

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PRIMENE 10 %, oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

	g/l
L-Isoleucine	6,70
L-Leucine	10,0
L-Valine	7,60
L-Lysine	11,0
L-Methionine	2,40
L-Fenylalanine	4,20
L-Treonine	3,70
L-Tryptofaan	2,00
L-Arginine	8,40
L-Histidine	3,80
L-Alanine	8,00
L-Asparaginezuur	6,00
L-Cysteïne	1,89
L-Glutaminezuur	10,0
Aminoazijnzuur	4,00
L-Proline	3,00
L-Serine	4,00
L-Tyrosine	0,45
L-Ornithinehydrochloride	3,18
Taurine	0,60
Appelzuur : tot pH	5,5
Water voor injecties tot	1000 ml
Stikstof : totaal	15,0 g/l
Aminozuren	100 g/l
Chloriden	19 mmol/l
Osmolariteit	780 mOsm/l

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie voor intraveneuze toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Parenterale voeding van pasgeborenen, à terme of prematuur, van zuigeling of ouder kind, indien orale of enterale voeding niet toereikend, onmogelijk of gecontra-indiceerd is.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het instellen en de duur van parenterale voeding alsook de dosering (dosis en toedieningssnelheid) hangen af van:

- gewicht, leeftijd en eiwitkatabolisme van het kind :
1,5 – 3 g aminozuren per kg per 24 uur
d.w.z. 0,23 – 0,46 g stikstof per kg per 24 uur,
15 – 30 ml PRIMENE 10 % per kg per 24 uur.
- de behoeften aan stikstof van de patiënt
- het vermogen van de patiënt tot metaboliseren van de bestanddelen van PRIMENE 10 %
- aanvullende voeding van de patiënt die parenteraal en/of enteraal kan worden gegeven.

Bij neonati dient een opklimmende dosis gegeven te worden totdat na een week de volledige dosis is bereikt. De infusiesnelheid dient de 0,05 ml per kg per minuut niet te overschrijden.

Toedieningsmogelijkheden

PRIMENE 10 % mono : centrale ader.

PRIMENE 10 % bij gelijktijdige toediening van een andere vloeistof, in overeenstemming met de uiteindelijke osmolariteit van de toegediende oplossing : perifere of centrale ader.

Toedieningssnelheid en -duur

Aanbevolen toedieningssnelheden :

- Pasgeborenen en zuigelingen : continu infuus (meer dan 24 uur).
- Kinderen : - continu infuus (meer dan 24 uur);
- cyclisch infuus (meer dan ongeveer 12 uur binnen 24 uur).

Tijdens het eerste uur moet de toedieningssnelheid geleidelijk aan worden verhoogd.

De toedieningssnelheid dient aangepast te worden overeenkomstig de dosering, eigenschappen van de oplossing in het infuus, de totaal opgenomen hoeveelheid per 24 uur en de duur van de infusie.

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie lopen een hoger risico op uremie.

Wijze van toediening

PRIMENE 10 % is bestemd voor intraveneus gebruik.

PRIMENE 10 % wordt gewoonlijk toegepast bij gelijktijdige toediening met een energiebron bestemd voor de behoeften van het kind.

Vitaminen en sporenelementen alsook andere componenten (waaronder dextrose en lipiden) kunnen, indien aangewezen voor een specifieke patiënt, worden toegevoegd aan het parenterale voedingsschema om tegemoet te komen aan de behoeften aan voedingsstoffen alsook om deficiënties en het ontwikkelen van complicaties te voorkomen (zie Gevallen van onverenigbaarheid).

Bij gebruik bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 2 jaar moet de oplossing (in flessen en toedieningssets) tegen blootstelling aan licht te worden beschermd totdat de toediening is voltooid (zie rubriek 4.4, 6.3 en 6.6).

4.3. Contra-indicaties

PRIMENE 10 % is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- kinderen met een aangeboren afwijking in het metabolisme van een of meer aminozuren.
- ernstige lever- en nierinsufficiëntie (de functies dienen dus te worden bepaald), shock, hartinsufficiëntie, hyperhydratie, metabole acidose en septische verschijnselen.

4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Precipitaten bij patiënten die parenterale voeding krijgen

Bij patiënten die parenterale voeding krijgen, zijn pulmonale vasculaire precipitaten gemeld. Sommige gevallen hadden een dodelijke afloop. Overmatige toevoeging van calcium en fosfaat verhoogt het risico op de vorming van calciumfosfaatprecipitaten. Precipitaten zijn zelfs gemeld zonder fosfaat-zout in de oplossing. Distale precipitatie van de in-line filter en vermoede vorming van precipitaten *in vivo* zijn ook gemeld.

Als er tekenen van longproblemen optreden, moet de infusie worden stopgezet en moet er een medische evaluatie worden opgestart.

Naast het inspecteren van de oplossing moeten ook de infusieset en de katheter regelmatig op precipitaten worden gecontroleerd.

Refeeding-syndroom bij patiënten die parenterale voeding krijgen

Sterk ondervoede patiënten opnieuw voeding geven, kan leiden tot het refeeding-syndroom dat wordt gekenmerkt door de intracellulaire verschuiving van kalium, fosfor en magnesium naarmate de patiënt anabool wordt. Er kan ook een tekort aan thiamine en vochtretentie ontstaan. Verhoog traag de inname van voedingsstoffen en vermijd overvoeding om complicaties te voorkomen.

Controles

Patiënten die parenterale voeding krijgen, moeten zorgvuldig gecontroleerd worden om complicaties, geassocieerd met toediening van parenterale voedingsoplossingen, tot een minimum te beperken. Patiënten of situaties die zorgvuldige controle vereisen, omvatten:

- Levercomplicaties (waaronder cholestase, leversteatose, fibrose en cirrose, mogelijk leidend tot leverfalen, alsook cholecystitis en cholelithiasis).
- Patiënten met een bestaande leverziekte of leverinsufficiëntie voor symptomen van hyperammoniëmie.
- Pasgeborenen en zuigelingen < 2 jaar oud voor symptomen van hyperammoniëmie (bv. lethargie, prikkelbaarheid, slechte voeding, hyperventilatie en epileptische aanvallen) teneinde complicaties te vermijden waaronder vertraagde ontwikkeling en intellectueel onvermogen.
- Patiënten met nierinsufficiëntie (met bv. uremie).
- Tromboflebitis op de infusieplaats en veneuze irritatie.
- Patiënten met ernstige water- en elektrolytenstoornissen, ernstig overmatig watergehalte in het lichaam met inbegrip van patiënten met longoedeem of hartfalen en ernstige stofwisselingsstoornissen.

Bij toediening van aminozuren in het kader van parenterale voeding van prematuren, zuigelingen en jonge kinderen dienen de volgende laboratoriumwaarden regelmatig te worden gecontroleerd : ureumstikstof, zuur-

base-evenwicht, serumionogram, leverenzymen, lipideconcentratie (indien tevens vetemulsies worden geïnfundeerd), vochtbalans en eventueel serumaminozuren spectrum.

Leverfunctie

Een stijging van het bloedammoniakgehalte en hyperammoniëmie kunnen optreden bij patiënten die aminozuuroplossingen krijgen. Bij sommige patiënten kan dit duiden op een aangeboren afwijking van het aminozuurmetabolisme (zie rubriek 4.3) of leverinsufficiëntie.

Aanvullende voorzorgen

Blootstelling aan licht van oplossingen voor intraveneuze parenterale voeding kan, met name na bijmenging van spoorelementen en/of vitaminen, ongewenste effecten hebben op de klinische uitkomst bij pasgeborenen, vanwege vorming van peroxiden en andere afbraakproducten. Bij gebruik bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 2 jaar moet PRIMENE 10% tegen omgevingslicht worden beschermd totdat de toediening is voltooid (zie rubriek 4.2, 6.3 en 6.6).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

PRIMENE 10 % wordt gewoonlijk toegepast bij gelijktijdige toediening met een energiebron bestemd voor de behoeften van het kind. Andere toevoegingen zijn niet aangeraden.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Primene is niet geïndiceerd voor volwassen vrouwen.

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van Primene tijdens zwangerschap is niet aangetoond in klinische studies. Gegevens van een beperkt aantal gedocumenteerde zwangerschappen wijzen niet op nadelige gevolgen voor de vrucht. Gezien de farmacologische werking worden er geen nadelige effecten verwacht. Indien nodig kan dit geneesmiddel overeenkomstig het voorschrift worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Primene tijdens de lactatieperiode. Echter, nadelige effecten op de zuigeling worden niet verwacht. Daarom kan Primene indien nodig en overeenkomstig het voorschrift worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het mogelijk effect van Primene op de vruchtbaarheid beschikbaar.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Niet van toepassing.

4.8. Bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn vastgesteld in postmarketing-meldingen van PRIMENE 10 %, toegediend als onderdeel van parenterale voeding. De frequentie van de in deze rubriek vermelde bijwerkingen kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/ orgaanklasse	Voorkeursterm van MedDRA	Frequentie
IMMUUN- SYSTEEM- AANDOENINGEN	Overgevoeligheidsreactie die zich manifesteert als: <ul style="list-style-type: none">• gezichtsoedeem,• ooglidooedeem,• rash	Niet bekend

Bijwerkingen gemeld met parenterale aminozuurproducten omvatten:

- uremie, hyperammoniëmie

Bijwerkingen gemeld met parenterale voeding waarbij de component aminozuur oorzakelijk verband heeft of een bijdrage levert, zijn onder meer:

- anafylactische/anafylactoïde reacties, waaronder huid-, gastro-intestinale, en ernstige circulatoire (shock) en respiratoire manifestaties alsook andere overgevoeligheids-/infusiereacties, waaronder pyrexie, koude rillingen, hypotensie, hypertensie, artralgie, myalgie, urticaria, pruritus, erytheem en hoofdpijn
- leverfalen, hepatische cirrose, leverfibrose, cholestase, hepatische steatose, bloedbilirubine verhoogd, leverenzym verhoogd; cholecystitis, cholelithiase
- metabole acidose
- pulmonaire, vasculaire precipitaten
- necrose, blaarvorming, zwelling, littekenvorming, huidverkleuring op de infuusplaats in geval van extravasatie (zie ook de vermelding van reactie op de infuusplaats in rubriek 4.4)
- Indien toegediend via perifere venen, kan zich tromboflebitis voordoen op de infuusplaats; veneuze irritatie (flebitis op infuusplaats, pijn op infuusplaats, warmte op infuusplaats, zwelling van infuusplaats, induratie van infuusplaats).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van dit geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

In geval van overmatige toediening (overdosering en/of een hogere infusiesnelheid dan aanbevolen), kunnen hypervolemie, een verstoorde elektrolytenhuishouding, acidose en/of uremie voorkomen. Er bestaat de mogelijkheid van metabole acidose en van verhoogd ureumgehalte in het bloed bij kinderen met nierinsufficiëntie.

De infusie moet onmiddellijk worden stopgezet. Indien medisch noodzakelijk, kan een verdere interventie aangewezen zijn om klinische complicaties te voorkomen.

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering. Noodprocedures moeten bestaan uit aangewezen corrigerende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Pharmacodynamische eigenschappen

PRIMENE 10 % is een oplossing van 20 aminozuren, bedoeld om kwalitatief en kwantitatief overeen te stemmen met de eiwitbehoeften van het kind :

- aanwezigheid van alle essentiële of semi-essentiële aminozuren voor het kind.
- relatief hoge hoeveelheid lysine.
- aanwezigheid van taurine.
- relatief lage hoeveelheid methionine.
- verlaagde hoeveelheid fenylalanine en proline.

$$\frac{8 \text{ essentiële aminozuren}}{\text{totale aminozuren}} = 47,5 \%$$

$$\frac{\text{aminozuren met vertakte keten}}{\text{totale aminozuren}} = 24 \%$$

In klinisch onderzoek is gebleken dat PRIMENE 10 % in combinatie met een evenwichtige aanvulling van energie bijdraagt tot voldoende groei ten aanzien van hoogte en gewicht evenals een voldoende psychomotorische ontwikkeling van het kind.

PRIMENE 10 % is doelbewust samengesteld zonder elektrolyten teneinde niet te interfereren met een specifieke elektrolyttherapie.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

PRIMENE 10 % levert dezelfde distributie, metabolisatie en excretie als de afzonderlijk toegediende aminozuren.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan studies met betrekking tot onverenigbaarheid, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

Overmatige toevoeging van calcium en fosfaat verhoogt het risico op de vorming van calciumfosfaat-precipitaten (zie rubriek 4.4).

6.3. Houdbaarheid

24 maanden. Zie vervaldatum weergegeven op de verpakking na het teken “EXP.”.

Bij gebruik bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 2 jaar moet de oplossing (in flessen en toedieningssets) tegen blootstelling aan licht worden beschermd totdat de toediening is voltooid (zie rubriek 4.2, 4.4 en 6.6).

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C – 25°C), ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacons met resp. 100, 250, 500 en 1000 ml.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie “Dosering en Wijze van toediening”.

Controleer de fles visueel op barsten.

Aseptische omstandigheden moeten in acht worden genomen. Alle ongebruikte delen van PRIMENE dienen te worden weggegooid en mogen niet worden gebruikt voor verdere mengsels.

Controleer de uiteindelijke oplossing op verkleuring en zwevende deeltjes.

Alleen gebruiken als de oplossing helder is.

Toediening van de infusie:

- Bij gebruik bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 2 jaar tegen blootstelling aan licht beschermen totdat de toediening is voltooid. Blootstelling van PRIMENE 10% aan omgevingslicht leidt, met name na bijmenging van spoorelementen en/of vitaminen, tot vorming van peroxiden en andere afbraakproducten, wat kan worden verminderd door bescherming tegen blootstelling aan licht (zie rubriek 4.2, 4.4 en 6.3).
- Laat de oplossing vóór gebruik op kamertemperatuur komen.
- Aseptische omstandigheden moeten in acht worden genomen.
- Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
- Bevestig de integriteit van de fles. Alleen gebruik indien de fles niet beschadigd is en de oplossing helder is.
- Gedeeltelijk gebruikte flessen niet opnieuw aansluiten.
- Het gebruik van een finale filter is noodzakelijk tijdens het gebruik van formulaties die PRIMENE en sporenelementen (waaronder koper, ijzer of zink) bevatten, teneinde kleine zichtbare deeltjes te verwijderen die werden waargenomen in de infuuslijn voor sommige formulaties.
Voor 2 in 1 (aminozuren en koolhydraten) parenterale voedingsoplossingen, gebruik een < 1,2 micron filter voor het verwijderen van kleine deeltjes.
Voor 3 in 1 (lipiden, aminozuren en koolhydraten) parenterale voedingsoplossingen, gebruik een 1,2 micron filter voor het verwijderen van kleine deeltjes.
Elke regelgeving of lokale aanbeveling die strikter zou kunnen zijn, vervangt deze instructies.
Voer na het mengen, voor toediening en periodiek tijdens toediening een visuele controle uit op helderheid of precipitaten van de TPN oplossing, de infusieset, katheter en in-line filter.
Als er een verkleuring of precipitatie wordt opgemerkt in de filter, voer dan bloedcontroles uit om het koper-gehalte (of andere sporenelementen) te meten, indien medisch relevant.
- Sluit flessen niet in serie aan om luchtembolieën te voorkomen die het gevolg kunnen zijn van lucht die in de eerste fles is achtergebleven.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter B.V., Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht, Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 12978.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 1988

Datum van laatste hernieuwing: 12 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 6.3 en 6.6 : 28 januari 2020