINIMIX con elettroliti (CLINIMIX N14G30E) non deve essere somministrato a pazienti con iperpotassiemia e ipernatremia ed in pazienti con concentrazioni patologiche nel plasma di magnesio, calcio e/o fosforo.
- Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante con ceftriaxone e CLINIMIX N14G30E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato). Vedere i paragrafi 4.5 e 6.2 sulla co-somministrazione nei pazienti anziani.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

AVVERTENZE

Con le formulazioni di CLINIMIX sono state segnalate reazioni di ipersensibilità all'infusione incluse ipotensione, ipertensione, cianosi periferica, tachicardia, dispnea, vomito, nausea, orticaria, eruzione cutanea, prurito, eritema, iperidrosi, ipertensione e brividi.

Anafilassi è stata segnalata con altri prodotti per nutrizione parenterale.

Prima di intraprendere una infusione endovenosa è necessario effettuare un monitoraggio clinico accurato. In caso di segnali o sintomi anormali, per es. ipersensibilità o reazione all'infusione, quest'ultima deve essere subito interrotta.

Le soluzioni contenenti glucosio devono essere usate con cautela, se proprio, in pazienti con allergia nota al granturco o suoi derivati.

Sono stati segnalati precipitati vascolari polmonari nei pazienti che ricevono nutrizione parenterale. In alcuni casi gli esiti sono stati fatali. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio. Sono stati segnalati precipitati in soluzione anche in assenza di sale fosfato. Sono stati segnalati precipitati anche lontano dal filtro in linea e una sospetta formazione di precipitato in vivo. Nei casi in cui si presentino segni di sofferenza polmonare, l'infusione deve essere interrotta e deve essere avviata una valutazione medica. In aggiunta all'ispezione della soluzione, anche il set e il catetere di infusione devono essere periodicamente controllati per la presenza di precipitati.

In pazienti di età superiore ai 28 giorni (adulti inclusi) il ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente a soluzioni endovenose contenenti calcio incluso CLINIMIX N14G30E attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore ad Y).

Se si usa la stessa linea di infusione per la somministrazione sequenziale, la linea deve essere lavata accuratamente con un liquido compatibile tra le infusioni.

Infezione e sepsi possono presentarsi come risultato dell'utilizzo di cateteri endovenosi per la somministrazione delle formulazioni parenterali, manutenzione dei cateteri inadeguata o soluzioni contaminate. L'immunosoppressione ed altri fattori quali l'iperglicemia, la malnutrizione e/o il loro stato di malattia latente, possono predisporre i pazienti a complicazioni da infezione.

Un accurato controllo sintomatico e di laboratorio per febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche riguardanti il dispositivo di accesso e il riscontro di iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni.

La comparsa di complicazioni settiche può essere ridotta aumentando l'attenzione ad adottare tecniche asettiche nel posizionamento e nella manutenzione del catetere e nella preparazione della formula nutritiva.

La rialimentazione di pazienti gravemente sottanutriti può provocare la sindrome da rialimentazione, che è caratterizzata dallo spostamento intracellulare di potassio, fosforo e magnesio quando il paziente entra in fase anabolica. Possono svilupparsi anche carenza di tiamina e ritenzione di liquidi. Un monitoraggio attento e un aumento lento dell'assunzione di nutrienti, oltre a evitare una sovralimentazione, possono prevenire queste complicazioni.

Le soluzioni ipertoniche se infuse in vena periferica possono causare irritazione venosa. La scelta di una somministrazione per vena periferica o centrale dipende dalla osmolarità finale della miscela da infondere. Il limite di osmolarità generalmente accettato per una somministrazione in vena periferica è di 800 mOsm/l ma può variare considerevolmente in funzione dell'età, delle condizioni generali del soggetto e delle caratteristiche delle vene periferiche.

Non collegare sacche in serie per evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuto nella sacca primaria.

PRECAUZIONI

Prima di iniziare l'infusione, devono essere corretti gravi disordini dell'equilibrio idro-elettrolitico, gravi stati di sovraccarico di fluidi e gravi disordini metabolici.

Possono verificarsi complicazioni metaboliche se l'assunzione di nutrienti non viene adattata alle esigenze del paziente o se il valore metabolico di un dato componente della dieta non viene valutato accuratamente. Effetti metabolici indesiderati possono derivare dalla somministrazione di nutrienti insufficienti o eccessivi o dalla composizione di una miscela inadatta alle esigenze di un paziente particolare.

Per un corretto monitoraggio in fase di somministrazione sono necessarie valutazioni cliniche ed esami di laboratorio frequenti. Questi devono includere lo ionogramma ed i test di funzionalità epatica e renale.

I fabbisogni di elettroliti in pazienti trattati con le soluzioni devono essere accuratamente determinati e monitorati, specialmente per quanto riguarda le soluzioni prive di elettroliti. CLINIMIX senza elettroliti non deve essere utilizzato in caso di ipokalemia e iponatremia.

L'intolleranza al glucosio è una complicazione metabolica comune nei pazienti gravemente depleti. A seguito dell'infusione dei prodotti possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare. Il livello di glucosio nel sangue e nelle urine deve essere monitorato di routine e, per i pazienti diabetici, il dosaggio dell'insulina, se necessario, deve essere conseguentemente adattato.

Utilizzare con prudenza in pazienti con insufficienza renale, in particolare in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o aggravamento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione extrarenale delle scorie. In questi pazienti si deve tenere sotto stretto controllo lo stato dei fluidi e degli elettroliti. In caso di insufficienza renale grave devono essere preferite soluzioni aminoacidiche adeguatamente formulate.

Utilizzare CLINIMIX con prudenza in pazienti con insufficienza surrenale.

Evitare sovraccarichi circolatori in particolare in pazienti con edema polmonare insufficienza e/o scompenso cardiaco. Lo stato dei fluidi deve essere strettamente controllato.

In pazienti con malattia epatica preesistente o con insufficienza epatica, oltre ai test di funzionalità epatica di routine, devono essere controllati eventuali sintomi di iperammoniemia.

E' noto che disordini epatobiliari inclusi colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi che potenzialmente portano all'insufficienza epatica, come pure la colicistite, la colelitiasi, possono svilupparsi in alcuni pazienti in nutrizione parenterale. Si ritiene che l'eziologia di questi disordini sia dovuta a più fattori e che possa differire tra pazienti.

Pazienti che mostrano parametri di laboratorio anormali o altri segni di disordini epatobiliari devono essere subito indirizzati ad un medico specializzato in

disfunzioni epatiche che possa identificare i fattori scatenanti e contribuenti, oltre ad individuare possibili interventi terapeutici e di profilassi.

Un aumento dell'ammoniaca nel sangue ed iperammoniemia possono verificarsi in pazienti che ricevono soluzioni amminoacidiche. In alcuni pazienti questo può significare la presenza di un disordine congenito del metabolismo amminoacidico (vedere il paragrafo 4.3) o insufficienza epatica.

L'ammoniaca nel sangue deve essere misurata frequentemente nei neonati e nei bambini per rilevare iperammoniemia, che potrebbe significare la presenza di una anomalia congenita del metabolismo amminoacidico.

A seconda dell'eziologia e dell'entità dell'iperammoniemia potrebbe essere richiesto un intervento immediato.

Un'infusione troppo rapida di amminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In caso di insorgenza di questi sintomi, interrompere immediatamente l'infusione.

In generale scegliere con cautela la dose per i pazienti anziani, in modo da tenere in considerazione la maggiore frequenza della diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o di altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

- Non sono stati effettuati studi sulla popolazione pediatrica.
- Vedere sopra circa il monitoraggio della iperammoniemia nei pazienti pediatrici.

L'esposizione alla luce delle soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può causare la generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, Clinimix deve essere protetto dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi sulle interazioni.

Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante di ceftriaxone e CLINIMIX N14G30E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato) (vedere il paragrafo 4.3).

In pazienti con età superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti) ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente per via endovenosa con soluzioni contenenti calcio, incluso CLINIMIX N14G30E tramite la stessa linea di infusione.

Se viene utilizzata la stessa linea di infusione per somministrazioni susseguenti, la linea deve essere lavata internamente con un fluido compatibile tra le infusioni (vedere paragrafo 4.4).

A causa del suo contenuto di potassio, CLINIMIX N14G30E deve essere somministrato con cautela in pazienti trattati con agenti o prodotti che possono causare iperkaliemia o aumentare il rischio di iperkaliemia, come i diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene), con gli ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, o gli immunosoppressori tacrolimo e ciclosporine.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

La sicurezza d'impiego di CLINIMIX nella fertilità, in gravidanza e in allattamento non è stata accertata per la mancanza di studi clinici. Il medico prescrittore deve valutare il rapporto rischio/beneficio per somministrare CLINIMIX durante la gravidanza o l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Potenziati effetti indesiderati si possono verificare come risultato di un utilizzo non appropriato, per esempio sovradosaggio o eccessiva velocità di infusione (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

Reazioni Avverse post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con le formulazioni di CLINIMIX nella fase di post-marketing, elencate con Classificazione Organo-Sistemica (SOC) MedDRA e con Termini Preferiti.

Classificazione (SOC)	Organo-Sistemica	Termine MedDRA preferito	Frequenza ^a
Disordini del sistema immunitario		Ipersensibilità *	Non nota

^a: La frequenza viene definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Include le seguenti manifestazioni: Ipotensione, Ipertensione, Cianosi periferica, Tachicardia, Dispnea, Vomito, Nausea, Orticaria, Rash cutaneo, Prurito, Eritema, Iperidrosi, Piressia, Brividi

Reazioni di classe

Altre Reazioni avverse riportate con la nutrizione parenterale includono:

- Anafilassi.
- Precipitati vascolari polmonari.

- Iperglicemia, Iperammoniemia, Azotemia.
- Insufficienza epatica, Cirrosi epatica, Fibrosi epatica, Colestasi, Steatosi epatica, Aumento della bilirubina nel sangue, Aumento degli enzimi epatici.
- Colecistiti, Colelitiasi.
- Tromboflebiti nel sito di iniezione, irritazione venosa (flebiti nel sito di iniezione, dolore, eritema, calore, rigonfiamento, indurimento).

L'intolleranza al glucosio è una comune complicazione metabolica in pazienti seriamente depleti. Con l'infusione del prodotto possono verificarsi iperglicemia glicosuria e sindrome iperosmolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione inappropriata (sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore rispetto a quella raccomandata), si possono manifestare ipervolemia, disturbi elettrolitici o acidosi che possono portare a conseguenze gravi o fatali. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione. Se appropriato dal punto di vista medico, possono essere indicati ulteriori interventi.

Con una eccessiva infusione di glucosio possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare.

Una infusione troppo rapida di aminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione (vedere il paragrafo 4.4).

In casi gravi possono essere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono includere misure correttive appropriate con particolare attenzione al sistema respiratorio e cardiovascolare.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/miscele.
Codice ATC: B05BA10

CLINIMIX, soluzione per infusione, in quanto liquido per nutrizione endovenosa parenterale, fornisce il supporto nutrizionale necessario al mantenimento del

complesso equilibrio azoto-energia che può essere alterato da deplezioni nutrizionali e traumi.

Le soluzioni di CLINIMIX forniscono una fonte di azoto in forma biologicamente disponibile (L-aminoacidi), i carboidrati (come glucosio) e gli elettroliti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli aminoacidi, gli elettroliti ed il glucosio di CLINIMIX vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti allo stesso modo delle singole soluzioni endovenose di aminoacidi, elettroliti e glucosio infuse separatamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi preclinici con CLINIMIX.

Gli studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di aminoacidi e glucosio contenute in CLINIMIX alle diverse composizioni qualitative e concentrazioni non hanno rivelato, tuttavia, tossicità specifica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione di aminoacidi: Acido acetico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Soluzione di glucosio: Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Eventuali integrazioni possono essere incompatibili, fare riferimento al produttore per maggiori dettagli. Se le integrazioni si rendono necessarie, la compatibilità e la stabilità delle miscele finali devono essere controllate.

Non somministrare la soluzione prima, dopo o contemporaneamente ad una emotrasfusione utilizzando la stessa linea, al fine di evitare possibili fenomeni di pseudoagglutinazione.

CLINIMIX N14G30E contiene ioni calcio che aumentano il rischio della formazione di precipitati coagulati nel sangue o componenti del sangue trattati con citrato come anticoagulante/conservante.

Come per altre miscele per nutrizione parenterale, devono essere considerati i rapporti tra calcio e fosfato. Una aggiunta eccessiva di calcio e fosfato, specialmente sotto forma di sali minerali, può portare alla formazione di precipitati di fosfato di calcio.

Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante di ceftriaxone e CLINIMIX N14G30E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di

precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato).

In pazienti con età superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti) ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente per via endovenosa con soluzioni contenenti calcio, incluso CLINIMIX N14G30E tramite la stessa linea di infusione (vedere paragrafo 4.4).

Se viene utilizzata la stessa linea di infusione per somministrazioni susseguenti, la linea deve essere lavata internamente con un fluido compatibile tra le infusioni.

6.3 Periodo di validità

- Per la sacca a doppio comparto protetta dall'involucro esterno, il periodo di validità è di 2 anni.
- E' stata dimostrata una stabilità chimica e fisica una volta rotta la membrana di separazione, di 7 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C.
- Una volta effettuate le miscele, da un punto di vista microbiologico, la miscela deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero eccedere le 24 ore tra 2 e 8 °C, a meno che le miscele non siano state effettuate in area controllata ed in condizioni asettiche. Se in circostanze eccezionali sono richiesti tempi di conservazione più lunghi, si può contattare il produttore dato che sono disponibili informazioni relative alla stabilità chimica e fisica per 7 giorni dalla miscelazione a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C per i prodotti elencati nel paragrafo 6.6.c.
- Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

Mantenere il contenitore nella scatola di cartone per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CLINIMIX N14G30E è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi con elettroliti ed una soluzione di glucosio con calcio.

Il contenitore è una sacca di plastica multistrato a doppio compartimento realizzata con i seguenti materiali (dall'esterno all'interno): PCCE / EVA e acido maleico / EVA / PE-PP copo e SEBS protetta da un involucro esterno impermeabile all'ossigeno.

L'involucro esterno consiste in un laminato plastico trasparente e contiene un sacchetto barriera per l'ossigeno. Il sacchetto deve essere gettato dopo la rimozione dell'involucro esterno

La plastica multistrato è compatibile con i lipidi.

I due compartimenti sono separati tra loro per mezzo di una membrana a rottura (vedere Figura 1) . Al momento della somministrazione del prodotto, il contenuto di entrambi i compartimenti viene miscelato mediante rottura della membrana che si effettua con una operazione di pressione o di arrotolamento sui compartimenti della sacca.

Sono disponibili tre diversi formati:

1 litro	Confezione: 8 sacche 1 sacca
1,5 litri	Confezione: 6 sacche 1 sacca
2 litri	Confezione: 4 sacche 1 sacca

I volumi dei compartimenti sono i seguenti:

<i>Compartimenti</i>	Formato della sacca		
	1 l	1,5 l	2 l
Soluzione di aminoacidi	500 ml	750 ml	1000 ml
Soluzione di glucosio	500 ml	750 ml	1000 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Avvertenza: Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrane di separazione ed il miscelamento del contenuto di entrambi i compartimenti.

L'attivazione di CLINIMIX può essere effettuata sia con l'involucro esterno che dopo la sua rimozione.

a. Apertura dell'involucro esterno

- Sfilare l'involucro di rivestimento utilizzando le incisioni laterali.
- Usare solo se la soluzione è limpida, incolore o leggermente gialla ed il confezionamento integro.

b. Miscelazione delle soluzioni

- Assicurarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente.
- Impugnare saldamente la sacca ai lati della parte superiore.
- Premere o arrotolare per attivare (vedere Fig. 2).
- Miscelare il contenuto 2 o 3 volte.
- Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida e incolore o leggermente gialla.

c. Aggiunte a CLINIMIX (vedere anche il paragrafo 6.2)

Per fare un'aggiunta:

- Devono essere rispettate condizioni asettiche.
- Assicurarsi della stabilità e compatibilità degli additivi.
- Attivare i compartimenti della sacca prima di fare le aggiunte.
- Preparare il sito di iniezione della sacca.
- Perforare il punto di iniezione e iniettare le aggiunte utilizzando un ago per iniezione od un dispositivo per ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e gli additivi attentamente.
- Ispezionare la soluzione finale per colore e presenza di particelle.
- Controllare la sacca per eventuali perdite.
- Assicurarsi che sia seguita una corretta conservazione degli additivi.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, in caso di integrazione occorre valutare la compatibilità. Qualsiasi integrazione deve essere effettuata accuratamente ed in condizioni strettamente asettiche.

Attenzione: L'aggiunta può essere effettuata solo dopo aver rotto la membrana di separazione (dopo che le soluzioni sono state miscelate) per tutti gli additivi.

CLINIMIX può essere addizionato con:

- Emulsioni lipidiche (per esempio ClinOleic) in un quantitativo da 50 a 250 ml per litro di CLINIMIX

	CLINIMIX N14G30E 1 l + 250 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N14G30E 1,5 l + 250 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N14G30E 2 l + 500 ml di lipidi al 20%
Azoto (g)	7,0	10,5	14,0
Aminoacidi (g)	43	64	85
Glucosio (g)	150	225	300
Lipidi (g)	50	50	100
Calorie totali (kcal)	1270	1655	2540
Calorie da glucosio (kcal)	600	900	1200
Calorie da lipidi (kcal)	500	500	1000
Rapporto glucosio/lipidi	55/45	64/36	55/45
Sodio (mmol)	35	53	70
Potassio (mmol)	30	45	60

Magnesio (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcio (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetato (mmol)	70	105	140
Cloruri (mmol)	40	60	80
Fosfati come HPO ₄ ²⁻ (mmol)	15	23	30
pH	6	6	6
Osmolarità (mOsm/l)	1190	1255	1190

- Elettroliti: per litro di CLINIMIX

	Sodio	Potassio	Magnesio	Calcio
Fino ad una concentrazione finale di	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

- Oligoelementi: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Rame	10 µmol	Zinco	77 µmol
	Cromo	0,14 µmol	Manganese	2,5 µmol
	Fluoro	38 µmol	Cobalto	0,0125 µmol
	Selenio	0,44 µmol	Molibdeno	0,13 µmol
	Iodio	0,5 µmol	Ferro	10 µmol

- Vitamine: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Vitamina A	1750 UI	Biotina	35µg
	Vitamina B6	2,27 mg	Vitamina B1	1,76 mg
	Vitamina D	110 UI	Acido folico	207µg
	Vitamina B12	3,0 µg	Vitamina B2	2,07 mg
	Vitamina E	5,1 mg	Vitamina C	63 mg
	Vitamina PP	23 mg	Vitamina B5	8,63 mg
	Vitamina K	75µg		

I dati di stabilità in seguito a miscelazione di CLINIMIX con altre emulsioni lipidiche disponibili in commercio ed altri additivi o nutrienti sono disponibili su richiesta.

Se si osserva una leggera opalescenza, miscelare delicatamente in modo da ottenere una emulsione omogenea prima dell'infusione.

Le eventuali aggiunte devono essere effettuate in condizioni asettiche.
Le aggiunte devono essere fatte con una siringa o mediante un set di trasferimento.

- Aggiunta con una siringa o set di trasferimento con ago

- Preparare il punto d'iniezione (il punto di accesso singolo, vedere Fig. 1).
- Perforare la membrana e iniettare.
- Miscelare la soluzione e gli additivi.

- Aggiunta mediante set di trasferimento munito di punta

- Fare riferimento alle "Istruzioni per l'uso" del set di trasferimento per lipidi utilizzato.
- Connettere la punta al sito di accesso ai lipidi (punto d'accesso più lungo).

d. Preparazione per la somministrazione

- Appendere il contenitore.
- Rimuovere la protezione dal punto di somministrazione della sacca (vedere Fig. 1).
- Connettere saldamente il set di infusione al sito di somministrazione.
- Per uso singolo. Non conservare contenitori parzialmente usati e gettare tutta l'attrezzatura dopo l'uso. Non ricollegare sacche parzialmente usate. Non collegare in serie in modo da evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuta nella sacca primaria.

e. Somministrazione

Per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo aver rotto la membrana di separazione tra i due compartimenti e dopo aver miscelato il contenuto di entrambi i compartimenti.

Non riconnettere sacche parzialmente utilizzate.

Evitare la connessione in serie delle sacche per evitare fenomeni embolici eventualmente provocati dall'aria residua contenuta nella sacca primaria.

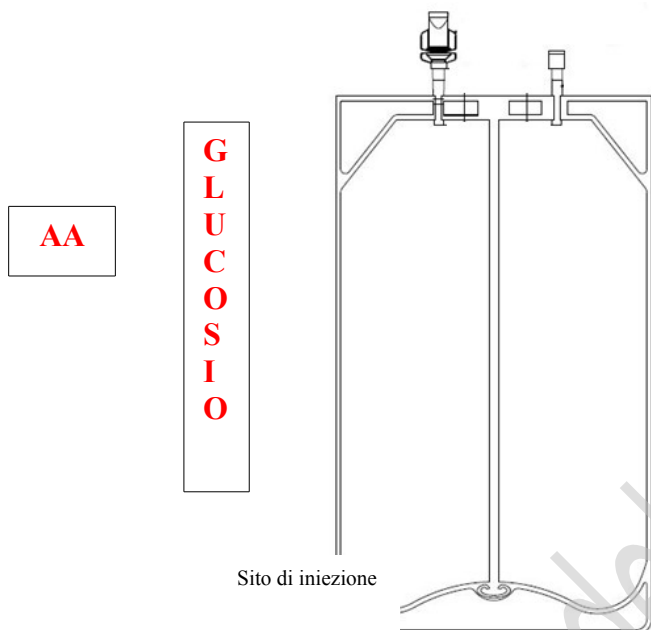
Dove possibile è consigliato l'utilizzo di un filtro finale durante la somministrazione di tutte le soluzioni per nutrizione parenterale.

Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale di scarto devono essere eliminati in accordo alla legislazione locale.

Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione.

L'esposizione di Clinimix alla luce ambientale, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall'esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.3).

Figura 1 Disegno della sacca



Sito di somministrazione

Figura 2 Premere o Arrotolare la sacca di Clinimix



4.



Sollevare l'area dell'occhiello di sospensione per rimuovere la soluzione dalla parte superiore della sacca. Arrotolare saldamente la parte superiore della sacca, finché la membrana di separazione non sia completamente aperta (circa per metà).

5.



Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.

6.



Appendere la sacca. Staccare, con un movimento rotatorio, la protezione dal punto di somministrazione. Collegare saldamente il connettore dello spike.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.

Via del Serafico 89 00142 Roma

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLINIMIX N14G30E soluzione per infusione - 8 sacche da 500 ml + 500 ml
A.I.C. n. 032167381

CLINIMIX N14G30E soluzione per infusione - 6 sacche da 750 ml + 750 ml
A.I.C. n. 032167468

CLINIMIX N14G30E soluzione per infusione - 4 sacche da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167328

CLINIMIX N14G30E soluzione per infusione - 1 sacca da 500 ml + 500 ml
A.I.C. n. 032167583

CLINIMIX N14G30E soluzione per infusione - 1 sacca da 750 ml + 750 ml
A.I.C. n. 032167595

CLINIMIX N14G30E soluzione per infusione - 1 sacca da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167607

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Data di prima Autorizzazione Aprile 1996

Data dell'ultimo rinnovo: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2021

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE****CLINIMIX N17G35, soluzione per infusione****2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

CLINIMIX N17G35 è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi senza elettroliti ed una soluzione di glucosio senza calcio.

La soluzione iniettabile di aminoacidi contiene 15 L-aminoacidi (di cui 8 essenziali) necessari per le sintesi proteiche.

Il profilo degli aminoacidi è il seguente:

- Aminoacidi essenziali/Aminoacidi totali = 41,3%
- Aminoacidi essenziali/Azoto totale = 2,83%
- Aminoacidi ramificati/Aminoacidi totali = 19%

La composizione quantitativa di CLINIMIX N17G35 è la seguente:

Principi attivi	Soluzione di aminoacidi al 10% senza elettroliti	Soluzione di glucosio al 35% senza calcio
L-Leucina	7,30 g/l	
L-Fenilalanina	5,60 g/l	
L-Metionina	4,00 g/l	
L-Lisina	5,80 g/l	
(L-Lisina come cloridrato)	(7,25) g/l	
L-Isoleucina	6,00 g/l	
L-Valina	5,80 g/l	
L-Istidina	4,80 g/l	
L-Treonina	4,20 g/l	
L-Triptofano	1,80 g/l	
L-Alanina	20,70 g/l	
L-Arginina	11,50 g/l	
Glicina	10,30 g/l	
L-Prolina	6,80 g/l	

L-Serina	5,00 g/l	
L-Tirosina	0,40 g/l	
Glucosio		350 g/l
(Glucosio come monoidrato)		(385) g/l

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1

Dopo miscelazione del contenuto dei due compartimenti, la composizione della miscela binaria, per tutti i formati disponibili per la sacca, è la seguente:

	N17G35 1 l	N17G35 1,5 l	N17G35 2 l
Azoto (g)	8,3	12,4	16,5
Aminoacidi (g)	50	75	100
Glucosio (g)	175	263	350
Calorie totali (kcal)	900	1350	1800
Calorie da glucosio (kcal)	700	1050	1400
Acetato (mmol)	43	65	86
Cloruri (mmol)	20	30	40
PH	6		
Osmolarità (mOsm/l)	1490		

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione: le soluzioni di aminoacidi e glucosio sono limpide e incolori o leggermente gialle.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nutrizione parenterale quando l'alimentazione orale od enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

Nei pazienti sottoposti a trattamento di nutrizione parenterale prolungata è possibile aggiungere, quale fonte sia di calorie che di acidi grassi essenziali, una emulsione lipidica a CLINIMIX.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale / di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché di energia o proteine aggiuntive somministrate per via orale / enterale.

Negli adulti, il fabbisogno varia da 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1 g di aminoacidi/kg/die) a 0,32 g di azoto/kg/die (circa 2 g di aminoacidi/kg/die).
Nei bambini, il fabbisogno varia da a 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1,0 g di aminoacidi/kg/die) a 0,40 g di azoto/kg/die (circa 2,5 g di aminoacidi/kg/die).

Negli adulti e nei pazienti dai 12 ai 18 anni di età il fabbisogno calorico varia da 25 kcal/kg/die a 40 kcal/kg/die, a seconda dello stato nutrizionale del paziente e del grado di catabolismo.

La dose massima giornaliera di ogni componente di CLINIMIX N17G35 (per esempio amminoacidi e glucosio) deve essere scelta in funzione dei fabbisogni nutrizionali individuali totali e della tolleranza del paziente. I pazienti di età inferiore a 12 anni possono avere requisiti più elevati.

La velocità massima di infusione è di 1,4 ml/kg/ora o da 85 ml/ora a 100 ml/ora (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg). La dose massima giornaliera è di 30 ml/kg, per es. da 1800 ml a 2100 ml (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg).

Popolazione pediatrica

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale/di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché all'energia o alle proteine aggiuntive somministrate per via orale/enterale. Inoltre, il fabbisogno giornaliero di liquidi, azoto ed energia diminuisce continuamente con l'età.

Possono esistere situazioni cliniche in cui i pazienti richiedono quantità di nutrienti che variano dalla composizione di Clinimix. In questa situazione, qualsiasi aggiustamento del volume (dose) deve tenere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri componenti nutritivi di Clinimix. La velocità e il volume di infusione devono essere determinati dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa.

Questo prodotto non contiene gli aminoacidi cisteina e taurina, considerati condizionatamente essenziali per neonati e lattanti.

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

Per i bambini di età pari o superiore a 2 anni la cisteina e la taurina devono essere somministrate, se ritenuto necessario, dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa

Età	Pazienti da 2 a 3 anni		Pazienti da 3 a 11 anni		Pazienti da 12 a 18 anni	
	Dosaggio raccomandato	Massimo Dosaggio	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio	Dosaggio raccomandato	Massimo Dosaggio

	ndat o ¹	racc oma ndat o		racco mand ato	ato ¹	racc oma ndat o
Velocità di infusio ne (mL/kg/ ora)		2,0		1,7		1,4
Fluidi (mL/kg/ die)	80- 120	49,1	60-100	40, 0	50-80	33,1
Ammin oacidi (g/kg/d) (Azoto (g/kg/d))	1,0- 2,5 (0,16- 0,4)	2,5(0 ,4)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	2,0(0,3 2)	1,0-2,0 (0,16- 0,32)	1,7(0, 27)
Glucosi o (g/kg/d)	2,2- 8,6	8,6	1,4-8,6	7,0	0,7-5,8	5,8
Fattore limitant e la velocità		Glucosio		Ammin oacidi		Glucosio

¹Valori massimi raccomandati dalle Linee Guida 2018 ESPGHAN/ESPEN

Modo di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda l'utilizzo immediato del contenuto dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrana di separazione ed il miscelamento dei contenuti di entrambi i compartimenti.

Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida ed incolore o leggermente gialla. Per le istruzioni sulla preparazione e la manipolazione della soluzione vedere il paragrafo 6.6.

In caso di somministrazione periferica tenere in considerazione l'osmolarità della specifica soluzione per infusione. Le soluzioni o le miscele aventi una osmolarità superiore a 800 mOsm/l devono essere infuse in vena centrale (vedere anche il paragrafo 4.4).

Come indicato su base individuale, le vitamine e gli oligoelementi ed altri componenti (inclusi i lipidi) possono essere aggiunti al regime per prevenire carenze e complicazioni dello sviluppo (vedere il paragrafo 6.2).

La velocità di infusione deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora.

La velocità di somministrazione deve essere scelta in accordo al dosaggio, alle caratteristiche della soluzione infusa, al volume totale assunto nelle 24 ore ed alla durata della infusione. Il tempo di infusione deve essere superiore alle 8 ore.

Per ridurre il rischio di ipoglicemia dopo l'interruzione, considerare una graduale diminuzione della velocità di flusso nell'ultima ora di somministrazione.

Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota ad uno dei principi attivi o degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 od ai componenti del contenitore.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.
- Iperglicemia grave.
- Acidosi metabolica, iperlattatemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

AVVERTENZE

Con le formulazioni di CLINIMIX sono state segnalate reazioni di ipersensibilità all'infusione incluse ipotensione, ipertensione, cianosi periferica, tachicardia, dispnea, vomito, nausea, orticaria, eruzione cutanea, prurito, eritema, iperidrosi, piressia e brividi.

Anafilassi è stata segnalata con altri prodotti per nutrizione parenterale.

Prima di intraprendere una infusione endovenosa è necessario effettuare un monitoraggio clinico accurato. In caso di segnali o sintomi anormali, per es. ipersensibilità o reazione all'infusione, quest'ultima deve essere subito interrotta.

Le soluzioni contenenti glucosio devono essere usate con cautela, se proprio, in pazienti con allergia nota al granturco o suoi derivati.

Sono stati segnalati precipitati vascolari polmonari nei pazienti che ricevono nutrizione parenterale. In alcuni casi gli esiti sono stati fatali. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio. Sono stati segnalati precipitati in soluzione anche in assenza di sale fosfato. Sono stati segnalati precipitati anche lontano dal filtro in linea e una sospetta formazione di precipitato in vivo. Nei casi in cui si presentino segni di

sofferenza polmonare, l'infusione deve essere interrotta e deve essere avviata una valutazione medica. In aggiunta all'ispezione della soluzione, anche il set e il catetere di infusione devono essere periodicamente controllati per la presenza di precipitati.

Infezione e sepsi possono presentarsi come risultato dell'utilizzo di cateteri endovenosi per la somministrazione delle formulazioni parenterali, manutenzione dei cateteri inadeguata o soluzioni contaminate. L'immunosoppressione ed altri fattori quali l'iperglicemia, la malnutrizione e/o il loro stato di malattia latente, possono predisporre i pazienti a complicazioni da infezione.

Un accurato controllo sintomatico e di laboratorio per febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche riguardanti il dispositivo di accesso e il riscontro di iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni. La comparsa di complicazioni settiche può essere ridotta aumentando l'attenzione ad adottare tecniche asettiche nel posizionamento e nella manutenzione del catetere e nella preparazione della formula nutritiva.

La rialimentazione di pazienti gravemente sottanutriti può provocare la sindrome da rialimentazione, che è caratterizzata dallo spostamento intracellulare di potassio, fosforo e magnesio quando il paziente entra in fase anabolica. Possono svilupparsi anche carenza di tiamina e ritenzione di liquidi. Un monitoraggio attento e un aumento lento dell'assunzione di nutrienti, oltre a evitare una sovralimentazione, possono prevenire queste complicazioni.

Le soluzioni ipertoniche se infuse in vena periferica possono causare irritazione venosa. La scelta di una somministrazione per vena periferica o centrale dipende dalla osmolarità finale della miscela da infondere. Il limite di osmolarità generalmente accettato per una somministrazione in vena periferica è di 800 mOsm/l ma può variare considerevolmente in funzione dell'età, delle condizioni generali del soggetto e delle caratteristiche delle vene periferiche.

Non collegare sacche in serie per evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuto nella sacca primaria.

PRECAUZIONI

Prima di iniziare l'infusione, devono essere corretti gravi disordini dell'equilibrio idro-elettrolitico, gravi stati di sovraccarico di fluidi e gravi disordini metabolici.

Possono verificarsi complicazioni metaboliche se l'assunzione di nutrienti non viene adattata alle esigenze del paziente o se il valore metabolico di un dato componente della dieta non viene valutato accuratamente. Effetti metabolici indesiderati possono derivare dalla somministrazione di nutrienti insufficienti o eccessivi o dalla composizione di una miscela inadatta alle esigenze di un paziente particolare.

Per un corretto monitoraggio in fase di somministrazione sono necessarie valutazioni cliniche ed esami di laboratorio frequenti. Questi devono includere lo ionogramma ed i test di funzionalità epatica e renale.

I fabbisogni di elettroliti in pazienti trattati con le soluzioni devono essere accuratamente determinati e monitorati, specialmente per quanto riguarda le soluzioni prive di elettroliti. CLINIMIX senza elettroliti non deve essere utilizzato in caso di ipokalemia e iponatremia.

L'intolleranza al glucosio è una complicazione metabolica comune nei pazienti gravemente depleti. A seguito dell'infusione dei prodotti possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare. Il livello di glucosio nel sangue e nelle urine deve essere monitorato di routine e, per i pazienti diabetici, il dosaggio dell'insulina, se necessario, deve essere conseguentemente adattato.

Utilizzare con prudenza in pazienti con insufficienza renale, in particolare in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o aggravamento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione extrarenale delle scorie. In questi pazienti si deve tenere sotto stretto controllo lo stato dei fluidi e degli elettroliti. In caso di insufficienza renale grave devono essere preferite soluzioni aminoacidiche adeguatamente formulate.

Utilizzare CLINIMIX con prudenza in pazienti con insufficienza surrenale.

Evitare sovraccarichi circolatori in particolare in pazienti con edema polmonare, insufficienza e/o scompenso cardiaco. Lo stato dei fluidi deve essere strettamente controllato.

In pazienti con malattia epatica preesistente o con insufficienza epatica, oltre ai test di funzionalità epatica di routine, devono essere controllati eventuali sintomi di iperammoniemia.

E' noto che disordini epatobiliari inclusi colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi che potenzialmente portano all'insufficienza epatica, come pure la colicistite, la colelitiasi, possono svilupparsi in alcuni pazienti in nutrizione parenterale. Si ritiene che l'eziologia di questi disordini sia dovuta a più fattori e che possa differire tra pazienti.

Pazienti che mostrano parametri di laboratorio anormali o altri segni di disordini epatobiliari devono essere subito indirizzati ad un medico specializzato in disfunzioni epatiche che possa identificare i fattori scatenanti e contribuenti, oltre ad individuare possibili interventi terapeutici e di profilassi.

Un aumento dell'ammoniaca nel sangue ed iperammoniemia possono verificarsi in pazienti che ricevono soluzioni aminoacidiche. In alcuni pazienti questo può significare la presenza di un disordine congenito del metabolismo aminoacidico (vedere il paragrafo 4.3) o insufficienza epatica.

L'ammoniaca nel sangue deve essere misurata frequentemente nei neonati e nei bambini per rilevare iperammoniemia, che potrebbe significare la presenza di una anomalia congenita del metabolismo aminoacidico.

A seconda dell'eziologia e dell'entità dell'iperammoniemia potrebbe essere richiesto un intervento immediato.

Un'infusione troppo rapida di aminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In caso di insorgenza di questi sintomi, interrompere immediatamente l'infusione.

In generale scegliere con cautela la dose per i pazienti anziani, in modo da tenere in considerazione la maggiore frequenza della diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o di altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

- Non sono stati effettuati studi sulla popolazione pediatrica.
- Vedere sopra circa il monitoraggio della iperammoniemia nei pazienti pediatrici.

L'esposizione alla luce delle soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può causare la generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, Clinimix deve essere protetto dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi sulle interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

La sicurezza d'impiego di CLINIMIX nella fertilità, in gravidanza e in allattamento non è stata accertata per la mancanza di studi clinici. Il medico prescrittore deve valutare il rapporto rischio/beneficio per somministrare CLINIMIX durante la gravidanza o l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Potenziati effetti indesiderati si possono verificare come risultato di un utilizzo non appropriato, per esempio sovradosaggio o eccessiva velocità di infusione (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

Reazioni Avverse post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con le formulazioni di CLINIMIX nella fase di post-marketing, elencate con Classificazione Organo-Sistemica (SOC) MedDRA e con Termini Preferiti.

Classificazione (SOC)	Organo-Sistemica	Termine MedDRA preferito	Frequenza ^a
Disordini del sistema immunitario		Iipersensibilità *	Non nota

^a: La frequenza viene definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); molto

raro (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Include le seguenti manifestazioni: Ipotensione, Ipertensione, Cianosi periferica, Tachicardia, Dispnea, Vomito, Nausea, Orticaria, eruzione cutanea, Prurito, Eritema, Iperidrosi, Piressia, Brividi

Reazioni di classe

Altre Reazioni avverse riportate con la nutrizione parenterale includono:

- Anafilassi.
- Precipitati vascolari polmonari.
- Iperglicemia, Iperammoniemia, Azotemia.
- Insufficienza epatica, Cirrosi epatica, Fibrosi epatica, Colestasi, Steatosi epatica, Aumento della bilirubina nel sangue, Aumento degli enzimi epatici.
- Colecistiti, Colelitiasi.
- Tromboflebiti nel sito di iniezione, irritazione venosa (flebiti nel sito di iniezione, dolore, eritema, calore, rigonfiamento, indurimento).

L'intolleranza al glucosio è una comune complicazione metabolica in pazienti seriamente depleti. Con l'infusione del prodotto possono verificarsi iperglicemia glicosuria e sindrome iperosmolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 **Sovradosaggio**

In caso di somministrazione inappropriata (sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore rispetto a quella raccomandata), si possono manifestare ipervolemia, disturbi elettrolitici o acidosi che possono portare a conseguenze gravi o fatali. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione. Se appropriato dal punto di vista medico, possono essere indicati ulteriori interventi.

Con una eccessiva infusione di glucosio possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare.

Una infusione troppo rapida di aminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione (vedere il paragrafo 4.4).

In casi gravi possono essere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono includere misure correttive appropriate con particolare attenzione al sistema respiratorio e cardiovascolare.

Agenzia Italiana del Farmaco

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/miscele.
Codice ATC: B05BA10

CLINIMIX, soluzione per infusione, in quanto liquido per nutrizione endovenosa parenterale, fornisce il supporto nutrizionale necessario al mantenimento del complesso equilibrio azoto-energia che può essere alterato da deplezioni nutrizionali e traumi.

Le soluzioni di CLINIMIX forniscono una fonte di azoto in forma biologicamente disponibile (L-aminoacidi), i carboidrati (come glucosio) e gli elettroliti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli aminoacidi, gli elettroliti ed il glucosio di CLINIMIX vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti allo stesso modo delle singole soluzioni endovenose di aminoacidi, elettroliti e glucosio infuse separatamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi preclinici con CLINIMIX.

Gli studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di aminoacidi e glucosio contenute in CLINIMIX alle diverse composizioni qualitative e concentrazioni non hanno rivelato, tuttavia, tossicità specifica.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione di aminoacidi: Acido acetico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Soluzione di glucosio: Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Eventuali integrazioni possono essere incompatibili, fare riferimento al produttore per maggiori dettagli. Se le integrazioni si rendono necessarie, la compatibilità e la stabilità delle miscele finali devono essere controllate.

Non somministrare la soluzione prima, dopo o contemporaneamente ad una emotrasfusione utilizzando la stessa linea, al fine di evitare possibili fenomeni di pseudoagglutinazione.

6.3 Periodo di validità

- Per la sacca a doppio comparto protetta dall'involucro esterno, il periodo di validità è di 2 anni.
- E' stata dimostrata una stabilità chimica e fisica una volta rotta la membrana di separazione, di 7 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C.
- Una volta effettuate le miscele, da un punto di vista microbiologico, la miscela deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero eccedere le 24 ore tra 2 e 8 °C, a meno che le miscele non siano state effettuate in area controllata ed in condizioni asettiche. Se in circostanze eccezionali sono richiesti tempi di conservazione più lunghi, si può contattare il produttore dato che sono disponibili informazioni relative alla stabilità chimica e fisica per 7 giorni dalla miscelazione a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C per i prodotti elencati nel paragrafo 6.6.c.
- Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

Mantenere il contenitore nella scatola di cartone per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CLINIMIX N17G35 è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi senza elettroliti ed una soluzione di glucosio senza calcio.

Il contenitore è una sacca di plastica multistrato a doppio compartimento realizzata con i seguenti materiali (dall'esterno all'interno): PCCE / EVA e acido maleico / EVA / PE-PP copo e SEBS protetta da un involucro esterno impermeabile all'ossigeno.

L'involucro esterno consiste in un laminato plastico trasparente e contiene un sacchetto barriera per l'ossigeno. Il sacchetto deve essere gettato dopo la rimozione dell'involucro esterno. La plastica multistrato è compatibile con i lipidi.

I due compartimenti sono separati tra loro per mezzo di una membrana a rottura (vedere Figura 1). Al momento della somministrazione del prodotto, il contenuto

di entrambi i compartimenti viene miscelato mediante rottura della membrana che si effettua con una operazione di pressione o di arrotolamento sui compartimenti della sacca.

Agenzia Italiana del Farmaco

Sono disponibili tre diversi formati:

1 litro	Confezione: 8 sacche 1 sacca
1,5 litri	Confezione: 6 sacche 1 sacca
2 litri	Confezione: 4 sacche 1 sacca

I volumi dei compartimenti sono i seguenti:

Compartimenti	Formato della sacca		
	1 l	1,5 l	2 l
Soluzione di aminoacidi	500 ml	750 ml	1000 ml
Soluzione di glucosio	500 ml	750 ml	1000 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza: Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrane di separazione ed il miscelamento del contenuto di entrambi i compartimenti.

L'attivazione di CLINIMIX può essere effettuata sia con l'involucro esterno che dopo la sua rimozione.

f. Apertura dell'involucro esterno

- Sfilare l'involucro di rivestimento utilizzando le incisioni laterali.
- Usare solo se la soluzione è limpida, incolore o leggermente gialla ed il confezionamento integro.

g. Miscelazione delle soluzioni

- Assicurarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente.
- Impugnare saldamente la sacca ai lati della parte superiore.
- Premere o arrotolare per attivare (vedere Fig. 2).
- Miscelare il contenuto 2 o 3 volte.
- Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida e incolore o leggermente gialla.

h. Aggiunte a CLINIMIX (vedere anche il paragrafo 6.2)

Per fare un'aggiunta:

- Devono essere rispettate condizioni asettiche.
- Assicurarsi della stabilità e compatibilità degli additivi.
- Attivare i compartimenti della sacca prima di fare le aggiunte.
- Preparare il sito di iniezione della sacca.
- Perforare il punto di iniezione e iniettare le aggiunte utilizzando un ago per iniezione od un dispositivo per ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e gli additivi attentamente.
- Ispezionare la soluzione finale per colore e presenza di particelle.
- Controllare la sacca per eventuali perdite.
- Assicurarsi che sia seguita una corretta conservazione degli additivi.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, in caso di integrazione occorre valutare la compatibilità. Qualsiasi integrazione deve essere effettuata accuratamente ed in condizioni strettamente asettiche.

Attenzione: L'aggiunta può essere effettuata solo dopo aver rotto la membrana di separazione (dopo che le soluzioni sono state miscelate) per tutti gli additivi.

CLINIMIX può essere addizionato con:

- Emulsioni lipidiche (per esempio ClinOleic) in un quantitativo da 50 a 250 ml per litro di CLINIMIX

	CLINIMIX N17G35 1 l + 250 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N17G35 1,5 l + 500 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N17G35 2 l + 500 ml di lipidi al 20%
Azoto (g)	8,3	12,4	16,5
Aminoacidi (g)	50	75	100
Glucosio (g)	175	263	350
Lipidi (g)	50	100	100
Calorie totali (kcal)	1400	2350	2800
Calorie da glucosio (kcal)	700	1050	1400
Calorie da lipidi (kcal)	500	1000	1000
Rapporto glucosio/lipidi	58/42	51/49	58/42
Acetato (mmol)	43	65	86
Cloruri (mmol)	20	30	40
pH	6	6	6
Osmolarità (mOsm/l)	1255	1195	1255

- Elettroliti: per litro di CLINIMIX

	Sodio	Potassio	Magnesio	Calcio
Fino ad una concentrazione finale di	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

- Oligoelementi: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Rame	10 μ mol	Zinco	77 μ mol
	Cromo	0,14 μ mol	Manganese	2,5 μ mol
	Fluoro	38 μ mol	Cobalto	0,0125 μ mol
	Selenio	0,44 μ mol	Molibdeno	0,13 μ mol
	Iodio	0,5 μ mol	Ferro	10 μ mol

- Vitamine: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Vitamina A	1750 UI	Biotina	35 μ g
	Vitamina B6	2,27 mg	Vitamina B1	1,76 mg
	Vitamina D	110 UI	Acido folico	207 μ g
	Vitamina B12	3,0 μ g	Vitamina B2	2,07 mg
	Vitamina E	5,1 mg	Vitamina C	63 mg
	Vitamina PP	23 mg	Vitamina B5	8,63 mg
	Vitamina K	75 μ g		

I dati di stabilità in seguito a miscelazione di CLINIMIX con altre emulsioni lipidiche disponibili in commercio ed altri additivi o nutrienti sono disponibili su richiesta.

Se si osserva una leggera opalescenza, miscelare delicatamente in modo da ottenere una emulsione omogenea prima dell'infusione.

Le eventuali aggiunte devono essere effettuate in condizioni asettiche. Le aggiunte devono essere fatte con una siringa o mediante un set di trasferimento.

• Aggiunta con una siringa o set di trasferimento con ago

- Preparare il punto d'iniezione (il punto di accesso singolo, vedere Fig. 1).
- Perforare la membrana e iniettare.
- Miscelare la soluzione e gli additivi.

- Aggiunta mediante set di trasferimento munito di punta

- Fare riferimento alle “Istruzioni per l’uso” del set di trasferimento per lipidi utilizzato.
- Connettere la punta al sito di accesso ai lipidi (punto d’accesso più lungo).

- i. Preparazione per la somministrazione

- Appendere il contenitore.
- Rimuovere la protezione dal punto di somministrazione della sacca (vedere Fig. 1).
- Connettere saldamente il set di infusione al sito di somministrazione.
- Per uso singolo. Non conservare contenitori parzialmente usati e gettare tutta l’attrezzatura dopo l’uso. Non ricollegare sacche parzialmente usate. Non collegare in serie in modo da evitare l’embolia gassosa dovuta all’eventuale residuo di aria contenuta nella sacca primaria.

- j. Somministrazione

Per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo aver rotto la membrana di separazione tra i due compartimenti e dopo aver miscelato il contenuto dei due compartimenti.

Non riconnettere sacche parzialmente utilizzate.

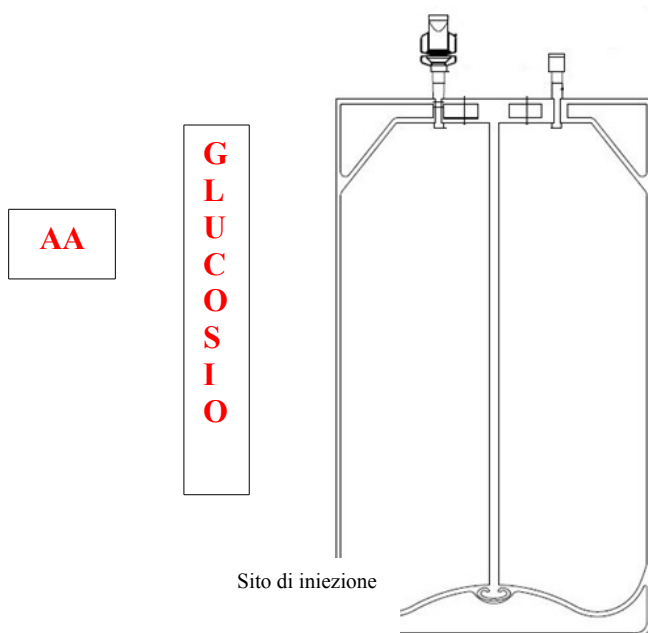
Evitare la connessione in serie delle sacche per evitare fenomeni embolici eventualmente provocati dall’aria residua contenuta nella sacca primaria.

Dove possibile è consigliato l’utilizzo di un filtro finale durante la somministrazione di tutte le soluzioni per nutrizione parenterale.

Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale di scarto devono essere eliminati in accordo alla legislazione locale.







Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall’esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione. L’esposizione di Clinimix alla luce ambientale, specialmente dopo l’aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall’esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.3).

Figura 1 Disegno della sacca



Sito di somministrazione

Figura 2 Premere o Arrotolare la sacca di Clinimix

<p>1.</p> 	<p>2.</p> 	<p>3.</p> 
<p>Strappare dall'alto per aprire l'involucro esterno.</p>	<p>Strappare la parte anteriore dell'involucro esterno per mostrare la sacca di Clinimix. Gettare l'involucro esterno e l'assorbitore di ossigeno.</p>	<p>Collocare la sacca di piatto, su una superficie orizzontale e pulita e con la maniglia rivolta verso di sé.</p>
<p>4.</p> 	<p>5.</p> 	<p>6.</p> 
<p>Sollevare l'area dell'occhiello di sospensione per rimuovere la soluzione dalla parte superiore della sacca. Arrotolare saldamente la parte</p>	<p>Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.</p>	<p>Appendere la sacca. Staccare, con un movimento rotatorio, la protezione dal punto di somministrazione. Collegare saldamente il connettore dello spike.</p>

superiore della sacca, finché la membrana di separazione non sia completamente aperta (circa per metà).

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.

Via del Serafico 89 00142 Roma

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLINIMIX N17G35 soluzione per infusione - 8 sacche da 500 ml + 500 ml
A.I.C. n. 032167393

CLINIMIX N17G35 soluzione per infusione - 6 sacche da 750 ml + 750 ml
A.I.C. n. 032167470

CLINIMIX N17G35 soluzione per infusione - 4 sacche da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167304

CLINIMIX N17G35 soluzione per infusione - 1 sacca da 500 ml + 500 ml A.I.C. n. 032167708

CLINIMIX N17G35 soluzione per infusione - 1 sacca da 750 ml + 750 ml A.I.C. n. 032167710

CLINIMIX N17G35 soluzione per infusione - 1 sacca da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167722

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Data di prima Autorizzazione Aprile 1996

Data dell'ultimo rinnovo: Giugno 2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2021

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CLINIMIX N17G35E, soluzione per infusione

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

CLINIMIX N17G35E è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi con elettroliti ed una soluzione di glucosio con calcio.

La soluzione iniettabile di aminoacidi contiene 15 L-aminoacidi (di cui 8 essenziali) necessari per le sintesi proteiche.

Il profilo degli aminoacidi è il seguente:

- Aminoacidi essenziali/Aminoacidi totali = 41,3%
- Aminoacidi essenziali/Azoto totale = 2,83%
- Aminoacidi ramificati/Aminoacidi totali = 19%

La composizione quantitativa di CLINIMIX N17G35E è la seguente:

	Soluzione di aminoacidi al 10% con elettroliti	Soluzione di glucosio al 35% con calcio
Principi attivi		
L-Leucina	7,30 g/l	
L-Fenilalanina	5,60 g/l	
L-Metionina	4,00 g/l	
L-Lisina	5,80 g/l	
(L-Lisina come cloridrato)	(7,25) g/l	
L-Isoleucina	6,00 g/l	
L-Valina	5,80 g/l	
L-Istidina	4,80 g/l	
L-Treonina	4,20 g/l	
L-Triptofano	1,80 g/l	
L-Alanina	20,70 g/l	
L-Arginina	11,50 g/l	
Glicina	10,30 g/l	
L-Prolina	6,80 g/l	
L-Serina	5,00 g/l	
L-Tirosina	0,40 g/l	
Sodio acetato, 3H ₂ O	6,80 g/l	
Potassio fosfato bibasico	5,22 g/l	
Sodio cloruro	1,17 g/l	
Magnesio cloruro, 6H ₂ O	1,02 g/l	
Glucosio		350 g/l
(Glucosio come monoidrato)		(385) g/l
Calcio cloruro, 2H ₂ O		0,66 g/l

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1

Dopo miscelazione del contenuto dei due compartimenti, la composizione della miscela binaria, per tutti i formati disponibili per la sacca, è la seguente:

N17G35E 1 l	N17G35E 1,5 l	N17G35E 2 l
----------------	------------------	----------------

Azoto (g)	8,3	12,4	16,5
Aminoacidi (g)	50	75	100
Glucosio (g)	175	263	350
Calorie totali (kcal)	900	1350	1800
Calorie da glucosio (kcal)	700	1050	1400
Sodio (mmol)	35	53	70
Potassio (mmol)	30	45	60
Magnesio (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcio (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetato (mmol)	75	113	150
Cloruri (mmol)	40	60	80
Fosfati come HPO ₄ ²⁻ (mmol)	15	23	30
pH	6		
Osmolarità (mOsm/l)	1625		

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione: le soluzioni di aminoacidi e glucosio sono limpide e incolori o leggermente gialle.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Nutrizione parenterale quando l'alimentazione orale od enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

Nei pazienti sottoposti a trattamento di nutrizione parenterale prolungata è possibile aggiungere, quale fonte sia di calorie che di acidi grassi essenziali, una emulsione lipidica a CLINIMIX.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale / di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché di energia o proteine aggiuntive somministrate per via orale / enterale. Negli adulti, il fabbisogno varia da 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1 g di aminoacidi/kg/die) a 0,32 g di azoto/kg/die (circa 2 g di aminoacidi/kg/die).

Nei bambini, il fabbisogno varia da a 0,16 g di azoto/kg/die (circa 1,0 g di aminoacidi/kg/die) a 0,40 g di azoto/kg/die (circa 2,5 g di aminoacidi/kg/die).

Negli adulti e nei pazienti dai 12 ai 18 anni di età il fabbisogno calorico varia da 25 kcal/kg/die a 40 kcal/kg/die, a seconda dello stato nutrizionale del paziente e del grado di catabolismo. I pazienti di età inferiore a 12 anni possono avere requisiti più elevati

La dose massima giornaliera di ogni componente di CLINIMIX N17G35E (per esempio aminoacidi e glucosio) deve essere scelta in funzione dei fabbisogni nutrizionali individuali totali e della tolleranza del paziente.

La velocità massima di infusione è di 1,4 ml/kg/ora o da 85 ml/ora a 100 ml/ora (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg). La dose massima giornaliera è di 30 ml/kg, per es. da 1800 ml a 2100 ml (per un paziente che pesi da 60 kg a 70 kg).

Popolazione pediatrica

Il dosaggio deve essere personalizzato in base al fabbisogno nutrizionale/di liquidi del paziente, al dispendio energetico, allo stato clinico, al peso corporeo e alla capacità di metabolizzare i costituenti di Clinimix, nonché all'energia o alle proteine aggiuntive somministrate per via orale/enterale. Inoltre, il fabbisogno giornaliero di liquidi, azoto ed energia diminuisce continuamente con l'età.

Possono esistere situazioni cliniche in cui i pazienti richiedono quantità di nutrienti che variano dalla composizione di Clinimix. In questa situazione, qualsiasi aggiustamento del volume (dose) deve tenere in considerazione l'effetto risultante che ciò avrà sul dosaggio di tutti gli altri componenti nutritivi di Clinimix. La velocità e il volume di infusione devono essere determinati dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa.

Questo prodotto non contiene gli aminoacidi cisteina e taurina, considerati condizionatamente essenziali per neonati e lattanti.

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

Per i bambini di età pari o superiore a 2 anni la cisteina e la taurina devono essere somministrate, se ritenuto necessario, dal medico consulente esperto in nutrizione parenterale pediatrica e fluidoterapia per via endovenosa

Età	Pazienti da 2 a 3 anni		Pazienti da 3 a 11 anni		Pazienti da 12 a 18 anni	
	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato	Dosaggio raccomandato ¹	Massimo Dosaggio raccomandato
Velocità di infusione (mL/kg/ora)		1,7		1,7		1,4

Fluidi (mL/kg/die)	80-120	40,0	60-100	40,0	50-80	33,1
Aminoacidi (g/kg/d) (Azoto (g/kg/d))	1,0-2,5 (0,16-0,4)	2,0 (0,32)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	2,0 (0,32)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,7(0,27)
Glucosio (g/kg/d)	2,2-8,6	7,0	1,4-8,6	7,0	0,7-5,8	5,8
Fattore limitante e la velocità		Magnesio		Aminoacidi e Magnesio		Glucosio

¹Valori massimi raccomandati dalle Linee Guida 2018 ESPGHAN/ESPEN

Modo di somministrazione

Solo per uso singolo.

Si raccomanda l'utilizzo immediato del contenuto dopo l'apertura della sacca e di non conservarlo per un'infusione successiva.

Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrana di separazione ed il miscelamento dei contenuti di entrambi i compartimenti.

Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida ed incolore o leggermente gialla. Per le istruzioni sulla preparazione e la manipolazione della soluzione vedere il paragrafo 6.6.

In caso di somministrazione periferica tenere in considerazione l'osmolarità della specifica soluzione per infusione. Le soluzioni o le miscele aventi una osmolarità superiore a 800 mOsm/l devono essere infuse in vena centrale (vedere anche il paragrafo 4.4).

Come indicato su base individuale, le vitamine e gli oligoelementi ed altri componenti (inclusi i lipidi) possono essere aggiunti al regime per prevenire carenze e complicazioni dello sviluppo (vedere il paragrafo 6.2).

La velocità di infusione deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora.

La velocità di somministrazione deve essere scelta in accordo al dosaggio, alle caratteristiche della soluzione infusa, al volume totale assunto nelle 24 ore ed alla durata della infusione. Il tempo di infusione deve essere superiore alle 8 ore. Per ridurre il rischio di ipoglicemia dopo l'interruzione, considerare una graduale diminuzione della velocità di flusso nell'ultima ora di somministrazione.

Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota ad uno dei principi attivi o degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 od ai componenti del contenitore.
- Disturbi del metabolismo degli aminoacidi.
- Iperglicemia grave.
- Acidosi metabolica, iperlattatemia.
- CLINIMIX con elettroliti (CLINIMIX N17G35E) non deve essere somministrato a pazienti con iperkaliemia e ipernatremia ed in pazienti con concentrazioni patologiche nel plasma di magnesio, calcio e/o fosforo.
- Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante con ceftriaxone e CLINIMIX N17G35E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato). Vedere i paragrafi 4.5 e 6.2 sulla co-somministrazione nei pazienti anziani.

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

AVVERTENZE

Con le formulazioni di CLINIMIX sono state segnalate reazioni di ipersensibilità all'infusione incluse ipotensione, ipertensione, cianosi periferica, tachicardia, dispnea, vomito, nausea, orticaria, eruzione cutanea, prurito, eritema, iperidrosi, piressia e brividi.

Anafilassi è stata segnalata con altri prodotti per nutrizione parenterale.

Prima di intraprendere una infusione endovenosa è necessario effettuare un monitoraggio clinico accurato. In caso di segnali o sintomi anormali, per es. ipersensibilità o reazione all'infusione, quest'ultima deve essere subito interrotta.

Le soluzioni contenenti glucosio devono essere usate con cautela, se proprio, in pazienti con allergia nota al granturco o suoi derivati.

Sono stati segnalati precipitati vascolari polmonari nei pazienti che ricevono nutrizione parenterale. In alcuni casi gli esiti sono stati fatali. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio. Sono stati segnalati precipitati in soluzione anche in assenza di sale fosfato. Sono stati segnalati precipitati anche lontano dal filtro in linea e una sospetta formazione di precipitato in vivo. Nei casi in cui si presentino segni di sofferenza polmonare, l'infusione deve essere interrotta e deve essere avviata una valutazione medica. In aggiunta all'ispezione della soluzione, anche il set e il catetere di infusione devono essere periodicamente controllati per la presenza di precipitati.

In pazienti di età superiore ai 28 giorni (adulti inclusi) il ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente a soluzioni endovenose contenenti calcio incluso CLINIMIX N17G35E attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore ad Y).

Se si usa la stessa linea di infusione per la somministrazione sequenziale, la linea deve essere lavata accuratamente con un liquido compatibile tra le infusioni.

Infezione e sepsi possono presentarsi come risultato dell'utilizzo di cateteri endovenosi per la somministrazione delle formulazioni parenterali, manutenzione dei cateteri inadeguata o soluzioni contaminate. L'immunosoppressione ed altri fattori quali l'iperglicemia, la malnutrizione e/o il loro stato di malattia latente, possono predisporre i pazienti a complicazioni da infezione.

Un accurato controllo sintomatico e di laboratorio per febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche riguardanti il dispositivo di accesso e il riscontro di iperglicemia possono aiutare a riconoscere precocemente le infezioni.

La comparsa di complicazioni settiche può essere ridotta aumentando l'attenzione ad adottare tecniche asettiche nel posizionamento e nella manutenzione del catetere, come anche nella preparazione della formula nutritiva.

La rialimentazione di pazienti gravemente sottanutriti può provocare la sindrome da rialimentazione, che è caratterizzata dallo spostamento intracellulare di potassio, fosforo e magnesio quando il paziente entra in fase anabolica. Possono svilupparsi anche carenza di tiamina e ritenzione di liquidi. Un monitoraggio attento e un aumento lento dell'assunzione di nutrienti, oltre a evitare una sovralimentazione, possono prevenire queste complicazioni.

Le soluzioni ipertoniche se infuse in vena periferica possono causare irritazione venosa. La scelta di una somministrazione per vena periferica o centrale dipende dalla osmolarità finale della miscela da infondere. Il limite di osmolarità generalmente accettato per una somministrazione in vena periferica è di 800 mOsm/l ma può variare considerevolmente in funzione dell'età, delle condizioni generali del soggetto e delle caratteristiche delle vene periferiche.

Non collegare sacche in serie per evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuto nella sacca primaria.

PRECAUZIONI

Prima di iniziare l'infusione, devono essere corretti gravi elettroliti disordini dell'equilibrio idro-elettrolitico, gravi stati di sovraccarico di fluidi e gravi disordini metabolici.

Possono verificarsi complicazioni metaboliche se l'assunzione di nutrienti non viene adattata alle esigenze del paziente o se il valore metabolico di un dato componente della dieta non viene valutato accuratamente. Effetti metabolici indesiderati possono derivare dalla somministrazione di nutrienti insufficienti o

eccessivi o dalla composizione di una miscela inadatta alle esigenze di un paziente particolare.

Per un corretto monitoraggio in fase di somministrazione sono necessarie valutazioni cliniche ed esami di laboratorio frequenti. Questi devono includere lo ionogramma ed i test di funzionalità epatica e renale.

I fabbisogni di elettroliti in pazienti trattati con le soluzioni devono essere accuratamente determinati e monitorati, specialmente per quanto riguarda le soluzioni prive di elettroliti. CLINIMIX senza elettroliti non deve essere utilizzato in caso di ipokaliemia e iponatremia.

L'intolleranza al glucosio è una complicazione metabolica comune nei pazienti gravemente depleti. A seguito dell'infusione dei prodotti possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare. Il livello di glucosio nel sangue e nelle urine deve essere monitorato di routine e, per i pazienti diabetici, il dosaggio dell'insulina, se necessario, deve essere conseguentemente adattato.

Utilizzare con prudenza in pazienti con insufficienza renale, in particolare in presenza di iperkaliemia, a causa del rischio di sviluppo o aggravamento dell'acidosi metabolica e dell'iperazotemia, se non viene eseguita la rimozione extrarenale delle scorie. In questi pazienti si deve tenere sotto stretto controllo lo stato dei fluidi e degli elettroliti. In caso di insufficienza renale grave devono essere preferite soluzioni aminoacidiche adeguatamente formulate.

Utilizzare CLINIMIX con prudenza in pazienti con insufficienza surrenale.

Evitare sovraccarichi circolatori in particolare in pazienti con edema polmonare, insufficienza e/o scompenso cardiaco. Lo stato dei fluidi deve essere strettamente controllato.

In pazienti con malattia epatica preesistente o con insufficienza epatica, oltre ai test di funzionalità epatica di routine, devono essere controllati eventuali sintomi di iperammoniemia.

E' noto che disordini epatobiliari inclusi colestasi, steatosi epatica, fibrosi e cirrosi che potenzialmente portano all'insufficienza epatica, come pure la colicistite, la colelitiasi, possono svilupparsi in alcuni pazienti in nutrizione parenterale. Si ritiene che l'eziologia di questi disordini sia dovuta a più fattori e che possa differire tra pazienti. Pazienti che mostrano parametri di laboratorio anormali o altri segni di disordini epatobiliari devono essere subito indirizzati ad un medico specializzato in disfunzioni epatiche che possa identificare i fattori scatenanti e contribuenti, oltre ad individuare possibili interventi terapeutici e di profilassi.

Un aumento dell'ammoniaca nel sangue ed iperammoniemia possono verificarsi in pazienti che ricevono soluzioni aminoacidiche. In alcuni pazienti questo può significare la presenza di un disordine congenito del metabolismo aminoacidico (vedere il paragrafo 4.3) o insufficienza epatica.

L'ammoniaca nel sangue deve essere misurata frequentemente nei neonati e nei bambini per rilevare iperammoniemia, che potrebbe significare la presenza di una anomalia congenita del metabolismo aminoacidico.

A seconda dell'eziologia e dell'entità dell'iperammoniemia potrebbe essere richiesto un intervento immediato.

Un'infusione troppo rapida di amminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In caso di insorgenza di questi sintomi, interrompere immediatamente l'infusione.

In generale scegliere con cautela la dose per i pazienti anziani, in modo da tenere in considerazione la maggiore frequenza della diminuzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e la presenza di malattie concomitanti o di altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale non è raccomandato per neonati pretermine e nati a termine e per bambini di età inferiore a 2 anni.

- Non sono stati effettuati studi sulla popolazione pediatrica.
- Vedere sopra circa il monitoraggio della iperammoniemia nei pazienti pediatrici.

L'esposizione alla luce delle soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può causare la generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, Clinimix deve essere protetto dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi sulle interazioni.

Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante di ceftriaxone e CLINIMIX N17G35E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato) (vedere il paragrafo 4.3).

In pazienti con età superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti) ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente per via endovenosa con soluzioni contenenti calcio, incluso CLINIMIX N17G35E tramite la stessa linea di infusione. Se viene utilizzata la stessa linea di infusione per somministrazioni susseguenti, la linea deve essere lavata internamente con un fluido compatibile tra le infusioni (vedere paragrafo 4.4).

A causa del suo contenuto di potassio, CLINIMIX N17G35E deve essere somministrato con cautela in pazienti trattati con agenti o prodotti che possono causare iperkaliemia o aumentare il rischio di iperkaliemia, come i diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene), con gli ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, o gli immunosoppressori tacrolimo e ciclosporine.

4.6 **Fertilità, gravidanza ed allattamento**

La sicurezza d'impiego di CLINIMIX nella fertilità, in gravidanza e in allattamento non è stata accertata per la mancanza di studi clinici. Il medico prescrittore deve valutare il rapporto rischio/beneficio per somministrare CLINIMIX durante la gravidanza o l'allattamento.

4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

Potenziati effetti indesiderati si possono verificare come risultato di un utilizzo non appropriato, per esempio sovradosaggio o eccessiva velocità di infusione (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9).

Reazioni Avverse post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con le formulazioni di CLINIMIX nella fase di post-marketing, elencate con Classificazione Organo-Sistemica (SOC) MedDRA e con Termini Preferiti.

Classificazione (SOC)	Organo-Sistemica	Termine MedDRA preferito	Frequenza ^a
Disordini del sistema immunitario		Iipersensibilità *	Non nota

^a: La frequenza viene definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Include le seguenti manifestazioni: Ipotensione, Ipertensione, Cianosi periferica, Tachicardia, Dispnea, Vomito, Nausea, Orticaria, eruzione cutanea, Prurito, Eritema, Iperidrosi, Piressia, Brividi.

Reazioni di classe

Altre Reazioni avverse riportate con la nutrizione parenterale includono:

- Anafilassi.
- Precipitati vascolari polmonari.
- Iperglicemia, Iperammoniemia, Azotemia.
- Insufficienza epatica, Cirrosi epatica, Fibrosi epatica, Colestasi, Steatosi epatica, Aumento della bilirubina nel sangue, Aumento degli enzimi epatici.
- Colecistiti, Colelitiasi.
- Tromboflebiti nel sito di iniezione, irritazione venosa (flebiti nel sito di iniezione, dolore, eritema, calore, rigonfiamento, indurimento).

L'intolleranza al glucosio è una comune complicazione metabolica in pazienti seriamente depleti. Con l'infusione del prodotto possono verificarsi iperglicemia glicosuria e sindrome iperosmolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione inappropriata (sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore rispetto a quella raccomandata), si possono manifestare ipervolemia, disturbi elettrolitici o acidosi che possono portare a conseguenze gravi o fatali. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione. Se appropriato dal punto di vista medico, possono essere indicati ulteriori interventi.

Con una eccessiva infusione di glucosio possono insorgere iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare.

Una infusione troppo rapida di aminoacidi può causare nausea, vomito e brividi. In tali casi interrompere immediatamente l'infusione (vedere il paragrafo 4.4).

In casi gravi possono essere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono includere misure correttive appropriate con particolare attenzione al sistema respiratorio e cardiovascolare.

5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/miscele.
Codice ATC: B05BA10

CLINIMIX, soluzione per infusione, in quanto liquido per nutrizione endovenosa parenterale, fornisce il supporto nutrizionale necessario al mantenimento del complesso equilibrio azoto-energia che può essere alterato da deplezioni nutrizionali e traumi.

Le soluzioni di CLINIMIX forniscono una fonte di azoto in forma biologicamente disponibile (L-aminoacidi), i carboidrati (come glucosio) e gli elettroliti.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Gli aminoacidi, gli elettroliti ed il glucosio di CLINIMIX vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti allo stesso modo delle singole soluzioni endovenose di aminoacidi, elettroliti e glucosio infuse separatamente.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati eseguiti studi preclinici con CLINIMIX.

Gli studi preclinici eseguiti utilizzando le soluzioni di aminoacidi e glucosio contenute in CLINIMIX alle diverse composizioni qualitative e concentrazioni non hanno rivelato, tuttavia, tossicità specifica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione di aminoacidi: Acido acetico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

Soluzione di glucosio: Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Eventuali integrazioni possono essere incompatibili, fare riferimento al produttore per maggiori dettagli. Se le integrazioni si rendono necessarie, la compatibilità e la stabilità delle miscele finali devono essere controllate.

Non somministrare la soluzione prima, dopo o contemporaneamente ad una emotrasfusione utilizzando la stessa linea, al fine di evitare possibili fenomeni di pseudoagglutinazione.

CLINIMIX N17G35E contiene ioni calcio che aumentano il rischio della formazione di precipitati coagulati nel sangue o componenti del sangue trattati con citrato come anticoagulante/conservante.

Come per altre miscele per nutrizione parenterale, devono essere considerati i rapporti tra calcio e fosfato. Una aggiunta eccessiva di calcio e fosfato, specialmente sotto forma di sali minerali, può portare alla formazione di precipitati di fosfato di calcio.

Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento concomitante di ceftriaxone e CLINIMIX N17G35E è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di infusione con linee separate (vi è il rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato).

In pazienti con età superiore ai 28 giorni (inclusi gli adulti) ceftriaxone non deve essere somministrato simultaneamente per via endovenosa con soluzioni contenenti calcio, incluso CLINIMIX N17G35E tramite la stessa linea di infusione (vedere paragrafo 4.4).

Se viene utilizzata la stessa linea di infusione per somministrazioni susseguenti, la linea deve essere lavata internamente con un fluido compatibile tra le infusioni.

6.3 Periodo di validità

- Per la sacca a doppio comparto protetta dall'involucro esterno, il periodo di validità è di 2 anni.
- E' stata dimostrata una stabilità chimica e fisica una volta rotta la membrana di separazione, di 7 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C.

- Una volta effettuate le miscele, da un punto di vista microbiologico, la miscela deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero eccedere le 24 ore tra 2 e 8 °C, a meno che le miscele non siano state effettuate in area controllata ed in condizioni asettiche. Se in circostanze eccezionali sono richiesti tempi di conservazione più lunghi, si può contattare il produttore dato che sono disponibili informazioni relative alla stabilità chimica e fisica per 7 giorni dalla miscelazione a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C seguita da 48 ore a temperatura inferiore a 25°C per i prodotti elencati nel paragrafo 6.6.c.
- Quando impiegata in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

Mantenere il contenitore nella scatola di cartone per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CLINIMIX N17G35E è confezionato in una sacca di plastica a doppio compartimento contenente rispettivamente una soluzione di aminoacidi con elettroliti ed una soluzione di glucosio con calcio.

Il contenitore è una sacca di plastica multistrato a doppio compartimento realizzata con i seguenti materiali (dall'esterno all'interno): PCCE / EVA e acido maleico / EVA / PE-PP copo e SEBS protetta da un involucro esterno impermeabile all'ossigeno.

L'involucro esterno consiste in un laminato plastico trasparente e contiene un sacchetto barriera per l'ossigeno. Il sacchetto deve essere gettato dopo la rimozione dell'involucro esterno. La plastica multistrato è compatibile con i lipidi.

I due compartimenti sono separati tra loro per mezzo di una membrana a rottura (vedere Figura 1).. Al momento della somministrazione del prodotto, il contenuto di entrambi i compartimenti viene miscelato mediante rottura della membrana che si effettua con una operazione di pressione o di arrotolamento sui compartimenti della sacca.

Sono disponibili tre diversi formati:

1 litro	Confezione: 8 sacche
	1 sacca

1,5 litri	Confezione: 6 sacche 1 sacca
2 litri	Confezione: 4 sacche 1 sacca

I volumi dei compartimenti sono i seguenti:

Compartimenti	Formato della sacca		
	1 l	1,5 l	2 l
Soluzione di aminoacidi	500 ml	750 ml	1000 ml
Soluzione di glucosio	500 ml	750 ml	1000 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenza: Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura della membrane di separazione ed il miscelamento del contenuto di entrambi i compartimenti.

L'attivazione di CLINIMIX può essere effettuata sia con l'involucro esterno che dopo la sua rimozione.

a. Apertura dell'involucro esterno

- Sfilare l'involucro di rivestimento utilizzando le incisioni laterali.
- Usare solo se la soluzione è limpida, incolore o leggermente gialla ed il confezionamento integro.

b. Miscelazione delle soluzioni

- Assicurarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente.
- Impugnare saldamente la sacca ai lati della parte superiore.
- Premere o arrotolare per attivare (vedere Fig. 2).
- Miscelare il contenuto 2 o 3 volte.
- Aspetto della soluzione dopo la miscelazione: soluzione limpida e incolore o leggermente gialla.

c. Aggiunte a CLINIMIX (vedere anche il paragrafo 6.2)

Per fare un'aggiunta:

- Devono essere rispettate condizioni asettiche.
- Assicurarsi della stabilità e compatibilità degli additivi.
- Attivare i compartimenti della sacca prima di fare le aggiunte.
- Preparare il sito di iniezione della sacca.
- Perforare il punto di iniezione e iniettare le aggiunte utilizzando un ago per iniezione od un dispositivo per ricostituzione.
- Miscelare il contenuto della sacca e gli additivi attentamente.
- Ispezionare la soluzione finale per colore e presenza di particelle.
- Controllare la sacca per eventuali perdite.

- Assicurarsi che sia seguita una corretta conservazione degli additivi.

Come per tutti i prodotti per uso parenterale, in caso di integrazione occorre valutare la compatibilità. Qualsiasi integrazione deve essere effettuata accuratamente ed in condizioni strettamente asettiche.

Attenzione: L'aggiunta può essere effettuata solo dopo aver rotto la membrana di separazione (dopo che le soluzioni sono state miscelate) per tutti gli additivi.

CLINIMIX può essere addizionato con:

- Emulsioni lipidiche (per esempio ClinOleic) in un quantitativo da 50 a 250 ml per litro di CLINIMIX

	CLINIMIX N17G35E 1 l + 250 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N17G35E 1,5 l + 500 ml di lipidi al 20%	CLINIMIX N17G35E 2 l + 500 ml di lipidi al 20%
Azoto (g)	8,3	12,4	16,5
Aminoacidi (g)	50	75	100
Glucosio (g)	175	263	350
Lipidi (g)	50	100	100
Calorie totali (kcal)	1400	2350	2800
Calorie da glucosio (kcal)	700	1050	1400
Calorie da lipidi (kcal)	500	1000	1000
Rapporto glucosio/lipidi	58/42	51/49	58/42
Sodio (mmol)	35	53	70
Potassio (mmol)	30	45	60
Magnesio (mmol)	2,5	3,8	5,0
Calcio (mmol)	2,3	3,4	4,5
Acetato (mmol)	75	113	150
Cloruri (mmol)	40	60	80
Fosfati come HPO ₄ ²⁻ (mmol)	15	23	30
pH	6	6	6
Osmolarità (mOsm/l)	1360	1290	1360

- Elettroliti: per litro di CLINIMIX

	Sodio	Potassio	Magnesio	Calcio
Fino ad una concentrazione finale di	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

- Oligoelementi: per litro di CLINIMIX

Fino ad una	Rame	10 µmol	Zinco	77 µmol
	Cromo	0,14 µmol	Manganese	2,5 µmol

concentrazione finale di	Fluoro	38 μmol	Cobalto	0,0125 μmol
	Selenio	0,44 μmol	Molibdeno	0,13 μmol
	Iodio	0,5 μmol	Ferro	10 μmol

- Vitamine: per litro di CLINIMIX

Fino ad una concentrazione finale di	Vitamina A	1750 UI	Biotina	35 μg
	Vitamina B6	2,27 mg	Vitamina B1	1,76 mg
	Vitamina D	110 UI	Acido folico	207 μg
	Vitamina B12	3,0 μg	Vitamina B2	2,07 mg
	Vitamina E	5,1 mg	Vitamina C	63 mg
	Vitamina PP	23 mg	Vitamina B5	8,63 mg
	Vitamina K	75 μg		

I dati di stabilità in seguito a miscelazione di CLINIMIX con altre emulsioni lipidiche disponibili in commercio ed altri additivi o nutrienti sono disponibili su richiesta.

Se si osserva una leggera opalescenza, miscelare delicatamente in modo da ottenere una emulsione omogenea prima dell'infusione.

Le eventuali aggiunte devono essere effettuate in condizioni asettiche. Le aggiunte devono essere fatte con una siringa o mediante un set di trasferimento.

• Aggiunta con una siringa o set di trasferimento con ago

- Preparare il punto d'iniezione (il punto di accesso singolo, vedere Fig. 1).
- Perforare la membrana e iniettare.
- Miscelare la soluzione e gli additivi.

• Aggiunta mediante set di trasferimento munito di punta

- Fare riferimento alle "Istruzioni per l'uso" del set di trasferimento per lipidi utilizzato.
- Connettere la punta al sito di accesso ai lipidi (punto d'accesso più lungo).

f. Preparazione per la somministrazione

- Appendere il contenitore.
- Rimuovere la protezione dal punto di somministrazione della sacca (vedere Fig. 1).

- Connettere saldamente il set di infusione al sito di somministrazione.
- Per uso singolo. Non conservare contenitori parzialmente usati e gettare tutta l'attrezzatura dopo l'uso. Non ricollegare sacche parzialmente usate. Non collegare in serie in modo da evitare l'embolia gassosa dovuta all'eventuale residuo di aria contenuta nella sacca primaria.

g. Somministrazione

Per uso singolo.

Somministrare il prodotto solo dopo aver rotto la membrana di separazione tra i due compartimenti e dopo aver miscelato il contenuto dei due compartimenti.

Non riconnettere sacche parzialmente utilizzate.

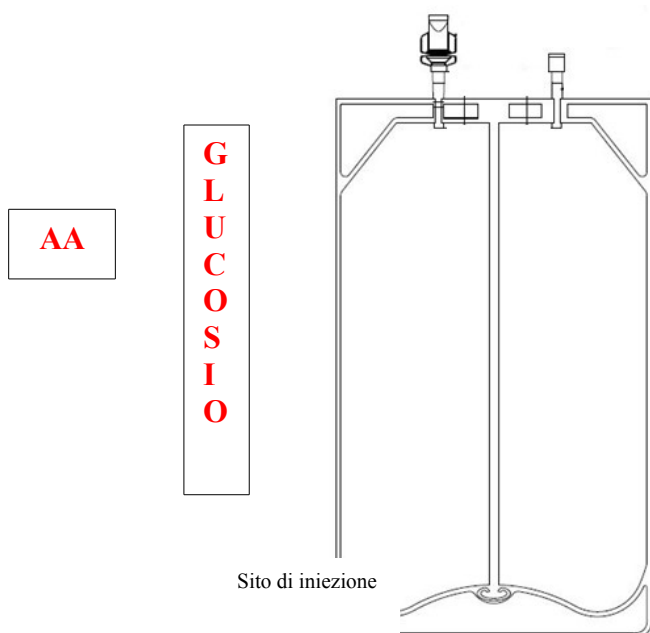
Evitare la connessione in serie delle sacche per evitare fenomeni embolici eventualmente provocati dall'aria residua contenuta nella sacca primaria.

Dove possibile è consigliato l'utilizzo di un filtro finale durante la somministrazione di tutte le soluzioni per nutrizione parenterale.

Qualsiasi prodotto non utilizzato o materiale di scarto devono essere eliminati in accordo alla legislazione locale.







Quando impiegato in bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione. L'esposizione di Clinimix alla luce ambientale, specialmente dopo l'aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall'esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.3).

Figura 1 Disegno della sacca



Sito di somministrazione

Figura 2 Premere o Arrotolare la sacca di Clinimix

<p>1.</p> 	<p>2.</p> 	<p>3.</p> 
<p>Strappare dall'alto per aprire l'involucro esterno.</p>	<p>Strappare la parte anteriore dell'involucro esterno per mostrare la sacca di Clinimix. Gettare l'involucro esterno e l'assorbitore di ossigeno.</p>	<p>Collocare la sacca di piatto, su una superficie orizzontale e pulita e con la maniglia rivolta verso di sé.</p>
<p>4.</p> 	<p>5.</p> 	<p>6.</p> 
<p>Sollevare l'area dell'occhiello di sospensione per rimuovere la soluzione dalla parte superiore della sacca. Arrotolare</p>	<p>Mescolare la sacca capovolgendola per circa 3 volte.</p>	<p>Appendere la sacca. Staccare, con un movimento rotatorio, la protezione dal punto di somministrazione. Collegare saldamente il</p>

saldamente la parte superiore della sacca, finché la membrana di separazione non sia completamente aperta (circa per metà).	connettore dello spike.
---	-------------------------

7 **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A.

Via del Serafico 89 00142 Roma

8 **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLINIMIX N17G35E soluzione per infusione - 8 sacche da 500 ml + 500 ml
A.I.C. n. 032167405

CLINIMIX N17G35E soluzione per infusione - 6 sacche da 750 ml + 750 ml
A.I.C. n. 032167482

CLINIMIX N17G35E soluzione per infusione - 4 sacche da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167316

CLINIMIX N17G35E soluzione per infusione - 1 sacca da 500 ml + 500 ml
A.I.C. n. 032167619

CLINIMIX N17G35E soluzione per infusione - 1 sacca da 750 ml + 750 ml
A.I.C. n. 032167621

CLINIMIX N17G35E soluzione per infusione - 1 sacca da 1000 ml + 1000 ml
A.I.C. n. 032167633

9 **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Data di prima Autorizzazione: Aprile 1996

Data dell'ultimo rinnovo: Giugno 2010

10 **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2021