

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tutofusin

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1000 ml Infusionslösung enthalten:  
 Natriumchlorid 8,182 g  
 Kaliumchlorid 0,373 g  
 Calciumchlorid Dihydrat 0,368 g  
 Magnesiumchlorid Hexahydrat 0,305 g

das ergibt:

	mg/l	mmol/l
Na <sup>+</sup>	3219	140
K <sup>+</sup>	196	5
Ca <sup>2+</sup>	100	2,5
Mg <sup>2+</sup>	36	1,5
Cl <sup>-</sup>	5425	153

Theoretische Osmolarität: 300 mOsm/l  
 Reale Osmolalität: ca. 280 mOsm/kg H<sub>2</sub>O  
 Potentieller Base Excess (BEpot): -25 mmol/l  
 Titrationsacidität bis pH 7,4: ca. 1 mmol/l  
 pH-Wert: 4,3–6,5

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Hypotone Dehydratation.  
 Isotone Dehydratation.  
 Kurzfristiger intravasaler Volumenersatz.  
 Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei hypochlorämischer Alkalose.  
 Chloridverluste.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Bei physiologischer Stoffwechsellage (sofern nicht anders verordnet): Dauertropf entsprechend dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf.

Dosierung, Infusionsgeschwindigkeit und Dauer der Anwendung sind für jeden Patienten individuell zu bestimmen und sind abhängig von Indikation, Alter, Gewicht, klinischem Befund und Stoffwechsellage, Begleitbehandlungen und klinischem und laborchemischem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung. In Abhängigkeit von der Art der Anwendung wird folgende Dosierung empfohlen:

Dosierung bei intravenöser Anwendung  
 Bei physiologischer Stoffwechsellage, soweit nicht anders verordnet:  
 30–40 ml/kg KG und Tag  
 ≙ 2100–2800 ml/70 kg KG und Tag.

**Maximale Infusionsgeschwindigkeit:**  
 Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 5 ml/kg KG und Stunde.  
 Die maximale Tropfgeschwindigkeit beträgt ca. 1,7 Tropfen/kg KG und Minute.

**Maximale Tagesdosis:**  
 Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg KG und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden.  
 Entsprechend 5,6 mmol Natrium/kg KG und 0,16 mmol Kalium/kg KG und Tag.

Dosierung bei subkutaner Anwendung  
 Bei subkutaner Anwendung sollte eine Infusionsgeschwindigkeit von 1–2 ml/min verwendet werden.

**Maximale Infusionsgeschwindigkeit:**  
 Bei subkutaner Anwendung sollte die Infusionsgeschwindigkeit 250 ml/Std. nicht überschreiten.

**Maximale Tagesdosis:**  
 Die maximale Tagesdosis ergibt sich aus dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf des Patienten. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg KG und Tag (maximal 3000 ml/Tag) sollte bei Erwachsenen, unter Verwendung verschiedener Infusionsstellen, nicht überschritten werden.  
 Es sollten dabei maximal 1500 ml pro Infusionsstelle verabreicht werden.

Art der Anwendung  
 Tutofusin ist zur intravenösen und subkutanen Anwendung bestimmt.  
 Dauertropf entsprechend der Stoffwechsellage.

Eine subkutane Anwendung ist zur Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution und zur Therapie einer leichten bis mittelgradigen Dehydratation möglich.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Gabe visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen, wann immer die Lösung und das Behältnis dies zulassen. Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Bei der Zugabe von Zusätzen zu Tutofusin ist auf aseptische Bedingungen zu achten. Lösung bei Zugabe von Zusätzen gründlich mischen. Lösungen, die Zusätze enthalten, nicht aufbewahren (siehe Abschnitt 6.2).

**Hinweise zur Dosierung der Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr:**

Mit 30 ml pro kg KG und Tag ist nur der physiologische Basisbedarf abgedeckt. Postoperativ und bei Intensivpatienten ist wegen der eingeschränkten Konzentrationsfähigkeit der Niere und des erhöhten Anfalls von ausscheidungspflichtigen Stoffwechsellendprodukten eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr im Sinne des korrigierten Basisbedarfs mit einer Steigerung auf ca. 40 ml/kg KG und Tag erforderlich.

Darüber hinaus auftretende Verluste (z. B. bei Fieber, Diarrhö, Fisteln, Erbrechen, etc.) sind gemäß einem adaptierten Korrekturbedarf abzudecken.

Die Bemessung der aktuell und individuell benötigten Flüssigkeitsmenge ergibt sich aus dem in jedem Fall abgestuft erforderlichen Monitoring (z. B. Urinausscheidung, Osmolarität in Serum und Urin, Bestimmung ausscheidungspflichtiger Substanzen).

Die Basissubstitution der wichtigsten Kationen Natrium und Kalium beträgt ca. 1,5–3,0 mmol/kg KG und Tag bzw. 0,8 bis 1,0 mmol/kg KG und Tag. Der im Rahmen einer Infusionstherapie tatsächlich erforderliche Bedarf richtet sich nach entsprechenden Bilanzierungen sowie nach den Laborkontrollen der Plasmakonzentrationen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Tutofusin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Hyperhydratationszuständen.
- hypertoner Dehydratation mit einer Serum-Natriumkonzentration > 155 mmol/l.

Wie bei anderen calciumhaltigen Infusionslösungen darf Ceftriaxon bei Neugeborenen (Alter ≤ 28 Tage) selbst bei Verwendung getrennter Infusionsschläuche nicht zusammen mit Tutofusin gegeben werden (lebensbedrohliches Risiko einer Ausfällung von Ceftriaxon-Calciumsalz im Blutkreislauf des Neugeborenen).

Bei Patienten älter als 28 Tage (einschließlich Erwachsenen) darf Ceftriaxon nicht gleichzeitig über denselben venösen Zugang (z. B. ein Y-Stück) mit calciumhaltigen Lösungen, einschließlich Tutofusin, gegeben werden.

Wird derselbe Schlauch für eine sequentielle Anwendung verwendet, muss dieser zwischen den Infusionen sorgfältig mit einer kompatiblen Flüssigkeit gespült werden.

Zusätzliche Kontraindikationen bei der subkutanen Anwendung:

- schwere Dehydratation.
- Notfallsituation wie Kollaps, Schock, Sepsis, schwere Elektrolytstörungen.
- Hautinfektion oder allergische Hauterkrankungen am Injektionsort.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

- Obwohl die Kaliumkonzentration in Tutofusin ähnlich der Kaliumkonzentration im Plasma ist reicht sie nicht aus, um einen nützlichen Effekt bei schwerem Kaliummangel zu bewirken. Es sollte deshalb nicht zur Korrektur eines schweren Kaliummangels angewendet werden.
- Tutofusin ist nicht angezeigt zur Behandlung einer Hypomagnesiämie.
- Tutofusin ist nicht angezeigt zur Behandlung einer Hypocalcämie.

**Besondere Warnhinweise**

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Überempfindlichkeitsreaktionen/Reaktionen auf die Infusion, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, wurden unter Anwendung anderer elektrolythaltiger Produkte beobachtet.
  - Die Infusion muss bei Anzeichen und Symptomen einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion sofort abgebrochen werden. Bei klinischer Indikation sind geeignete therapeutische Gegenmaßnahmen einzuleiten.

- Risiko für das Auftreten einer Flüssigkeitsüberladung und/oder Überladung mit gelösten Stoffen und Elektrolytstörungen  
 Abhängig vom Volumen und der Infusionsgeschwindigkeit kann die intravenöse Anwendung von Tutofusin Folgendes verursachen:
- Flüssigkeitsüberladung und/oder Überladung mit gelösten Stoffen, die zu Hyperhydratation/Hypervolämie und z. B. Stau-

ungszuständen führen können, einschließlich Lungenstauung und Ödemen.

- Klinisch relevante Elektrolytstörungen und Ungleichgewicht im Säure-Basen-Haushalt.

Im Allgemeinen ist das Risiko für das Auftreten von Verdünnungszuständen umgekehrt proportional zur Elektrolytkonzentration von Tutofusin. Das Risiko für das Auftreten einer Überladung mit gelösten Stoffen, die Stauungszustände verursachen kann, ist direkt proportional zur Elektrolytkonzentration von Tutofusin.

Bei einer längeren Behandlungsdauer oder wenn der Zustand des Patienten oder die Infusionsgeschwindigkeit es erfordern, sind klinische Beobachtung und regelmäßige Laborkontrollen notwendig, um Veränderungen des Flüssigkeitshaushaltes, der Elektrolytkonzentration und des Säure-Basen-Haushaltes zu überwachen.

#### Anwendung bei Patienten mit leichter bis mäßig eingeschränkter Herz- oder Atemfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig eingeschränkter Herz- oder Atemfunktion dürfen große Volumina der Lösung nur unter spezieller Überwachung infundiert werden.

#### Tutofusin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Hybernatriämie,
- Hyperkaliämie,
- Hyperchlorämie,
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie z. B. Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Hypertonie, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz),
- Niereninsuffizienz mit Neigung zur Hyperkaliämie.

#### Anwendung bei Patienten mit Hypermagnesiämie oder Hypermagnesiämierisiko Lösungen, die Magnesium enthalten, sollten mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Hypermagnesiämie oder Zuständen, die zu Hypermagnesiämie führen können, einschließlich, aber nicht begrenzt auf schwere Einschränkung der Nierenfunktion oder Magnesiumtherapie bei Eklampsie.
- Myasthenia gravis.

#### Anwendung bei Patienten mit Acidose oder Acidoserisiko

- Tutofusin sollte bei Patienten mit Acidose oder Acidoserisiko mit besonderer Vorsicht angewendet werden.
- Die übermäßige Gabe von Tutofusin kann zu metabolischer Acidose führen.

#### Anwendung bei Patienten mit Zuständen, die zu Natriumretention und Ödemen führen können

Tutofusin sollte bei Patienten mit Zuständen, die zu Natriumretention, Flüssigkeitsüberladung und Ödemen führen können, mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Hierzu zählen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus, sekundärem Hyperaldosteronismus (in Verbindung mit z. B. Hypertonie, dekompensierter Herzinsuffizienz, Nierenarterienstenose oder Nephrosklerose) oder Präeklampsie.

#### Anwendung bei Patienten mit Hyperkaliämie oder Hyperkaliämierisiko

Tutofusin sollte bei Patienten mit Hyperkaliämie oder Zuständen, die zu Hyperkaliämie führen können (wie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion oder Nebennierenrindeninsuffizienz, akute Dehydratation oder ausgedehnte Gewebszerstörungen oder Verbrennungen) und bei Patienten mit Herzkrankungen mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

#### Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion

Tutofusin sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten kann es durch die Gabe von Tutofusin zu Natrium- und/oder Kalium- oder Magnesiumretention kommen.

#### **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Notwendige Überwachung

Die Überwachung richtet sich nach der klinischen Situation des Patienten und dessen Befund und umfasst die Bestimmung des Wasser- und Elektrolythaushaltes, der Serumosmolarität, des Säure-Basen-Haushaltes, des Blutzuckerspiegels sowie der Leber- und Nierenfunktion.

##### Anwendung von Citratblut/konserviertem Blut

Aufgrund des Gerinnungsrisikos durch den Calciumgehalt darf Tutofusin nicht Citratblut/konserviertem Blut zugefügt oder gleichzeitig über denselben Infusionsschlauch mit Citratblut/konserviertem Blut gegeben werden.

##### Luftembolierisiko

- Flexible Kunststoffbehältnisse nicht seriell anschließen, um eine Luftembolie infolge möglicher im ersten Behältnis enthaltener Luftreste zu vermeiden.
- Wird ein flexibles Kunststoffbehältnis mit einer intravenösen Lösung zusammengedrückt, um die Flussrate zu erhöhen, besteht das Risiko einer Luftembolie, wenn das Behältnis vor der Anwendung nicht vollständig entlüftet wurde.
- Wird ein belüftetes Infusionsset in geöffneter Position angeschlossen, kann dies zu einer Luftembolie führen. Belüftete Infusionssets in geöffneter Position dürfen nicht an flexible Kunststoffbehältnisse angeschlossen werden.

##### Risiko der Extravasation

Aufgrund des Calciumgehaltes ist Tutofusin mit Vorsicht anzuwenden, um eine Extravasation der Lösung während der Infusion zu vermeiden.

#### Anwendung bei Patienten mit Hypercalcämie oder Hypercalcämierisiko

Lösungen, die Calcium enthalten, sollten mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Hypercalcämie oder Zuständen, die zu Hypercalcämie führen können wie z. B. schwere Einschränkung der Nierenfunktion und granulomatöse Erkrankungen in Verbindung mit erhöhter Calcitriol-Synthese wie z. B. Sarkoidose.
- aus Calcium bestehenden Nierensteinen, auch in der Krankengeschichte.

#### Zusätzliche Vorsichtsmaßnahme

Zur Behandlung der hypertonen Dehydratation sollen nur Lösungen mit einem Natriumgehalt von mindestens 70 mmol/l verwendet werden. Der Ausgleich der Dehydratation sollte entsprechend der individuellen Ursache und des Entstehungsmodus in folgender Weise erfolgen:

- langsam über mind. 48 h bei prothrahiertem Entstehung (dehydrierte Alters-Patienten),
- rasch bei subakuter Entstehung (hitzebedingte Dehydratation z. B. bei Sportlern).

#### Subkutane Anwendung

- Vorsicht ist geboten bei der subkutanen Anwendung bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder bei einer therapeutischen Antikoagulation (z. B. Phenprocoumon).
- Bei einer subkutanen Infusion sollte die Haut der Infusionsstelle intakt und frei von Ödemen sein.
- Wenn nach Beginn der subkutanen Infusion Schmerzen auftreten, ist die Infusionsgeschwindigkeit zu vermindern und ggf. die Infusionsstelle zu wechseln.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tutofusin bei Kindern wurde nicht in geeigneten und gut kontrollierten Studien nachgewiesen.
- Die Infusionsgeschwindigkeit und das Infusionsvolumen sind abhängig von Alter, Gewicht, klinischem Befund und Stoffwechsellage sowie Begleitbehandlungen des Patienten und sollten von einem Facharzt, der Erfahrung mit der intravenösen Flüssigkeitstherapie bei Kindern hat, bestimmt werden.

#### Anwendung bei älteren Patienten

- Bei der Wahl der Infusionslösung, des Infusionsvolumens und der Infusionsgeschwindigkeit ist bei älteren Patienten zu bedenken, dass diese im Allgemeinen eher an Herz-, Nieren-, Leber- und anderen Erkrankungen leiden sowie Begleitbehandlungen erhalten.
- Bei älteren Patienten ist es unter Umständen erforderlich, die angegebene Dosierung wegen der Flüssigkeitsbelastung zu reduzieren.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

##### **Ceftriaxon**

- Die gleichzeitige Anwendung von Ceftriaxon und Tutofusin ist bei Neugeborenen (Alter  $\leq$  28 Tage) selbst bei Verwendung getrennter Infusionsschläuche kontraindiziert (lebensbedrohliches Risiko einer Ausfällung von Ceftriaxon-Calciumsalz im Blutkreislauf des Neugeborenen) (siehe Abschnitt 4.3).
- Bei Patienten älter als 28 Tage (einschließlich Erwachsenen) darf Ceftriaxon nicht gleichzeitig über denselben venösen Zugang (z. B. ein Y-Stück) mit calciumhaltigen Lösungen, einschließlich Tutofusin, gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium sind in Tutofusin in gleicher Konzentration

wie im Plasma enthalten. Daher führt die Anwendung von Tutofusin bei Beachtung der Anwendungsgebiete und Gegenanzeigen nicht zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der genannten Elektrolyte. Falls es aus anderen Gründen zu einem Anstieg der Konzentrationen eines der Elektrolyte kommt, sind folgende Wechselwirkungen zu beachten:

#### **Natrium**

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Tutofusin bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die das Risiko für eine Natrium- und Flüssigkeitsretention erhöhen, wie z. B. Kortikosteroide und Carbenoxolon, und so zu Ödemen und Bluthochdruck führen können.

#### **Kalium**

- Aufgrund des Kaliumgehaltes sollte Tutofusin bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die Substanzen oder Präparate erhalten, die zu einer Hyperkaliämie führen oder das Hyperkaliämierisiko erhöhen können, wie z. B.: kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren, allein oder in Kombination), ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Suxamethonium oder die Immunsuppressiva Tacrolimus und Ciclosporin.
- Die Gabe von Kalium an Patienten, die solche Arzneimittel erhalten, kann insbesondere bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz zu einer schweren und potentiell tödlich verlaufenden Hyperkaliämie führen.

#### **Calcium**

- Die Gabe von Calcium kann die Wirkung von herzwirksamen Digitalisglykosiden verstärken und so zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen. Größere Infusionsvolumen oder schnellere Infusionsgeschwindigkeiten sollten deshalb bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden.
- Vorsicht ist geboten bei der Gabe von Tutofusin an Patienten, die mit Thiazid diuretika oder Vitamin D behandelt werden, da diese das Hypercalcämierisiko erhöhen können.

Siehe auch Abschnitt 6.2 „Inkompatibilitäten“.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tutofusin bei Schwangeren und stillenden Müttern vor.

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken, sofern der Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt überwacht wird und dieser sich innerhalb des physiologischen Bereichs befindet.

Wird der Lösung ein Arzneimittel hinzugefügt, ist die Anwendung des Medikaments während der Schwangerschaft und Stillzeit separat zu berücksichtigen.

Angehörige von Gesundheitsberufen sollten vor der Gabe von Tutofusin den möglichen Nutzen und die möglichen Risiken für jede einzelne Patientin sorgfältig abwägen.

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen können als Symptome von Überdosierung auftreten, siehe Abschnitt 4.9.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Urtikaria im Zusammenhang mit der intravenösen Gabe von Magnesiumsalzen.

Dazu zählen bei der intravenösen Anwendung Fieber, Infektion an der Einstichstelle, lokale Schmerzen oder Reaktionen, Venenreizung, Venenthrombose oder von der Einstichstelle ausgehende Phlebitis, Extravasatbildung und Hypervolämie.

Bei der subkutanen Infusion können lokale Reaktionen an der Infusionsstelle wie Erytheme, Ödeme oder Schmerzen auftreten.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen wurden unter Anwendung anderer Lösungen mit einer ähnlichen Zusammensetzung nach Markteinführung gemeldet. Die Reaktionen sind, soweit möglich, nach MedDRA-Systemorganklasse (SOK) und nach bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) nach Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeit der unten beschriebenen unerwünschten Arzneimittelreaktionen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Erkrankungen des Immunsystems:** Anaphylaktoide Reaktion\*, Urtikaria\*

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:** Hyperkaliämie

**Herzkrankungen:** Tachykardie\*, Palpitationen\*

**Gefäßerkrankungen:** Hypotonie\*, Hyperämie\*

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:** Dyspnoe\*, pfeifende Atemgeräusche\*

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** Piloerektion\*, kalter Schweiß\*

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Schmerzen an der Infusionsstelle, Gefühl von Brennen\*\*, Ödem, peripher\*, Schmerzen im Brustkorb\*, Beschwerden im Brustkorb\*, Fieber\*, Schüttelfrost\*, Asthenie\*, abnormes Gefühl\*, Flush\*

**Untersuchungen:** Atemfrequenz erhöht\*

\* Manifestationen einer Überempfindlichkeitsreaktion/Reaktion auf die Infusion

\*\* Kann während der Gabe des Produkts auftreten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

##### Symptome einer Überdosierung

- Die Gabe großer Lösungsvolumen kann zu Hyperchlorämie und zur Entwicklung einer metabolischen Azidose führen.
- Ein übermäßiges Volumen von Tutofusin kann zu Flüssigkeits- und Natriumüberladung und in der Folge zu Ödemen (peripher und/oder pulmonal) führen, vor allem bei eingeschränkter Natriumauscheidung über die Nieren.
- Die übermäßige Gabe von Kalium kann insbesondere bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion zur Entwicklung einer Hyperkaliämie führen.
- Die übermäßige Gabe von Calcium kann zu Hypercalcämie führen.
- Die übermäßige Gabe von Magnesium kann zu Hypermagnesiämie führen.

##### Therapie einer Überdosierung

- Bei der Beurteilung einer Überdosierung sind mögliche in der Lösung enthaltene Zusätze zu berücksichtigen.
- Die Folgen einer Überdosierung erfordern unter Umständen eine sofortige medizinische Überwachung und Behandlung.
- Zu den Interventionen zählen sofortige Unterbrechung der Zufuhr, beschleunigte renale Elimination und Bilanzierung der Elektrolyte. Bei auftretender Oligurie oder Anurie kann ein Flüssigkeitsentzug durch Häm- oder Peritonealdialyse notwendig werden.
- Im Falle einer Hyperkaliämie empfiehlt sich die Infusion von 200–500 ml 10% bis 25%iger Glucoselösung mit Zusatz von 1–3 E Alt-Insulin/3–5 g Glucose. Bei erfolglosem Versuch ist die zusätzliche Gabe eines kaliumbindenden Kationenaustauschers indiziert. In bedrohlichen Fällen ist eine Dialyse unumgänglich.

#### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

##### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: I.V.-Lösung, Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt, Elektrolyte.  
ATC-Code: B05BB01

Tutofusin enthält Elektrolyte, wie sie auch im Körper selbst vorkommen. Bezüglich des Elektrolytgehaltes stellt sie eine blutisotonische und isotonische Vollelektrolytlösung zur intravenösen Infusionsbehandlung von isotonischen Flüssigkeitsverlusten dar.

Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Chlorid sind in Tutofusin in gleicher Konzentration wie im Plasma enthalten. Daher führt die Anwendung von Tutofusin bei Beachtung der Anwendungsgebiete und Gegenanzeigen nicht zu einem Anstieg der Plasmakonzentration der genannten Elektrolyte.

Die Elektrolyte  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  und  $\text{Cl}^-$  dienen der Aufrechterhaltung oder Korrektur der Wasser-Elektrolyt-Homöostase (u. a.

Blutvolumen, osmotisches Gleichgewicht, Säure-Basen-Status sowie Wirkungen spezifischer Ionen).

Aufgrund des hohen applizierten Chloridanteils besteht ein leicht acidotischer Effekt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sowohl nach subkutaner als auch nach intravenöser Infusion ist die verabreichte Flüssigkeit zu 100 % bioverfügbar.

Die Nieren sind der Hauptregulator des Wasserhaushaltes. Die Ausscheidung von Natrium, Kalium und Magnesium erfolgt weitgehend über die Nieren. Die Kaliumausscheidung erfolgt zu 90 % mit dem Urin und zu etwa 10 % über den Gastrointestinaltrakt.

Natrium ist das Hauptkation des extrazellulären Flüssigkeitsraumes und reguliert zusammen mit verschiedenen Anionen dessen Größe. Natrium und Kalium sind die Hauptträger bioelektrischer Vorgänge im Organismus.

Der Gesamtnatriumgehalt des Organismus beträgt ca. 80 mmol/kg, davon befinden sich ca. 97 % extrazellulär und ca. 3 % intrazellulär. Der Tagesumsatz beträgt etwa 100–180 mmol (entsprechend 1,5–2,5 mmol/kg Körpergewicht).

Die Nieren sind der Hauptregulator des Natrium- und Wasserhaushaltes. Im Zusammenspiel mit hormonellen Steuerungsmechanismen (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, antidiuretisches Hormon) sowie dem atrialen natriuretischen Faktor sind sie hauptsächlich für die Volumenkonstanz und Flüssigkeitszusammensetzung des Extrazellulärraumes verantwortlich.

Chlorid wird im Tubulussystem gegen Hydrogencarbonat ausgetauscht und ist auf diese Weise an der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes beteiligt.

Kalium ist das wichtigste Kation des Intrazellulärraumes. 98 % des Kaliumbestands des Organismus befinden sich intrazellulär. Die intrazelluläre Kaliumkonzentration beträgt ca. 140–150 mmol/l, der Normalwert im Plasma 3,5–5 mmol/l.

Der Kaliumspiegel im Plasma ist eng mit dem Säure-Basen-Haushalt verknüpft. Eine Alkalose geht häufig mit einer Hypokaliämie und eine Acidose mit einer Hyperkaliämie einher. Bei bestehender Acidose ist ein Kaliumspiegel im Normalbereich ein Hinweis auf Kaliummangel.

Bei der Synthese von Glykogen und Protein wird Kalium in die Zelle aufgenommen und beim Abbau von Glykogen und Protein freigesetzt (pro g Glykogen ca. 0,4–1 mmol Kalium, pro g Stickstoffverlust ca. 2–3 mmol Kalium).

Die Kaliumausscheidung erfolgt zu 90 % mit dem Urin und zu etwa 10 % über den Gastrointestinaltrakt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Tutofusin enthaltenen Elektrolyte sind physiologische Bestandteile des menschlichen Plasmas. Toxische Effekte sind bei therapeutischen Dosierungen nicht zu erwarten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

#### Ceftriaxon

- Wie bei anderen calciumhaltigen Infusionslösungen darf Ceftriaxon bei Neugeborenen (Alter  $\leq$  28 Tage) selbst bei Verwendung getrennter Infusionsschläuche nicht zusammen mit Tutofusin gegeben werden (lebensbedrohliches Risiko einer Ausfällung von Ceftriaxon-Calciumsalz im Blutkreislauf des Neugeborenen).
- Bei Patienten älter als 28 Tage (einschließlich Erwachsenen) darf Ceftriaxon nicht gleichzeitig über denselben venösen Zugang (z. B. ein Y-Stück) mit calciumhaltigen Lösungen, einschließlich Tutofusin, gegeben werden. Wird derselbe Schlauch für eine sequentielle Anwendung verwendet, muss dieser zwischen den Infusionen sorgfältig mit einer kompatiblen Flüssigkeit gespült werden.
- Ceftriaxon darf nicht mit calciumhaltigen Lösungen, einschließlich Tutofusin, gemischt werden. Siehe auch Abschnitt 4.3.

#### Zusätze

- Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln ist zu beachten, dass die Lösung einen sauren pH-Wert aufweist. Dies kann zu Ausfällungen in der Mischung führen.
- Zusätze können nicht mit Tutofusin kompatibel sein.
- Wie bei allen parenteralen Lösungen muss die Kompatibilität der Zusätze mit der Lösung vor der Zugabe geprüft werden. Vor dem Hinzufügen einer Substanz oder eines Arzneimittels ist sicher zu stellen, dass die Substanz oder das Arzneimittel beim pH-Wert von Tutofusin wasserlöslich und stabil ist. Nach Zugabe die Lösung auf mögliche Farbveränderungen und/oder Ausfällungen, unlösliche Komplexe oder Kristalle prüfen.
- Hinweise zur Anwendung des zuzufügenden Arzneimittels und andere relevante Literatur sind zu berücksichtigen.
- Zusätze, die bekanntermaßen nicht kompatibel sind oder sich bei der Prüfung als nicht kompatibel erweisen, dürfen nicht angewendet werden.
- Bei der Zugabe von Zusätzen zu Tutofusin ist auf aseptische Bedingungen zu achten. Lösung bei Zugabe von Zusätzen gründlich mischen. Lösungen, die Zusätze enthalten, nicht aufbewahren.
- Siehe Abschnitt 4.4 für Informationen zur Inkompatibilität mit Blutprodukten.
- Das Präparat enthält  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen. Bei Zusatz von anorganischem Phosphat, Hydrogencarbonat/ Carbonat oder Oxalat können Ausfällungen entstehen.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre in der Durchstechflasche aus Glas  
3 Jahre in der Durchstechflasche aus Kunststoff (Polyethylen)  
18 Monate im Viaflo-Beutel

Das Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Nach einem Anwendungsgang nicht verbrauchte Infusionslösung ist zu verwerfen. Aus mikrobiologischen Gründen muss das Produkt sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Infusionslösung mit Elektrolyten in:

- Durchstechflaschen aus Glas oder Kunststoff (Polyethylen) zu 10 × 250 ml, 10 × 500 ml, 6 × 1000 ml und 10 × 1000 ml
- Viaflo-Beutel zu 30 × 250 ml, 20 × 500 ml und 10 × 1000 ml

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur klare Lösung in unversehrten Behältnissen verwenden.

Inhalt nach Öffnen des Behältnisses sofort verwenden und nicht für andere Infusionen aufbewahren. Teilweise verwendete Behältnisse nicht erneut anschließen.

Wird ein flexibles Kunststoffbehältnis mit einer intravenösen Lösung zusammengedrückt, um die Flussrate zu erhöhen, besteht das Risiko einer Luftembolie, wenn das Behältnis vor der Anwendung nicht vollständig entlüftet wurde.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Deutschland GmbH  
Edisonstraße 4  
85716 Unterschleißheim  
Telefon: 089/31701-0  
Fax: 089/31701-177  
E-Mail: info\_de@baxter.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

6798707.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
03. September 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. November 2011

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig