

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NUMETZAH G19%E emulsie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

NUMETZAH wordt aangeboden in een driecompartimentenzak. Elke zak bevat een steriele, pyrogeenvrije combinatie van een glucoseoplossing, een pediatrische aminozurenoplossing met elektrolyten en een lipidenemulsie, als hieronder beschreven.

Verpakkingsgrootte	50% glucoseoplossing	5,9% aminozurenoplossing met elektrolyten	12,5% lipidenemulsie
1000 ml	383 ml	392 ml	225 ml

Wanneer de toediening van lipiden niet gewenst is, is het dankzij het ontwerp van de zak mogelijk alleen de lasnaad tussen het compartiment met de aminozurenoplossing met elektrolyten en het compartiment met de glucoseoplossing te openen en de lasnaad tussen de aminozurenoplossing en de lipidenemulsie intact te laten. De inhoud van de zak kan vervolgens met of zonder lipiden worden toegediend. Na het mengen van de twee compartimenten (aminozuren en glucose, geactiveerde tweecompartimentenzak, 775 ml oplossing) of drie compartimenten (aminozuren, glucose en lipiden, geactiveerde driecompartimentenzak, 1000 ml emulsie) is de samenstelling van het geneesmiddel zoals weergegeven in onderstaande tabel.

Samenstelling		
Werkzaam bestanddeel	Geactiveerde 2CZ (775 ml)	Geactiveerde 3CZ (1000 ml)
Compartiment met aminozuren		
Alanine	1,83 g	1,83 g
Arginine	1,92 g	1,92 g
Asparaginezuur	1,37 g	1,37 g
Cysteïne	0,43 g	0,43 g
Glutaminezuur	2,29 g	2,29 g
Glycine	0,91 g	0,91 g
Histidine	0,87 g	0,87 g
Isoleucine	1,53 g	1,53 g
Leucine	2,29 g	2,29 g
Lysinemonohydraat (equivalent aan lysine)	2,82 g (2,51 g)	2,82 g (2,51 g)
Methionine	0,55 g	0,55 g
Ornithine HCl (equivalent aan ornithine)	0,73 g (0,57 g)	0,73 g (0,57 g)
Fenylalanine	0,96 g	0,96 g
Proline	0,69 g	0,69 g
Serine	0,91 g	0,91 g
Taurine	0,14 g	0,14 g
Treonine	0,85 g	0,85 g
Tryptofaan	0,46 g	0,46 g
Tyrosine	0,18 g	0,18 g
Valine	1,74 g	1,74 g
Natriumchloride	1,79 g	1,79 g

Kaliumacetaat	3,14 g	3,14 g
Calciumchloridedihydraat	0,56 g	0,56 g
Magnesiumacetaattetrahydraat	0,55 g	0,55 g
Natriumglycerofosfaat, gehydrateerd	2,21 g	2,21 g
Compartiment met glucose		
Glucosemonohydraat (equivalent aan watervrije glucose)	210,65 g (191,50 g)	210,65 g (191,50 g)
Compartiment met lipiden		
Geraffineerde olijfolie (ongeveer 80%) + geraffineerde sojaolie (ongeveer 20%)	-	28,1 g

2CZ = tweecompartimentenzak, 3CZ = driecompartimentenzak

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

De gereconstitueerde oplossing/emulsie levert het volgende aan:

Samenstelling				
	Geactiveerde 2CZ		Geactiveerde 3CZ	
Per volume-eenheid (ml)	775	100	1000	100
Stikstof (g)	3,5	0,45	3,5	0,35
Aminozuren (g)	23,0	3,0	23,0	2,3
Glucose (g)	192	24,7	192	19,2
Lipiden (g)	0	0	28,1	2,8
<u>Energie</u>				
Totaal aantal calorieën (kcal)	858	111	1139	114
Niet-proteïne calorieën (kcal)	766	99	1047	105
Glucose calorieën (kcal)	766	99	766	77
Lipidencalorieën (kcal) ^a	0	0	281	28
Verhouding niet-proteïne calorieën/stikstof (kcal/g N)	220	220	301	301
Verhouding lipidencalorieën/niet-proteïne calorieën (%)	n.v.t.	n.v.t.	27	27
Verhouding lipidencalorieën/totaal aantal calorieën (%)	n.v.t.	n.v.t.	25	25
<u>Elektrolyten</u>				
Natrium (mmol)	45,1	5,8	45,8	4,6
Kalium (mmol)	32,0	4,1	32,0	3,2
Magnesium (mmol)	2,6	0,33	2,6	0,26
Calcium (mmol)	3,8	0,50	3,8	0,38
Fosfaat (mmol) ^b	7,2	0,93	9,4	0,93
Acetaat (mmol)	37,1	4,8	37,1	3,71
Malaat (mmol)	8,8	1,1	8,8	0,88
Chloride (mmol)	42,6	5,5	42,6	4,3
pH (bij benadering)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolariteit (mosmol/l) (bij benadering)	1835	1835	1460	1460

^a Inclusief calorieën uit eifosfolipiden voor injectie.

^b Inclusief fosfaat uit de eifosfolipiden voor injectie component van de lipidenemulsie

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor infusie.

Uiterlijk vóór reconstitutie:

- De oplossingen in het aminozuren- en glucosecompartiment zijn helder, kleurloos of lichtgeel.
- De lipidenemulsie is homogeen en melkwit.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

NUMETZAH G19%E is geïndiceerd voor parenterale voeding van kinderen ouder dan twee jaar en jongvolwassenen van 16 tot 18 jaar wanneer orale of enterale voeding niet mogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toedieningDosering

De dosering hangt af van het energieverbruik, het gewicht, de leeftijd en de klinische toestand van de patiënt en het vermogen om de bestanddelen van NUMETZAH te metaboliseren, alsook van extra oraal/enteraal toegediende energie of proteïnen. De totale elektrolyten- en macronutriëntensamenstelling hangt af van het aantal geactiveerde compartimenten (zie rubriek 2).

De maximale dagelijkse dosis mag niet worden overschreden. Vanwege de statische samenstelling van de meercompartimentenzak kan het mogelijk zijn dat niet gelijktijdig in alle voedingsbehoeften van de patiënt kan worden voorzien. Er kunnen klinische situaties bestaan waarin patiënten hoeveelheden voedingsstoffen nodig hebben die verschillen van de samenstelling van de statische zak.

De aanbevolen maximale infusiesnelheid per uur en het maximale volume per dag hangen af van het bestanddeel. De eerste van deze te bereiken limieten is bepalend voor de maximale dagelijkse dosis. De richtlijnen voor de aanbevolen maximale infusiesnelheid per uur en het maximale volume per dag zijn:

	Geactiveerde 2CZ (775 ml)	Geactiveerde 3CZ (1000 ml)
Maximale infusiesnelheid in ml/kg/u	4,7	4,6
Komt overeen met:		
Aminozuren in g/kg/u	0,14 ^a	0,11
Glucose in g/kg/u	1,17	0,89
Lipiden in g/kg/u	0	0,13 ^a

Maximale hoeveelheid in ml/kg/dag	64,8	83,6
Komt overeen met:		
Aminozuren in g/kg/dag	1,9	1,9
Glucose in g/kg/dag	16,0 ^a	16,0 ^a
Lipiden in g/kg/dag	0	2,3

^a Beperkende parameter volgens de richtlijnen van ESPEN-ESPGHAN.

Wijze van toediening

Voor instructies over het klaarmaken en hanteren van de oplossing/emulsie voor infusie, zie rubriek 6.6.

De oplossing (in zakken en toedieningssets) moet worden beschermd tegen blootstelling aan licht vanaf het moment van mengen tot en met de toediening (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Het gebruik van een 1,2 micron filter wordt aanbevolen voor de toediening van NUMETZAH G19%E.

Onverdunde NUMETZAH G19%E heeft een hoge osmolariteit en mag daarom alleen via een centrale ader worden toegediend. Door NUMETZAH G19%E voldoende te verdunnen met water voor injecties daalt echter de osmolariteit en mag het product via een perifere ader worden toegediend.

De onderstaande tabel geeft het minimale volume water voor injectie weer dat aan de geactiveerde zak moet worden toegevoegd om de doelosmolariteit voor perifere toediening te bereiken. Elke aanvullende toevoeging aan de geactiveerde zak zal de uiteindelijke osmolariteit wijzigen.

	Doelosmolariteit (mOsm/L)	Minimale toevoeging van water voor injectie om de doelosmolariteit te bereiken (mL)
Numetzah G19%E ^a na 3-in-1-activatie	< 900	690
	< 850	800
	< 800	920

^a Verdunning van het Numetzah G19%E 2-in-1-mengsel voor perifere toediening bij kinderen en adolescenten tot en met 18 jaar is niet geschikt, aangezien het volume water dat moet worden toegevoegd de capaciteit van de zak zou overschrijden en mogelijk de dagelijkse vochtbehoefte van de patiënten zou overschrijden.

De toedieningssnelheid moet in het eerste uur geleidelijk worden opgevoerd. Bij stopzetting van NUMETZAH G19%E zal de toedieningssnelheid geleidelijk worden verminderd tijdens het laatste uur. De toedieningssnelheid moet zo worden ingesteld dat rekening wordt gehouden met de toegediende dosis, de dagelijkse volume-inname en de infusieduur (zie rubriek 4.9).

Dezelfde zak mag niet worden geactiveerd, opgehangen en langer dan 24 uur worden toegediend. Cyclische toedieningen kunnen worden ingesteld overeenkomstig de metabole tolerantie van de patiënt.

Behandeling met parenterale voeding kan zo lang worden voortgezet als de klinische toestand van de patiënt dit vereist.

Dit product bevat elektrolyten en kan verder worden aangevuld met commercieel verkrijgbare elektrolytenpreparaten volgens het oordeel van de arts en de klinische behoeften van de patiënt (zie rubriek 6.6).

Er kunnen vitamines en sporenelementen worden toegevoegd volgens het oordeel van de arts en de klinische behoeften van de patiënt (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

De algemene contra-indicaties voor de toediening van NUMETZAH in een geactiveerde tweecompartimentenzak voor intraveneuze infusie zijn:

- overgevoeligheid voor ei-, soja- of pindaproteïnen, of voor (één van) de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of bestanddelen van de verpakking;
- aangeboren afwijkingen van de aminozurenstofwisseling;
- pathologisch verhoogde plasmaconcentraties van natrium, kalium, magnesium, calcium en/of fosfor;
- ernstige hyperglykemie.

Bij de volgende klinische situaties is de toevoeging van lipiden (toediening van NUMETZAH G19%E als een geactiveerde driecompartimentenzak voor intraveneuze emulsie) eveneens gecontra-indiceerd:

- ernstige hyperlipidemie of ernstige stoornissen van de vetstofwisseling die worden gekenmerkt door hypertriglyceridemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De infusie moet onmiddellijk worden gestaakt als er tekenen of symptomen van een allergische reactie (zoals koorts, zweten, rillingen, hoofdpijn, huiduitslag of dyspneu) ontstaan.

NUMETZAH G19%E bevat glucose die uit maïszetmeel wordt geproduceerd. Daarom dient NUMETZAH G19%E voorzichtig worden toegediend aan patiënten met een bekende allergie voor maïs of maïsproducten.

Bij patiënten van elke leeftijd (met inbegrip van volwassenen) mag ceftriaxone niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend met intraveneuze oplossingen die calcium bevatten, waaronder NUMETZAH G19%E, zelfs niet via verschillende infuuslijnen of op verschillende infusieplaatsen, vanwege het risico op precipitatie van ceftriaxone-calciumzout.

Bij patiënten ouder dan 28 dagen kunnen oplossingen die ceftriaxone en calcium bevatten echter na elkaar worden toegediend indien infuuslijnen op verschillende infusieplaatsen worden gebruikt, of indien de infuuslijnen worden vervangen of grondig gespoeld worden met een fysiologische zoutoplossing tussen de infusies om precipitatie te voorkomen.

Pulmonale vasculaire precipitaten die longembolie en ademnood veroorzaken, zijn gemeld bij patiënten die parenterale voeding krijgen. In sommige gevallen was een fatale afloop het gevolg. Overmatige toevoeging van calcium en fosfaat verhoogt het risico op de vorming van calciumfosfaatprecipitaten (zie rubriek 6.2). Verdachte precipitaatvorming in de bloedbaan is ook gemeld.

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

Als er tekenen van ademnood optreden, moet de infusie worden gestopt en een medische evaluatie worden gestart.

Er mogen geen supplementen aan de zak worden toegevoegd zonder voorafgaande controle van de verenigbaarheid, omdat de vorming van neerslag of destabilisatie van de lipidenemulsie kan leiden tot vaatafsluiting (zie rubrieken 6.2 en 6.6).

Infectie en sepsis kunnen ontstaan door het gebruik van intraveneuze katheters voor de toediening van parenterale middelen of door slecht onderhouden katheters. De immunosuppressieve gevolgen van ziekte of geneesmiddelen kunnen infectie en sepsis in de hand werken. Een zorgvuldige symptomatische controle en laboratoriumcontrole op koorts/rillingen, leukocytose, technische problemen met de toegangspoort en hyperglykemie kunnen bijdragen aan een tijdige herkenning van infecties. Patiënten die parenterale voeding nodig hebben, zijn vaak vatbaar voor infectieuze complicaties als gevolg van ondervoeding en/of de toestand van hun onderliggende ziekte. Het risico van septische complicaties kan worden verkleind door meer aandacht te besteden aan een aseptische techniek bij het aanbrengen en onderhouden van katheters en door ook een aseptische techniek toe te passen bij het bereiden van voedingspreparaten.

Met andere parenterale voedingsproducten is het vetoverbelastingssyndroom gemeld. Een verminderde of beperkte vermogen om de lipiden in NUMETZAH te metaboliseren, of een overdosis, kan leiden tot het “vetoverbelastingssyndroom” (zie rubriek 4.8 en rubriek 4.9).

Hervoeden van ernstig ondervoede patiënten kan leiden tot het hervoedings- of refeedingsyndroom dat wordt gekenmerkt door een verandering van de intracellulaire concentraties van kalium, fosfor en magnesium wanneer de patiënt in anabole toestand komt. Ook kunnen thiaminedeficiëntie en vochtretentie ontstaan. Aanbevolen wordt de parenterale voeding voorzichtig en langzaam te starten, in combinatie met een nauwgezette controle van de hoeveelheden vocht, elektrolyten, sporenelementen en vitaminen.

NUMETZAH mag alleen via een centrale ader worden toegediend, behalve na een geschikte verdunning (zie rubriek 4.2). Wanneer supplementen aan het preparaat worden toegevoegd, moet de eindosmolariteit van het mengsel vóór toediening via een perifere ader worden berekend om veneuze irritatie of weefselbeschadiging in geval van extravasatie van de oplossing te voorkomen. Toediening van NUMETZAH via een perifere ader heeft geleid tot extravasatie met wekedelenletsel en huidnecrose als gevolg.

Sluit de zakken niet in serie aan om de mogelijkheid van een luchtembolie door achterblijvende lucht in de eerste zak te voorkomen.

Lipiden, vitaminen, bijkomende elektrolyten en sporenelementen worden toegevoegd naargelang dit vereist is.

VOORZORGSMAATREGELEN

Voeg geen andere geneesmiddelen of stoffen toe aan één van de drie compartimenten van de zak of gereconstitueerde oplossing/emulsie zonder eerst hun compatibiliteit en de stabiliteit van het resulterende preparaat te controleren (in het bijzonder van de lipidenemulsie) (zie rubrieken 6.2 en 6.6). NUMETZAH G19%E moet uit de buurt van licht worden gehouden vanaf het moment van mengen tot en met de toediening (zie rubriek 6.6).

Tijdens de hele behandeling moeten de water- en elektrolytenbalans, de serumosmolariteit, de serumtriglyceriden, het zuur-base-evenwicht, de bloedglucosespiegel, de lever- en nierfunctie alsook het volledige bloedbeeld, met inbegrip van het trombocytenaantal en de stollingsparameters, regelmatig worden gecontroleerd.

In het geval van instabiele toestanden (zoals ernstige posttraumatische toestanden, niet-gecompenseerde diabetes mellitus, acute fase van circulatoire shock, acuut myocardiinfarct, ernstige metabole acidose, ernstige sepsis en hyperosmolair coma) moet de toediening van NUMETZAH G19%E worden gecontroleerd en aangepast aan de klinische behoeften van de patiënt.

Hart- en bloedvataandoeningen

Voorzichtig toedienen aan patiënten met longoedeem of hartfalen. De vochtbalans moet nauwlettend worden gecontroleerd.

Nieraandoeningen

Voorzichtig toedienen aan patiënten met nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet de vocht- en elektrolytenbalans nauwlettend worden gecontroleerd.

Ernstige verstoringen van de water- en elektrolytenbalans, ernstig overvuld zijn met vocht en ernstige stofwisselingsstoornissen moeten worden gecorrigeerd voordat de infusie wordt begonnen.

Lever- en maag-darmstelselaandoeningen

Voorzichtig toedienen aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, met inbegrip van cholestase, of een verhoogd gehalte aan leverenzymen. De leverfunctieparameters moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Endocriene aandoeningen en stofwisselingsstoornissen

Stofwisselingscomplicaties kunnen zich voordoen als de inname van voedingsstoffen niet is aangepast aan de behoeften van de patiënt of als de metabole capaciteit van een voedingscomponent niet nauwkeurig is bepaald. Metabole bijwerkingen kunnen ontstaan na toediening van te weinig of te veel voedingsstoffen of door de verkeerde samenstelling van een mengsel voor de behoeften van een specifieke patiënt.

Triglyceridenconcentraties in serum en het vermogen van het lichaam om lipiden te metaboliseren moeten regelmatig worden gecontroleerd. Wanneer een vetstofwisselingsstoornis vermoed wordt, wordt het als klinisch noodzakelijk aanbevolen de triglyceridenconcentraties in serum te controleren.

Indien hyperglykemie optreedt, moet de infusiesnelheid van NUMETZAH G19%E worden aangepast en/of insuline worden toegediend (zie rubriek 4.9).

Bloedaandoeningen

Voorzichtig toedienen aan patiënten met ernstige bloedstollingsstoornissen. Het volledige bloedbeeld en de stollingsparameters moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar farmacodynamische interacties uitgevoerd met NUMETZAH G19%E.

Vanwege het risico van pseudoagglutinatie mag NUMETZAH G19%E niet tegelijk met bloed via dezelfde infuuslijn worden toegediend.

Bij patiënten van elke leeftijd (met inbegrip van volwassenen) mag ceftriaxone niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend met intraveneuze oplossingen die calcium bevatten, waaronder

NUMETZAH G19%E, zelfs niet via verschillende infuuslijnen of op verschillende infusieplaatsen, vanwege het risico op precipitatie van ceftriaxone-calciumzout (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten ouder dan 28 dagen kunnen oplossingen die ceftriaxone en calcium bevatten echter na elkaar worden toegediend indien infuuslijnen op verschillende infusieplaatsen worden gebruikt, of indien de infuuslijnen worden vervangen of grondig gespoeld worden met een fysiologische zoutoplossing tussen de infusies om precipitatie te voorkomen.

Olijfolie en sojaolie bevatten van nature vitamine K1 die de antistollingswerking van coumarine (of coumarinederivaten zoals warfarine) kan tegengaan.

Vanwege het kalium in NUMETZAH G19%E moet, gezien het risico van hyperkaliëmie, extra zorgvuldig worden opgelet bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren) of ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of de immunosuppressiva tacrolimus en cyclosporine.

De lipiden in deze emulsie kunnen de resultaten van bepaalde laboratoriumonderzoeken (bijvoorbeeld bilirubine, lactaatdehydrogenase, zuurstofsaturatie, hemoglobine) verstoren als het bloedmonster wordt afgenomen voordat de lipiden uitgescheiden zijn. Lipiden zijn in het algemeen na een periode van 5 tot 6 uur uitgescheiden als er geen verdere lipiden toegediend worden.

Zie ook rubriek 6.2 "Gevallen van onverenigbaarheid".

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van NUMETZAH bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Artsen moeten zorgvuldig de mogelijke risico's en voordelen voor elke patiënt afzonderlijk afwegen voordat zij NUMETZAH voorschrijven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

4.8.1 Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en ervaringen na het in de handel brengen

De veiligheid en toediening van NUMETZAH zijn beoordeeld tijdens een enkel fase III-onderzoek. Aan het onderzoek deden 159 pediatrische patiënten mee die NUMETZAH kregen.

De gepoolde gegevens uit klinische onderzoeken en de ervaringen na het in de handel brengen wijzen op de onderstaande geneesmiddelenbijwerkingen (ADR's) die verband houden met NUMETZAH:

Bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek en ervaringen na het in de handel brengen		
Systeemorgaanklasse	Voorkeursterm MedDRA	Frequentie^b
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypofosfatemie ^a	Vaak
	Hyperglykemie ^a	Vaak
	Hypercalciëmie ^a	Vaak
	Hypertriglyceridemie ^a	Vaak
	Hyperlipidemie	Soms
	Hyponatriëmie ^a	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Cholestase	Soms

Bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek en ervaringen na het in de handel brengen		
Systeemorgaanklasse	Voorkeursterm MedDRA	Frequentie ^b
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidnecrose ^c Wekedelenletsel ^c	Niet bekend Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Extravasatie ^c	Niet bekend

^a Bloedmonsters afgenomen tijdens de infusie (zonder onthouding van voedsel en drank).

^b De frequentie is gebaseerd op de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

^c Deze bijwerkingen zijn alleen gemeld bij NUMETZAH G13%E en G16%E wanneer toegediend via perifere weg bij onvoldoende verdunning (zie rubriek 4.4).

4.8.2 Andere bijwerkingen (volgens klasse)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met andere parenterale voedingsmengsels:

- Het vetoverbelastingssyndroom kan worden veroorzaakt door ongeschikte toediening (bv. overdosering en/of een hogere dan de aanbevolen toedieningssnelheid, zie rubriek 4.9); de tekenen en symptomen van dit syndroom kunnen echter ook optreden wanneer het product wordt toegediend volgens de instructies. Het verminderde of beperkte vermogen om de lipiden in NUMETZAH G19%E te metaboliseren samen met een verlengde plasmaklaring kan leiden tot het “vetoverbelastingssyndroom”. Dit syndroom gaat gepaard met een plotselinge verergering van de klinische toestand van de patiënt en wordt gekenmerkt door bevindingen zoals hyperlipidemie, koorts, vetinfiltratie van de lever (hepatomegalie), verslechterde leverfunctie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, stollingsstoornissen, acuut ademnood, metabole acidose en manifestaties van het centrale zenuwstelsel (bv. coma). Het syndroom is meestal reversibel wanneer het infuus van de lipidenemulsie wordt gestaakt.
- Pulmonale vasculaire precipitaten (longembolie en ademnood) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij een verkeerde toediening (overdosering en/of een hogere infusiesnelheid dan aanbevolen) kunnen misselijkheid, overgeven, rillingen, verstoringen van de elektrolytenbalans en tekenen van hypervolemie of acidose ontstaan. Dit kan fatale gevolgen hebben. In dergelijke gevallen moet de infusie onmiddellijk worden gestopt. Indien medisch geëigend, kan verder ingrijpen aangewezen zijn.

Hyperglykemie, glucosurie en hyperosmolair syndroom kunnen ontstaan als de glucose-infusiesnelheid hoger is dan de glucose-uitscheiding.

Een overdosis of verminderde of beperkte vermogen om lipiden te metaboliseren kan leiden tot het vetoverbelastingssyndroom, waarvan de resultaten meestal reversibel zijn wanneer de infusie van de lipidenemulsie wordt gestopt (zie rubriek 4.8). Bij neonaten en zuigelingen is het vetoverbelastingssyndroom geassocieerd met metabole acidose en ademnood.

Er is geen specifiek tegenmiddel voor overdosering. Noodhulp moet bestaan uit algemeen ondersteunende maatregelen, met speciale aandacht voor het ademhalings-, hart- en bloedvatenstelsel. In sommige ernstige gevallen kan hemodialyse, hemofiltratie of hemodiafiltratie nodig zijn. Ernstige gevallen van vetoverbelastingssyndroom behandeld met wisseltransfusie zijn gemeld in de literatuur.

Nauwgezette controle van biochemische parameters is essentieel en specifieke afwijkingen dienen overeenkomstig behandeld te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oplossingen voor parenterale voeding/combinatie, ATC-code: B05 BA10.

Het stikstofgehalte (20 L-reeksaminozuren, met inbegrip van 8 essentiële aminozuren) in NUMETZAH en energie (glucose en triglyceriden) maken het mogelijk een adequate stikstof-energiebalans te handhaven. Stikstof en energie zijn noodzakelijk voor de normale werking van alle cellen in het lichaam en zijn belangrijk voor de eiwitsynthese, groei, wondgenezing, de werking van het immuunsysteem, de spierfunctie en vele andere cellulaire activiteiten.

Dit preparaat bevat eveneens elektrolyten.

Het aminozurenprofiel is als volgt:

- essentiële aminozuren/totale aminozuren: 47,5%
- aminozuren met vertakte keten/totale aminozuren: 24,0%

De lipidenemulsie in NUMETZAH is een mengsel van geraffineerde olijfolie en geraffineerde sojaolie (verhouding van ongeveer 80/20), met de volgende relatieve verdeling van vetzuren:

- 15% verzadigde vetzuren
- 65% enkelvoudig onverzadigde vetzuren
- 20% meervoudig onverzadigde vetzuren

De fosfolipiden-triglyceridenverhouding is 0,06. De bescheiden hoeveelheid essentiële vetzuren verbetert de status van hun hogere derivaten en corrigeert het tekort aan essentiële vetzuren.

Olijfolie bevat een aanzienlijke hoeveelheid alfatocoferol die in combinatie met een matige inname van meervoudig onverzadigde vetzuren bijdraagt aan een verbetering van de vitamine E-status en belangrijk is voor de vermindering van de lipidenperoxidatie.

Glucose is de koolhydratenbron en een primaire energiebron van het lichaam.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De bestanddelen van de emulsie voor infusie (aminozuren, elektrolyten, glucose, lipiden) worden op dezelfde wijze gedistribueerd, gemetaboliseerd en uitgescheiden als wanneer deze bestanddelen afzonderlijk zouden zijn toegediend. Het product wordt intraveneus toegediend en is daardoor voor

100% biologisch beschikbaar. De bestanddelen worden gedistribueerd naar en gemetaboliseerd door alle cellen in het lichaam.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinisch onderzoek dat is uitgevoerd op de componenten van de driecompartimentenzak, heeft geen bijkomende risico's dan deze al elders vermeld in de rubrieken van deze SPK aangetoond.

Er zijn geen studies in dieren met NUMETZAH (2CZ of 3CZ geactiveerde combinaties) uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hulpstoffen:	Compartiment met aminozurenoplossing met elektrolyten	Compartiment met glucoseoplossing	Compartiment met lipidenemulsie
L-appelzuur ^a	X	-	-
Zoutzuur ^a	-	X	-
Eifosfolipiden voor injectie	-	-	X
Glycerol	-	-	X
Natriumoleaat	-	-	X
Natriumhydroxide ^a	-	-	X
Water voor injecties	X	X	X

^a voor pH-regulering

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door de afwezigheid van onderzoeken naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen (zie rubriek 6.6).

Zoals bij alle mengsels voor parenterale voeding moet rekening worden gehouden met de verhouding tussen calcium en fosfaat. Toevoeging van te veel calcium en fosfaat, vooral in de vorm van minerale zouten, kan leiden tot de vorming van calcium-fosfaatneerslag.

Bij patiënten van elke leeftijd mag ceftriaxone niet worden gemengd of gelijktijdig worden toegediend met intraveneuze oplossingen die calcium bevatten, waaronder NUMETZAH, zelfs niet via verschillende infuuslijnen of op verschillende infusieplaatsen, vanwege het risico op fatale precipitatie van ceftriaxone-calciumzout.

Vanwege het risico op precipitatie mag NUMETZAH G19%E niet samen met ampicilline, fosfenytoïne of furosemide worden toegediend via dezelfde infuuslijn.

NUMETZAH G19%E mag niet tegelijk met bloed via dezelfde infuuslijn worden toegediend (zie rubriek 4.5).

NUMETZAH G19%E bevat calciumionen die een aanvullend risico opleveren op stolling van bloed dat met citraat onstolbaar is gemaakt/geconserveerd bloed of bloedbestanddelen.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

Houdbaarheid na reconstitutie

Aanbevolen wordt het product onmiddellijk te gebruiken nadat de niet-permanente lasnaden tussen de twee of drie compartimenten geopend zijn. Stabiliteitsgegevens van de gereconstitueerde mengsels bevestigen echter een houdbaarheid van 7 dagen bij 2°C tot 8°C gevolgd door 48 uur bij 30°C.

Houdbaarheid na suppletie (elektrolyten, sporenelementen, vitaminen, water):

Voor specifieke mengsels is de stabiliteit bij gebruik van de NUMETZAH-formulering aangetoond gedurende 7 dagen bij 2°C tot 8°C, gevolgd door 48 uur bij 30°C.

Uit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn ze doorgaans niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de reconstitutie / verdunning / suppletie gebeurd zijn onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Zie verder ook rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening” en rubriek 6.6 “Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies”.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de beschermverpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De volle pvc-vrije driecompartimentenzak bestaat uit de volgende onderdelen:

- Een uit meerdere lagen bestaande plastic folie.
- Een poortbuisje op het compartiment met de lipidenemulsie. Dit compartiment wordt afgedicht na vullen om toevoeging van supplementen te voorkomen.
- Twee poortbuisjes: een op het compartiment met de aminozurenoplossing en een op het compartiment met de glucoseoplossing.
- Een injectiepoort die het poortbuisje op het glucosecompartiment sluit.
- Een toedieningspoort die het poortbuisje op het aminozurencompartiment sluit.

Alle onderdelen zijn vrij van natuurlijk rubber (latex).

Om contact met de lucht te voorkomen, is de zak verpakt in een beschermverpakking die als zuurstofbarrière dient en ook een zakje met een zuurstofabsorbeerder en een zuurstofindicator bevat.

Beschikbare verpakkingsgrootten:

Zak met 1000 ml: 6 eenheden per kartonnen doos.

1 zak van 1000 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Gebruik geen beschadigde zakken.

Controleer of de zak en de niet-permanente lasnaden intact zijn.

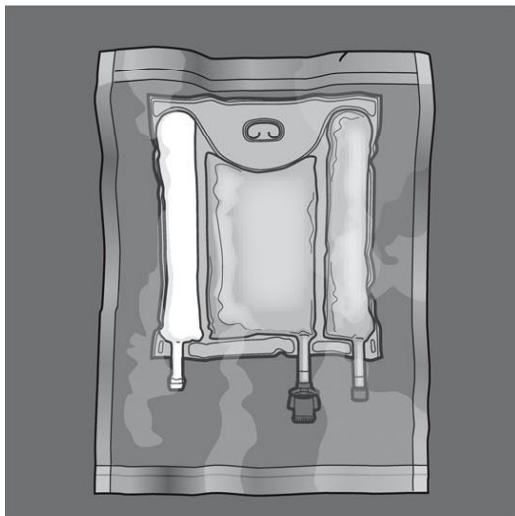
Alleen gebruiken als de oplossingen van aminozuren en glucose helder, kleurloos of lichtgeel zijn en vrij van deeltjes, en als de lipidenemulsie homogeen is met een melkachtig uiterlijk.

Het gebruik van een 1,2 micron filter wordt aanbevolen voor de toediening van NUMETZAH G19%E.

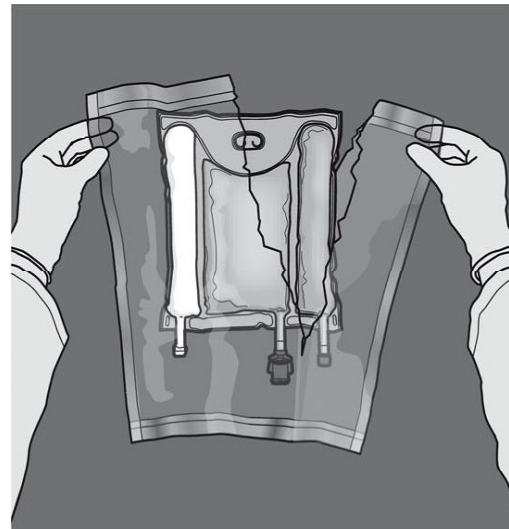
Controleer vóór het openen van de beschermverpakking de kleur van de zuurstofindicator.

- Vergelijk deze kleur met de referentiekleur die is afgedrukt naast het OK-symbool en weergegeven in het gedrukte gebied van het indicatoretiket.
- Gebruik het product niet als de kleur van de zuurstofindicator niet overeenkomt met de referentiekleur die is afgedrukt naast het OK-symbool.

Op afbeelding 1 en 2 wordt weergegeven hoe de beschermverpakking wordt verwijderd. De beschermverpakking, zuurstofindicator en zuurstofabsorbeerder weggooien.



Afbeelding 1



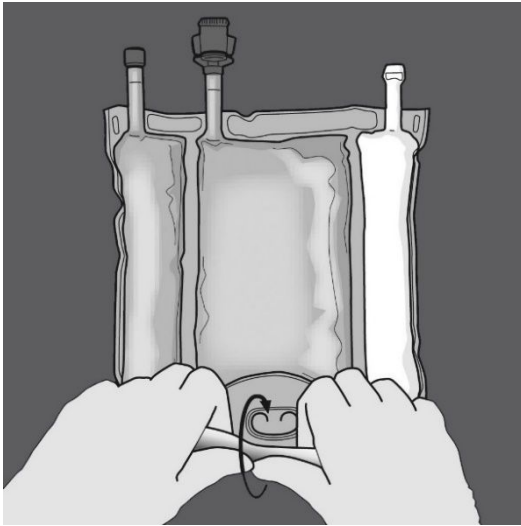
Afbeelding 2

Klaarmaken van de gemengde emulsie:

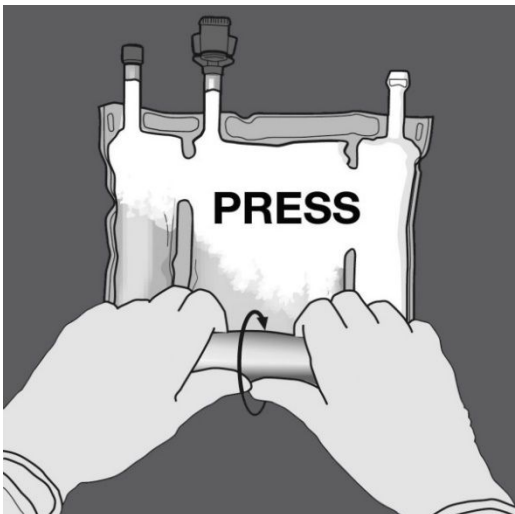
- Het product dient bij het breken van de niet-permanente lasnaden op kamertemperatuur te zijn.
- Leg de zak op een plat, schoon oppervlak.

De 3CZ activeren (openen van de twee niet-permanente lasnaden)

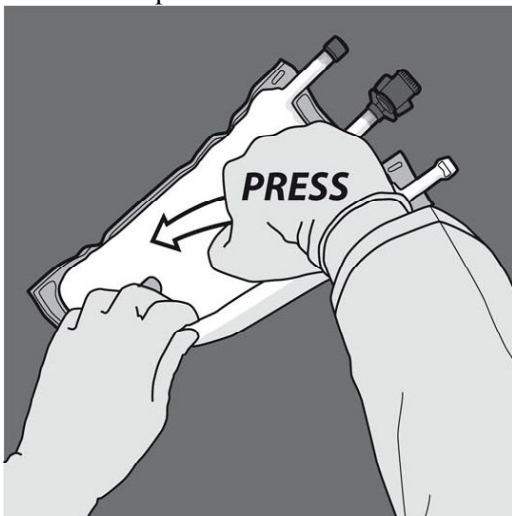
Stap 1: Begin de zak op te rollen vanaf het D-ophanggedeelte.



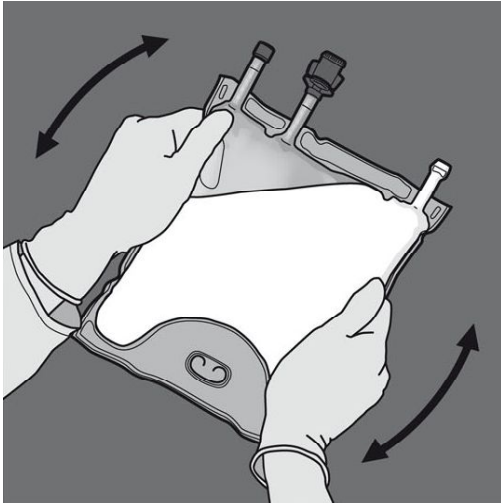
Stap 2: Oefen druk uit tot de lasnaden opengaan.



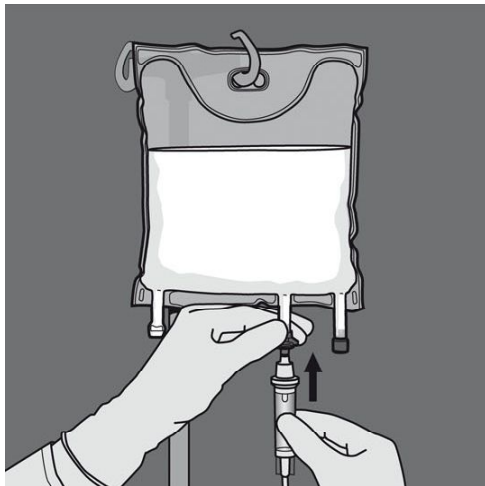
Stap 3: Verander van richting door de zak naar het D-oophanggedeelte toe op te rollen.
Ga voort tot de lasnaad volledig open is.
Ga op dezelfde manier te werk om de tweede lasnaad te openen.



Stap 4: Wentel de zak minstens drie keer om de inhoud helemaal te vermengen.
De gemengde oplossing moet een melkwitte emulsie zijn.

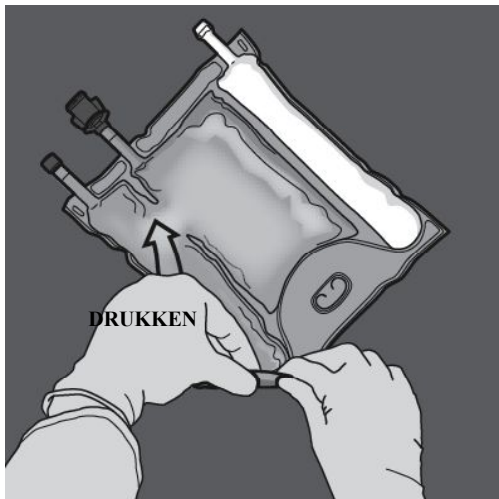


Stap 5: Verwijder de plastic beschermcap van de toedieningspoort en breng de set voor intraveneuze toediening in.

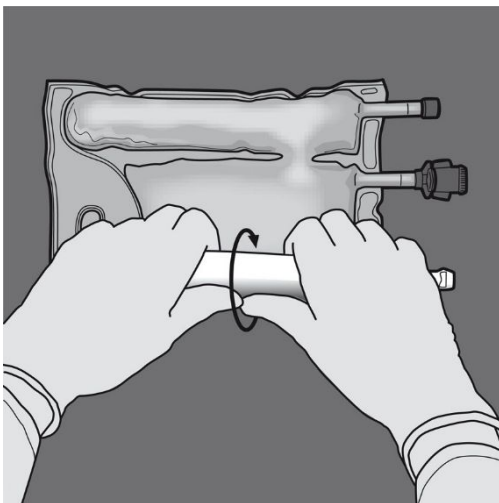


Activatie van de 2CZ (openen van de niet-permanente lasnaad tussen het aminozuurcompartiment en het glucosecompartiment)

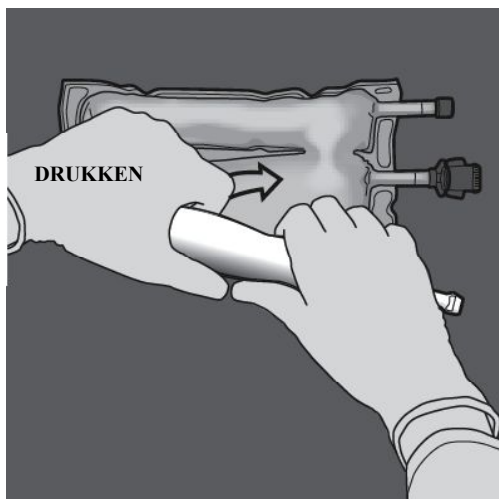
Stap 1: Om alleen de lasnaad tussen het aminozuurcompartiment en het glucosecompartiment te openen, begint u de zak op te rollen vanaf het D-vormige ophanggedeelte bij de lasnaad tussen beide compartimenten en oefent u druk uit om die lasnaad te openen.



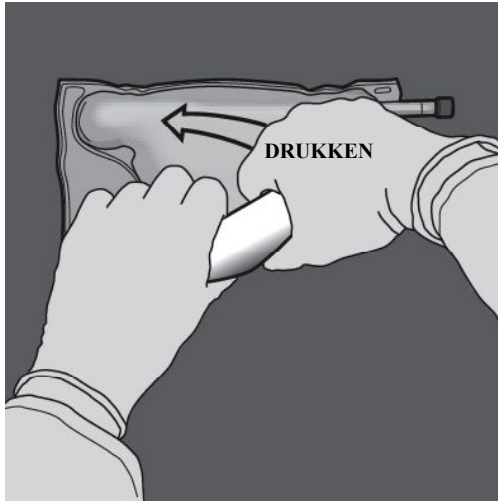
Stap 2: Richt de zak zodanig dat het lipidenemulsiecompartiment zich het dichtst bij de gebruiker bevindt, en bescherm dit compartiment met uw handpalm terwijl u de zak oprolt.



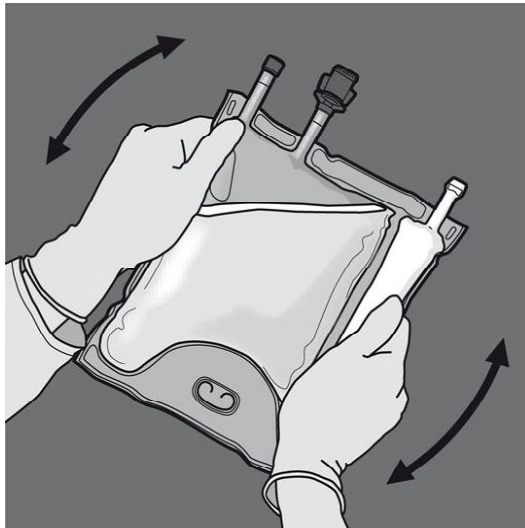
Stap 3: Oefen met één hand druk uit door de zak naar de buisjes toe op te rollen.



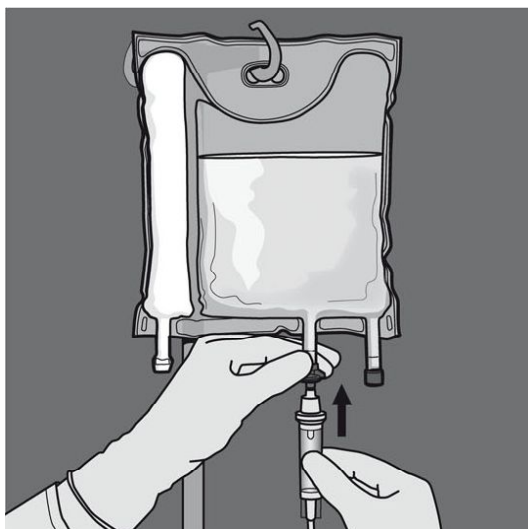
Stap 4: Rol de zak vervolgens de andere kant op, in de richting van het D-vormige ophanggedeelte, terwijl u druk uitoefent met de andere hand. Ga hiermee door totdat de lasnaad tussen de aminozuuroplossing en de glucoseoplossing helemaal is geopend.



Stap 5: Wentel de zak minstens drie keer om de inhoud helemaal te vermengen. De gemengde oplossing moet helder, kleurloos of lichtgeel zijn.



Stap 6: Verwijder de plastic beschermkap van de toedieningspoort en breng de set voor intraveneuze toediening in.



Toevoeging van supplementen

De mengsels die sporenelementen en vitamines bevatten, moeten uit de buurt van licht worden gehouden vanaf het moment van mengen tot en met de toediening. Blootstelling aan omgevingslicht creëert peroxiden en andere degradatieproducten die kunnen worden gereduceerd door fotoprotectie (zie rubriek 4.4).

Verenigbare supplementen kunnen via de injectiepoort aan het gereconstitueerde mengsel worden toegevoegd (nadat de niet-permanente lasnaden geopend zijn en de inhoud van de twee of drie compartimenten gemengd is).

Vitamines mogen ook aan het glucosecompartiment worden toegevoegd voordat het mengsel wordt gereconstitueerd (voordat de niet-permanente lasnaden worden geopend en voordat de oplossingen en de emulsie worden gemengd).

Mogelijke toevoegingen van commercieel verkrijgbare sporenelementenoplossingen (bepaald als SE1, SE2 en SE4), vitamines (bepaald als lyofilisaat V1 en emulsie V2) en elektrolyten in bepaalde hoeveelheden worden weergegeven in tabellen 1-6.

1. Verenigbaarheid met SE4, V1 en V2

Tabel 1: verenigbaarheid van 3-in-1 (geactiveerd 3CZ) verdund en onverdund met water

Per 1000 ml (3-in-1 mengsel met lipiden)						
Supplementen	Onverdund mengsel			Verdund mengsel		
	Gehalte in de zak	Maximale verdere toevoeging	Maximaal totaal gehalte	Gehalte in de zak	Maximale verdere toevoeging	Maximaal totaal gehalte
Natrium (mmol)	45,8	105	151	45,8	105	151
Kalium (mmol)	32,0	118	150	32,0	118	150
Magnesium (mmol)	2,6	7,8	10,4	2,6	7,8	10,4
Calcium (mmol)	3,8	20,5	24,3	3,8	20,5	24,3
Fosfaat* (mmol)	9,4	14,6	24,0	9,4	14,6	24,0
Sporenelementen & vitamines	-	34 ml SE4 + 3,4 injectieflacons	34 ml SE4 + 3,4 injectieflacons	-	34 ml SE4 + 3,4 injectieflacons	34 ml SE4 + 3,4 injectieflacons V1 + 38 ml V2

		V1 + 38 ml V2	V1 + 38 ml V2		V1 + 38 ml V2	
Water voor injecties	-	-	-	-	1450 ml	1450 ml

* Organisch fosfaat

Tabel 2: verenigbaarheid van 2-in-1 (geactiveerd 2CZ)

Per 775 ml (2-in-1 mengsel zonder lipiden)			
Supplementen	Gehalte in de zak	Maximale verdere toevoeging	Maximaal totaal gehalte
Natrium (mmol)	45,1	32,0	77,1
Kalium (mmol)	32,0	45,6	77,6
Magnesium (mmol)	2,6	5,2	7,8
Calcium (mmol)	3,8	19,4	23,2
Fosfaat* (mmol)	7,2	16,0	23,2
Sporenelementen & vitaminen	-	10 ml SE4 + 1 injectieflacon V1	10 ml SE4 + 1 injectieflacon V1

* Organisch fosfaat

2. 2. Verenigbaarheid met SE1, V1 en V2

Tabel 3: verenigbaarheid van 3-in-1 (geactiveerd 3CZ)

Per 1000 ml (3-in-1 mengsel zonder lipiden)			
Supplementen	Gehalte in de zak	Maximale verdere toevoeging	Maximaal totaal gehalte
Natrium (mmol)	45,8	0	45,8
Kalium (mmol)	32,0	0	32,0
Magnesium (mmol)	2,6	0	2,6
Calcium (mmol)	3,8	6,4	10,2
Fosfaat* (mmol)	9,4	0	9,4
Sporenelementen & vitaminen	-	15 ml SE1 + 1 injectieflacon V1 + 10 ml V2	15 ml SE1 + 1 injectieflacon V1 + 10 ml V2

* Organisch fosfaat

Tabel 4: verenigbaarheid van 2-in-1 (geactiveerd 2CZ)

Per 775 ml (2-in-1 mengsel zonder lipiden)			
Supplementen	Gehalte in de zak	Maximale verdere toevoeging	Maximaal totaal gehalte
Natrium (mmol)	45,1	32,0	77,1
Kalium (mmol)	32,0	45,6	77,6
Magnesium (mmol)	2,6	5,2	7,8
Calcium (mmol)	3,8	19,4	23,2
Fosfaat* (mmol)	7,2	16,0	23,2
Sporenelementen & vitaminen	-	10 ml SE1 + 1 injectieflacon V1	10 ml SE1 + 1 injectieflacon V1

* Organisch fosfaat

3. Verenigbaarheid met SE2, V1 en V2

Tabel 5: verenigbaarheid van 2-in-1 (geactiveerd 2CZ)

Per 775 ml (2-in-1 mengsel zonder lipiden)			
Supplementen	Gehalte in de zak	Maximale verdere toevoeging	Maximaal totaal gehalte
Natrium (mmol)	45,1	32,0	77,1
Kalium (mmol)	32,0	45,6	77,6
Magnesium (mmol)	2,6	5,2	7,8
Calcium (mmol)	3,8	19,4	23,2
Fosfaat* (mmol)	7,2	16,0	23,2
Sporenelementen & vitaminen	-	15 ml SE2 + 1 injectieflacon V1	15 ml SE2 + 1 injectieflacon V1

* Organisch fosfaat

Tabel 6: verenigbaarheid van 3-in-1 (geactiveerd 3CZ)

Per 1000 ml (3-in-1 mengsel zonder lipiden)			
Supplementen	Gehalte in de zak	Maximale verdere toevoeging	Maximaal totaal gehalte
Natrium (mmol)	45,8	0	45,8
Kalium (mmol)	32,0	0	32,0
Magnesium (mmol)	2,6	0	2,6
Calcium (mmol)	3,8	6,4	10,2
Fosfaat* (mmol)	9,4	0	9,4
Sporenelementen & vitaminen	-	15 ml SE2 + 1 injectieflacon V1 + 10 ml V2	15 ml SE2 + 1 injectieflacon V1 + 10 ml V2

* Organisch fosfaat

De samenstelling van sporenelementen en vitaminenpreparaten worden in tabel 7 en 8 beschreven.

Tabel 7: samenstelling van het gebruikte commercieel verkrijgbare sporenelementenpreparaat

Samenstelling per 10 ml	SE1	SE2		SE4
IJzer	-	8,9 µmol of 0,5 mg		-
Zink	38,2 µmol of 2,5 mg	15,3 µmol of 1 mg		15,3 µmol of 1 mg
Selenium	0,253 µmol of 0,02 mg	0,6 µmol of 0,05 mg		0,253 µmol of 0,02 mg
Koper	3,15 µmol of 0,2 mg	4,7 µmol of 0,3 mg		3,15 µmol of 0,2 mg
Jodium	0,0788 µmol of 0,01mg	0,4 µmol of 0,05 mg		0,079µmol of 0,01mg
Fluor	30 µmol of 0,57mg	26,3 µmol of 0,5 mg		-
Molybdeen	-	0,5 µmol of 0,05 mg		-
Mangaan	0,182 µmol of 0,01 mg	1,8 µmol of 0,1 mg		0,091µmol of 0,005mg
Chroom		0,4 µmol of 0,02 mg		
Kobalt		2,5 µmol of 0,15 mg		

Tabel 8: samenstelling van de gebruikte commercieel verkrijgbare vitaminepreparaten

Samenstelling per injectieflacon	V1	V2	
Vitamine B1	2,5 mg	-	
Vitamine B2	3,6 mg	-	
Nicotinamide	40 mg	-	
Vitamine B6	4,0 mg	-	
Pantotheenzuur	15,0 mg	-	
Biotine	60 µg	-	
Foliumzuur	400 µg	-	
Vitamine B12	5,0 µg	-	
Vitamine C	100 mg	-	
Vitamine A	-	2300 IE	
Vitamine D	-	400 IE	
Vitamine E	-	7 IE	
Vitamine K	-	200 µg	

Supplementen toevoegen:

- Er moeten aseptische omstandigheden worden gehandhaafd.
- Maak de injectiepoort van de zak klaar.
- Prik de injectiepoort aan en injecteer de supplementen met een injectienaald of hulpmiddel voor reconstitutie.
- Meng de inhoud van de zak en de supplementen.

Klaarmaken voor infusie:

- Er moeten aseptische omstandigheden worden gehandhaafd.
- Hang de zak op.
- Verwijder de plastic beschermdop van de toedieningspoort.
- Plaats de spike van de infusieset stevig in de toedieningspoort.

Toediening van de infusie:

- Dien het product uitsluitend toe nadat de niet-permanente lasnaden tussen de twee of drie compartimenten geopend zijn en de inhoud van de twee of drie compartimenten gemengd is.
- Controleer of de geactiveerde 3CZ-eindemulsie voor infusie geen scheiding van fasen vertoont dan wel of de geactiveerde 2CZ-eindoplossing voor infusie geen deeltjes vertoont.
- Onmiddellijk gebruik zodra de niet-permanente lasnaden gebroken zijn, wordt aanbevolen. NUMETZAH G19%E mag niet voor een volgende infusie worden bewaard.
- Een gedeeltelijk gebruikte zak mag nooit worden aangesloten.
- Niet in serie aansluiten om het risico van luchtembolie als gevolg van mogelijk achtergebleven lucht in de eerste zak te voorkomen.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal en alle gebruikte wegwerphulpmiddelen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, B-7860 Lessines

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

BE394703

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/06/2011

Datum van laatste verlenging: 19/02/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 04/2026

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2026