

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CERNEVIT, poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Retinolpalmitaat	3.500 IE
Cholecalciferol	220 IE
DL $\alpha$ -tocoferol	10,20 mg
Ascorbinezuur	125 mg
Cocarboxylasetetrahydraat	5,80 mg
Riboflavinenaatriumfosfaatdihydraat	5,67 mg
Pyridoxinehydrochloride	5,50 mg
Cyanocobalamine	6 $\mu$ g
Foliumzuur	414 $\mu$ g
Dexpanthenol	16,15 mg
D-biotine	69 $\mu$ g
Nicotinamide	46 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Aanvoer van vitamines naargelang van dagelijkse behoeften van volwassenen en kinderen ouder dan 11 jaar, indien een vitaminesupplement voor injectie vereist is, indien de aanvoer langs de mond gecontra-indiceerd, onmogelijk of onvoldoende is (ondervoeding, malabsorptie, parenterale voeding ...).

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

- Volwassenen en kinderen ouder dan 11 jaar: 1 injectieflacon/dag.
- Bijzondere dosering:  
Wanneer de behoeften aan voedingsstoffen verhoogd zijn (zoals bij ernstige brandwonden), mag CERNEVIT in twee- tot driemaal hogere dagdoses worden toegediend.
- Er moet rekening gehouden worden met de totale hoeveelheden vitamines uit alle bronnen zoals voeding, andere vitaminesupplementen of geneesmiddelen die vitamines als werkzame bestanddelen bevatten onder de vorm van niet-actieve ingrediënten (bijvoorbeeld tipranavir orale oplossing (zie rubriek 4.5)). De klinische toestand van de patiënt en vitamineconcentraties moeten regelmatig gecontroleerd worden om het behoud van een adequate concentratie aan vitamines te verzekeren.
- Er moet ook rekening worden gehouden met het feit dat sommige vitamines, met name de vitamines A, B2 en B6, gevoelig zijn voor ultraviolet licht (direct of indirect zonlicht, ...). Bovendien kan verlies van vitamine A, B1, C en E toenemen bij grotere hoeveelheden zuurstof in

de oplossing. Met deze factoren moet rekening worden gehouden als er geen adequate vitamineconcentraties worden bereikt.

#### Wijze van toediening

- Intraveneus gebruik:
  - De inhoud van de injectieflacon wordt onmiddellijk vóór de toediening opgelost in 5 ml water voor injecties.
  - De intraveneuze injectie moet langzaam worden uitgevoerd.
  - CERNEVIT mag deel uitmaken van de samenstelling van voedingsmengsels op basis van koolhydraten, lipiden, aminozuren, elektrolyten, onder voorbehoud van een voorafgaande controle van de verenigbaarheid en de stabiliteit.
- Voor intramusculair gebruik: De inhoud van de injectieflacon wordt onmiddellijk vóór de toediening opgelost in 2,5 ml water voor injecties.

Voor instructies m.b.t. de reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

Na reconstitutie wordt het product toegediend via een langzame intraveneuze injectie (ten minste 10 minuten) of een intraveneuze infusie in een glucoseoplossing 5 % of een natriumchlorideoplossing 0,9 %.

#### **4.3. Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, meer bepaald voor vitamine B1, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor eiwitten/producten op basis van soja (de lecithine van de gemengde micellen is een derivaat van soja) of voor pinda-eiwitten/pinda-producten;
- reeds bestaande hypervitaminose;
- pasgeboren kinderen, zuigelingen en kinderen jonger dan 11 jaar.

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### WAARSCHUWINGEN

##### Overgevoeligheidsreacties

- Er zijn ernstige systemische overgevoeligheidsreacties gemeld bij CERNEVIT, bij andere multivitaminereparaten en bij afzonderlijke vitaminen (waaronder B1, B2, B12 en foliumzuur). Er zijn reacties met een dodelijke afloop gemeld bij CERNEVIT en andere vitamineproducten die via parenterale weg worden toegediend (zie rubriek 4.8).
- Er werden kruis-allergische reacties waargenomen tussen soja-eiwitten en pinda-eiwitten.
- In sommige gevallen kunnen de verschijnselen van een overgevoeligheidsreactie tijdens de intraveneuze toediening van multivitaminen met de toedieningssnelheid te maken hebben. De toediening van CERNEVIT via intraveneuze infusie moet langzaam worden uitgevoerd. In geval van intraveneuze injectie moet de injectie langzaam worden uitgevoerd (tenminste 10 minuten).
- De infusie of de injectie moet onmiddellijk worden gestopt als er tekenen of symptomen van een overgevoeligheidsreactie ontstaan.

##### Vitaminetoxiciteit

- Om een overdosis en toxische effecten te voorkomen, vooral van vitamine A, D en E, moeten de klinische toestand en de vitamineconcentraties in het bloed van de patiënt regelmatig worden gecontroleerd, in het bijzonder bij patiënten die extra vitaminen via andere bronnen toegediend krijgen of die andere middelen gebruiken die het risico op vitaminetoxiciteit vergroten.
- Voorzichtigheid is dan ook geboden wanneer CERNEVIT wordt toegediend aan patiënten die lijden aan symptomatische hypercalciëmie (bv. kalkstenen, encefalopathie) veroorzaakt door een teveel aan vitamine D. Gezien het risico op verwickelingen van hypercalciëmie, dient CERNEVIT voorzichtig te worden toegediend aan patiënten die lijden aan primaire hyperparathyroïdie of aan een maligne aandoening die gepaard gaat met secundaire hypercalciëmie. De toediening van calcium en vitamine D dient zorgvuldig gevolgd te worden bij deze patiënten.

- Een controle is vooral belangrijk bij patiënten die gedurende langere tijd een supplement toegediend krijgen.

#### Hypervitaminose A

- Het risico op hypervitaminose A en vitamine A-toxiciteit (bv. huid- en botafwijkingen, diplopie, cirrose) is bijvoorbeeld verhoogd bij:
  - patiënten met eiwitondervoeding,
  - patiënten met nierinsufficiëntie (zelfs zonder supplement van vitamine A),
  - patiënten met leverinsufficiëntie,
  - patiënten met een kleine gestalte (bv. pediatrische patiënten) en
  - patiënten die chronisch worden behandeld.
- Een acute hepatopathie bij patiënten met een verzadigde voorraad vitamine A in de lever kan leiden tot het optreden van vitamine A-toxiciteit.

#### Onaangepast refeedingsyndroom bij patiënten die parenterale voeding krijgen:

- Sterk ondervoede patiënten opnieuw voeding geven, kan leiden tot een onaangepast refeeding-syndroom dat wordt gekenmerkt door de intracellulaire verschuiving van kalium, fosfor en magnesium naarmate de patiënt anabool wordt. Er kan ook thiaminedeficiëntie en waterretentie ontstaan. Met een zorgvuldige opvolging en een geleidelijkaan hogere opname van voedingsstoffen, zonder te leiden tot overvoeding, kunnen deze complicaties voorkomen worden. Als er voedingstekorten optreden, kan een geschikte aanvulling gerechtvaardigd zijn.

#### Vorming van neerslag bij patiënten die parenterale voeding krijgen

- Er is vasculaire neerslag in de longen gemeld bij patiënten die parenterale voeding kregen. Sommige gevallen hadden een dodelijke afloop. Overmatige toevoeging van calcium en fosfaat verhoogt het risico op vorming van calciumfosfaat-neerslag. Er zijn ook meldingen van neerslag zonder fosfaatzout in de oplossing. Distale neerslag van de in-line filter en vermoede vorming van neerslag in de bloedbaan zijn ook gemeld.

Naast het inspecteren van de oplossing moeten ook de infusielijn en de katheter regelmatig op neerslag worden gecontroleerd.

Als er tekenen van ademnood optreden, moet de infusie onmiddellijk worden gestopt en een medisch onderzoek worden uitgevoerd.

## VOORZORGEN

#### Effecten op de lever

- Bij patiënten die CERNEVIT toegediend krijgen, is regelmatige controle van de leverfunctieparameters aanbevolen. Een bijzonder nauwgezette controle is aanbevolen bij patiënten met geelzucht als gevolg van leverproblemen of met andere tekenen van cholestase. Bij patiënten die CERNEVIT kregen zijn gevallen van verhoogde leverenzymwaarden gemeld, waaronder op zichzelf staande verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) bij patiënten met een inflammatoire darmziekte (zie rubriek 4.8).

Aangezien een verhoging van transaminases vastgesteld is bij enkele patiënten met een evolutieve inflammatoire enterocolitis, is het aangeraden de transaminasespiegels te controleren bij dergelijke patiënten.

Er is ook melding van een verhoging in de galzuurwaarden (totale en afzonderlijke galzuren, waaronder glycocholzuur) bij patiënten die CERNEVIT kregen.

Vanwege de aanwezigheid van glycocholzuur moet een nauwgezette monitoring van de leverfuncties worden uitgevoerd in geval van een herhaalde en langdurige toediening aan patiënten met een icterus van hepatische oorsprong of een ernstige biologische cholestase.

- Van lever- en galaandoeningen, met name cholestase, hepatische steatose, fibrose en cirrose, mogelijk leidend tot leverinsufficiëntie, evenals van cholecystitis en cholelithiasis is bekend dat deze kunnen optreden bij sommige patiënten die parenterale voeding krijgen (waaronder vitaminesupplementen die via parenterale weg worden toegediend). Vermoedelijk is de etiologie van deze aandoeningen te wijten aan diverse factoren die van patiënt tot patiënt kunnen variëren. Patiënten bij wie afwijkende laboratoriumparameters of andere tekenen van lever- en galaandoeningen ontstaan, moeten in een vroeg stadium worden beoordeeld door een ziekenhuisarts met een grondige kennis van leveraandoeningen, om mogelijke oorzakelijke of bijdragende factoren vast te stellen, en om te beslissen over mogelijke therapeutische en profylactische interventies.

#### Gebruik bij patiënten met een afgenomen leverfunctie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie kan een individueel afgestemd vitaminesupplement nodig zijn. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan het voorkomen van vitamine A-toxiciteit, omdat de aanwezigheid van een leveraandoening gepaard gaat met een verhoogde gevoeligheid voor vitamine A-toxiciteit, vooral in combinatie met chronisch overmatig alcoholgebruik (zie ook Hypervitaminose A en Effecten op de lever hierboven).

#### Gebruik bij patiënten met een afgenomen nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan een individueel afgestemd vitaminesupplement nodig zijn, afhankelijk van de ernst van de nierinsufficiëntie en van gelijktijdige pathologieën. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet bijzondere aandacht worden besteed aan het op peil houden van de hoeveelheid vitamine D en het voorkomen van vitamine A-toxiciteit, wat kan ontstaan bij patiënten met laaggedoseerde vitamine A-supplement of zelfs zonder supplement.

Er is hypervitaminose en pyridoxinetoxiciteit (vitamine B6) (perifere neuropathie, onwillekeurige bewegingen) gemeld bij patiënten met chronische hemodialyse die drie keer per week intraveneus multivitaminen met 4 mg pyridoxine kregen toegediend.

#### Algemene controles

Het is voldoende om de klinische toestand en de vitamineconcentraties te controleren bij patiënten die gedurende een lange periode parenteraal multivitaminen als enige bron van vitaminen krijgen. Het is bijzonder belangrijk om regelmatig te controleren op adequate supplementen van bijvoorbeeld:

- Vitamine A bij patiënten met decubitus, wonden, brandwonden, kortedarmsyndroom of cystische fibrose;
- Vitamine B1 bij dialysepatiënten;
- Vitamine B2 bij kankerpatiënten;
- Vitamine B6 bij patiënten met nierinsufficiëntie;
- Afzonderlijke vitaminen waaraan een hogere behoefte kan ontstaan vanwege interacties met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Een tekort aan één of meerdere vitaminen moet worden gecorrigeerd door een aangepaste toediening van een supplement.

#### Vitamine K

- CERNEVIT bevat geen vitamine K. Die moet, indien nodig, afzonderlijk worden toegediend.

#### Gebruik bij patiënten met een vitamine B12-tekort

Er wordt een evaluatie van de vitamine B12-toestand aanbevolen alvorens te starten met een supplement van CERNEVIT bij patiënten met een risico op een vitamine B12-tekort en/of wanneer een supplement van CERNEVIT gepland is voor enkele weken.

Na enkele dagen van toediening kunnen de afzonderlijke gehalten van cyanocobalamine (vitamine B12) en van foliumzuur in CERNEVIT voldoende zijn voor een stijging van het aantal rode bloedcellen, het aantal reticulocyten en de hemoglobinewaarden bij een aantal patiënten met megaloblastische anemie in combinatie met een vitamine B12-tekort. Dit kan een bestaand vitamine B12-tekort maskeren. Voor een doeltreffende

behandeling van een vitamine B12-tekort is een hogere dosis cyanocobalamine nodig dan die CERNEVIT bevat.

Een supplement van foliumzuur bij patiënten met een vitamine B12-tekort maar die geen vitamine B12 krijgen, voorkomt niet dat er neurologische verschijnselen als gevolg van het vitamine B12-tekort ontstaan of dat die verergeren. Er is op gewezen dat de neurologische achteruitgang zelfs kan worden versneld. Bij de interpretatie van de vitamine B12-waarden moet er rekening worden gehouden met het feit dat recente inname van vitamine B12 kan resulteren in normale waarden, ondanks een tekort in de weefsels.

#### Interferentie met klinische laboratoriumtests

Biotine kan interfereren met laboratoriumtests op basis van een biotine/streptavidine-interactie die kan leiden tot onjuist lagere of onjuist hogere testresultaten, afhankelijk van de test. Het interferentierisico is hoger bij kinderen en patiënten met een nierfunctiestoornis en neemt toe bij hogere doses. Bij de interpretatie van laboratoriumtests moet rekening worden gehouden met een mogelijke biotine-interferentie, in het bijzonder wanneer een gebrek aan samenhang met de klinische symptomen wordt waargenomen (bijv. resultaten van schildkliertests die de ziekte van Graves nabootsen bij asymptomatische patiënten die biotine gebruiken of vals negatieve troponinetestresultaten laten zien bij patiënten met een hartinfarct die biotine gebruiken). In die gevallen waarin interferentie wordt vermoed, moeten zo mogelijk alternatieve tests worden gebruikt die niet gevoelig zijn voor biotineinterferentie. Het laboratoriumpersoneel moet worden geraadpleegd wanneer om laboratoriumtests wordt gevraagd voor patiënten die biotine gebruiken.

Afhankelijk van de gebruikte reagentia kan de aanwezigheid van ascorbinezuur in het bloed en de urine tot foutieve glucosewaarden (te hoog of te laag) leiden bij sommige urine- en bloedglucosetestsystemen, zoals teststrips en zakglucosemeters. Het is essentieel dat voor alle laboratoriumtests de technische informatie wordt geraadpleegd om de potentiële interferentie van vitaminen vast te stellen.

#### Gelijktijdige toediening met anti-epileptica

Vanwege de aanwezigheid van foliumzuur in CERNEVIT, zijn voorzorgsmaatregelen vereist bij de combinatie met anti-epileptica die fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne of primidon bevatten (zie rubriek 4.5).

#### Gelijktijdige toediening met levodopa

Aangezien CERNEVIT pyridoxine bevat, dat de activiteit van L-Dopa kan inhiberen, zijn voorzorgsmaatregelen vereist bij de combinatie met levodopa, (zie rubriek 4.5).

#### Pediatrische patiënten

CERNEVIT is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen ouder dan 11 jaar (zie ook rubriek 4.4 hierboven: hypervitaminose A).

#### Geriatrische patiënten

Over het algemeen moeten voor oudere patiënten doseringsaanpassingen worden overwogen (de dosis verlagen en/of de toedieningsintervallen verlengen), omdat bij hen vaker een verminderde lever-, nier- of hartfunctie voorkomt, evenals een gelijktijdige ziekte of een gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen.

#### Natriumgehalte

CERNEVIT bevat 24 mg natrium (1 mmol) per injectieflacon. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met een natriumarm dieet.

De verenigbaarheid moet worden getest vóór het mengen met andere oplossingen voor intraveneuze infusie en, in het bijzonder, wanneer CERNEVIT toegevoegd wordt aan zakken met binaire mengsels van parenterale voeding op basis van glucose, elektrolyten en een aminozurenoplossing alsook aan zakken met tertiaire mengsels voor parenterale voeding op basis van glucose, elektrolyten, een aminozurenoplossing en lipiden (zie rubriek 6.2).

### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er dient op de juiste wijze omgegaan te worden met interacties tussen bepaalde vitaminen in CERNEVIT en andere middelen.

Dergelijke interacties zijn onder andere:

- Middelen die benigne intracraniale hypertensie kunnen veroorzaken (waaronder bepaalde tetracyclines): verhoogd risico op benigne intracraniale hypertensie door gelijktijdige toediening van vitamine A;
- Alcohol (chronisch overmatig gebruik): verhoogt het risico op vitamine A-leverintoxiciteit;
- Anticonvulsiva (fenytoïne, fosfenytoïne, fenobarbital, primidon): een supplement van foliumzuur kan de concentratie anticonvulsiva in het serum verlagen en het risico op een epileptisch insult verhogen. Plasmaconcentraties van deze anticonvulsiva worden gecontroleerd in geval van gelijktijdige toediening van folaten. Klinische monitoring en eventuele monitoring van de plasmaspiegels. Indien nodig, aanpassing van de dosering van het anti-epilepticum tijdens de aanvullende toediening van foliumzuur en na de stopzetting ervan;
- Trombocytenaggregatieremmers (aspirine, ...): vitamine E kan bijdragen tot de remming van de trombocytenfunctie;
- Aspirine (behandeling met hoge doses): kan de foliumzuurconcentratie verminderen door de uitscheiding via de urine te verhogen;
- Bepaalde anticonvulsiva (bv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, valproaat,...): kunnen een tekort aan foliumzuur, aan pyridoxine en aan vitamine D veroorzaken.
- Bepaalde antiretrovirale middelen: een vermindering van de vitamine D-waarden is met name voorgekomen in combinatie met efavirenz en zidovudine. Een verminderde vorming van de actieve vitamine D-metaboliet is voorgekomen in combinatie met proteaseremmers;
- Chlooramfenicol: kan de hematologische respons op behandeling met vitamine B12 remmen;
- Deferoxamine: verhoogd risico op door ijzer geïnduceerd hartfalen als gevolg van een verhoogde ijzermobilisatie door suprafysiologische vitamine C-supplementen. Raadpleeg voor specifieke voorzorgen de productinformatie van deferoxamine;
- Etionamide: kan een tekort aan pyridoxine veroorzaken;
- Fluoropyrimidines (5-fluorouracil, capecitabine, tegafur): verhoogde cytotoxiciteit wanneer gecombineerd met foliumzuur;
- Foliumzuurantagonisten, zoals bv. methotrexaat, sulfasalazine, pyrimethamine, triamteren, trimetoprim en hoge doses theecatechinen: blokkeren de omzetting van foliumzuur in zijn actieve metabolieten en verminderen de doeltreffendheid van het supplement;
- Antimetabolieten van foliumzuur (bv. methotrexaat, raltitrexed): een supplement met foliumzuur kan de effecten van antimetabolieten verminderen;
- Levodopa: vitamine B6 kan de activiteit van L-Dopa inhiberen aangezien decarboxylatie van L-Dopa een B6-afhankelijk enzym vereist. Een inhibitor van dopadecarboxylase zoals carbidopa, kan worden toegediend om deze interactie te voorkomen;
- Pyridoxineantagonisten, zoals cycloserine, hydralazine, isoniazide, penicillamine, fenelzine: kunnen een tekort aan pyridoxine veroorzaken;
- Retinoïden, waaronder bexaroteen: verhogen het risico op toxiciteit indien gelijktijdig gebruikt met vitamine A (zie rubriek 4.4: hypervitaminose A);
- Theofylline: kan een tekort aan pyridoxine veroorzaken;
- Tipranavir orale oplossing: bevat 116 IE/ml vitamine E, wat meer is dan de dagelijkse aanbevolen inname;
- Vitamine K-antagonisten (bv. warfarine): versterkt anticoagulerend effect door vitamine E.

Geneesmiddelen die binden aan alfa-1-zuur-glycoproteïne (AZG)

In een in vitro onderzoek met humaan serum verhoogden concentraties glycolzuur die ongeveer 4 keer hoger waren dan de serumconcentratie glycolzuur als gevolg van een bolusinjectie met CERNEVIT bij volwassenen, de ongebonden fractie van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze binden aan alfa-1-zure-glycoproteïne (AZG), met 50-80%.

Het is niet bekend of dit effect klinisch relevant is als de hoeveelheid glycolzuur in een standaarddosis CERNEVIT (als onderdeel van de gemengde micellen) wordt toegediend via een langzame intraveneuze injectie, een intramusculaire injectie of een infusie over een langere tijdsduur.

Patiënten die zowel CERNEVIT als geneesmiddelen die aan alfa-1-zuur-glycoproteïne binden, toegediend krijgen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op een mogelijke toename in de respons op deze geneesmiddelen. Dit zijn met name propranolol, prazosine en vele andere.

#### Interacties met een aanvullend vitaminesupplement

Sommige geneesmiddelen kunnen een interactie aangaan met bepaalde vitaminen in doses die aanmerkelijk hoger zijn dan die in CERNEVIT. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die vitaminen via verschillende bronnen krijgen, en indien van toepassing dienen patiënten regelmatig te worden gecontroleerd op dergelijke interacties en moet er op de juiste wijze mee worden omgegaan.

Dergelijke interacties zijn onder andere:

- Amiodaron: gelijktijdig gebruik van vitamine B6 kan door amiodaron geïnduceerde fotosensitiviteit versterken;
- Stoffen met anticoagulerend effect (zoals abciximab, clopidogrel, heparine, warfarine): verhoogd risico op bloeding als gevolg van het risico van extra bloeden bij hoge doses vitamine A;
- Carbamazepine: remming van het metabolisme bij hoge doses nicotinamide;
- Chemotherapeutica waarvan de werking berust op de productie van reactieve zuurstofsoorten: mogelijke remming van de werking van de chemotherapie door de antioxidatieve effecten van hoge doses vitamine E;
- Insuline, antidiabetica: verminderde gevoeligheid voor insuline bij hoge doses nicotinamide;
- IJzer: een hooggedoseerd supplement van vitamine E kan de hematologische respons op ijzer bij anemische patiënten verminderen;
- Orale anticonceptiva (soorten met gecombineerde hormonen): hoge doses vitamine C zijn in verband gebracht met intermenstruele bloedingen en falen van de anticonceptiva;
- Fenobarbital: verhoogd metabolisme/lagere serumwaarden en een verminderd effect bij hoge doses pyridoxine;
- Fenytoïne, fosfenytoïne: lagere serumwaarden bij hoge doses pyridoxine;
- Primidon: verlaagd metabolisme voor fenobarbital en verhoogde primidonwaarden bij hoge doses nicotinamide.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Artsen moeten zorgvuldig de potentiële baten en risico's afwegen voor elke specifieke patiënt alvorens CERNEVIT voor te schrijven.

Hoewel er tot op heden geen schadelijke effecten aangetoond zijn, is het aan te raden CERNEVIT uitsluitend tijdens zwangerschap en borstvoeding te gebruiken in geval van absolute noodzaak (uitsluitend indien de mogelijke voordelen opwegen tegen de foetale risico's).

Dit geneesmiddel kan, indien nodig, worden voorgeschreven tijdens zwangerschap, op voorwaarde dat de indicatie en doseringen geobserveerd worden zodat een overdosering van vitaminen vermeden wordt.

Het gebruik tijdens borstvoeding wordt afgeraden omwille van het risico op een overdosis vitamine A bij het pasgeboren kind.

Er zijn niet voldoende beschikbare gegevens over het gebruik van CERNEVIT met betrekking tot de fertiliteit bij mannen of vrouwen.

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

Er zijn geen gegevens over de invloed van CERNEVIT op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen in tabel 1 hieronder werden geïdentificeerd op basis van verschillende klinische onderzoeken en als onderdeel van de postmarketingervaring, ingedeeld volgens MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC), vervolgens volgens voorkeurstern in volgorde van ernst, indien mogelijk. CERNEVIT is toegediend in 3 klinische onderzoeken bij volwassen patiënten (N = 267) die parenterale vitaminesupplementen nodig hadden.

De frequentie werd bepaald volgens de volgende criteria: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, <1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000, <1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, <1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Tabel 1: Bijwerkingen in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen</b>		
<b>Norm MedDRA Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie van de bijwerkingen</b>
IMMUUNSYSTEEMAANDOENINGEN	Systemische overgevoeligheidsreacties zoals ademnood, borstongemak, keelbeklemming, urticaria, rash, erytheem, epigastrisch ongemak evenals hartstilstand met dodelijke afloop en anafylactische reacties	Frequentie niet bekend
VOEDINGS- EN STOFWISSELINGSSTOORNISSEN	Vitamine A verhoogd <sup>a, b</sup>	Frequentie niet bekend
	Retinolbindend eiwit verhoogd <sup>b</sup>	Frequentie niet bekend
ZENUWSTELSELAANDOENINGEN	Dysgeusie (smaak metaal)	Frequentie niet bekend
HARTAANDOENINGEN	Tachycardie	Frequentie niet bekend
ADEMHALINGSSTELSEL-, BORSTKAS- EN MEDIASTINUMAANDOENINGEN	Tachypneu	Frequentie niet bekend
MAAGDARMSTELSELAANDOENINGEN	Nausea Emesis	Soms Soms
	Diarree	Frequentie niet bekend
LEVER- EN GALAANDOENINGEN	Transaminasen verhoogd	Frequentie niet bekend
	Op zichzelf staande verhogingen van alanine-aminotransferase <sup>d</sup>	Frequentie niet bekend
	Glutamaatdehydrogenase verhoogd	Frequentie niet bekend
	Bloed alkaline fosfatase verhoogd	Frequentie niet bekend
	Galzuren verhoogd <sup>e</sup>	Frequentie niet bekend
HUID- EN ONDERHUIDAANDOENINGEN	Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Frequentie niet bekend
	Pruritus	Frequentie niet bekend
ALGEMENE AANDOENINGEN EN TOEDIENINGSPLAATSSTOORNISSEN	Pijn op de injectieplaats/infusieplaats	Vaak
	Pyrexie	Frequentie niet bekend
	Gegeneraliseerde pijn	Frequentie niet bekend

	Reactie op infusieplaats, bijvoorbeeld: branderig gevoel, rash	Frequentie niet bekend
--	--	------------------------

<sup>a</sup> Er werden geen symptomen van hypervitaminose A gemeld.

<sup>b</sup> Verhoogde vitamine A-spiegels in het plasma werden gemeld bij 8 van de 20 patiënten die CERNEVIT in parenterale voeding kregen op dag 45 van de toediening. Van dag 45 tot en met dag 90 bleven de hoge vitamine A-waarden stabiel (maximale waargenomen waarde van 3,6 µmol/l op dag 90; normale waarden: 1 à 2,6 µmol/l). Daarnaast werd ook een gemiddelde verhoging van retinolbindend eiwit (RBE) vastgesteld. Een maximale waargenomen RBE-waarde van 60 mg/l op dag 90 (normale waarden: 30 tot 50 mg/l) werd gemeld.

<sup>c</sup> De frequentie kan niet worden bepaald of het totale aantal patiënten in de afzonderlijke onderzoeken is te klein voor een geldige schatting van de frequentie.

<sup>d</sup> Op zichzelf staande verhogingen in alanineaminotransferase werden gemeld bij inflammatoire darmziekten. Als er geen sprake was van parenterale voeding, werd CERNEVIT toegediend via een intraveneuze injectie.

<sup>e</sup> Er werd ook een stijging in totale en afzonderlijke galzuren, waaronder glycolzuur, gemeld in een vroeg stadium van de toediening van parenterale voeding bij patiënten die CERNEVIT kregen.

### 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  
Afdeling Vigilantie  
EUROSTATION II  
Victor Hortaplein, 40/ 40  
B-1060 Brussel  
Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9. Overdosering

Een acute of chronische overdosis vitaminen (inclusief vitamine A, B6, D en E) kan symptomatische hypervitaminose veroorzaken.

Het risico op een overdosis is met name hoog als een patiënt vitaminen ontvangt uit meerdere bronnen en het totale vitaminesupplement niet voldoet aan de individuele behoeften van de patiënt, evenals bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor hypervitaminose (zie rubriek 4.4).

De behandeling van een overdosis van vitaminen bestaat meestal uit het weglaten van de vitamine en het nemen van andere maatregelen zoals klinisch geïndiceerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ADDITIEVEN VOOR OPLOSSINGEN VOOR INTRAVENEUZE INFUSIE/VITAMINEN.  
ATC-code: B05XC

CERNEVIT is een evenwichtige samenstelling van water- en vetoplosbare vitaminen die tegemoet komt aan de dagelijkse behoeften tijdens parenterale voeding. CERNEVIT bevat 9 wateroplosbare en 3 vetoplosbare

vitaminen, die noodzakelijk zijn voor het metabolisme bij volwassenen en kinderen ouder dan 11 jaar, met uitzondering van vitamine K. De samenstelling ervan beantwoordt aan de aanbevelingen van de AMA (*American Medical Association*) overgenomen door de FDA.

CERNEVIT mag rechtstreeks worden toegediend via intraveneuze of intramusculaire weg dankzij een fysiologische hulpstof, *mixed micelles* genaamd.

De farmacodynamische eigenschappen van CERNEVIT zijn die van de 12 vitaminen die de samenstelling ervan uitmaken.

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

Geen gegevens bezorgd.

## **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen gegevens bezorgd.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1. Lijst van hulpstoffen**

- glycocholzuur;
- sojalecithine;
- aminoazijnzuur;
- natriumhydroxide;
- zoutzuur 1N per injectieflacon.

## **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

- Additieven kunnen onverenigbaar zijn met parenterale voeding die CERNEVIT bevat.
- Voeg geen andere geneesmiddelen of stoffen toe zonder eerst na te gaan of ze verenigbaar zijn en of het eindresultaat stabiel is.
- Indien gelijktijdige toediening van niet-verenigbare geneesmiddelen op het Y-aansluitpunt noodzakelijk is, dien ze dan toe via afzonderlijke intraveneuze lijnen.
- Vitamine A en thiamine in CERNEVIT kunnen reageren met bisulfieten in oplossingen voor parenterale voeding (bv. als gevolg van mengsels), wat leidt tot afbraak van vitamine A en thiamine.
- Een stijging in de pH van een oplossing kan de afbraak van sommige vitaminen doen toenemen. Hiermee moet rekening worden gehouden als er alkalische oplossingen aan het mengsel met CERNEVIT worden toegevoegd.
- De stabiliteit van foliumzuur kan worden verstoord door verhoogde calciumconcentraties in een mengsel.
- Er zijn talrijke andere onverenigbaarheden beschreven tussen vitaminen en andere geneesmiddelen, met inbegrip van bepaalde antibiotica en spoorelementen.
- Raadpleeg zo nodig de relevante naslagwerken en richtlijnen voor verenigbaarheid.

## **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacon in de oorspronkelijke buitenverpakking bewaren.

Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Na reconstitutie zijn fysieke en chemische stabiliteit aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C. Uit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en –condities vóór gebruik. Beide bedragen doorgaans niet meer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de reconstitutie uitgevoerd is onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Doos van 1, 10 of 20 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

- De voorwaarden voor asepsis moeten worden gevolgd tijdens de reconstitutie en wanneer het product wordt gebruikt als onderdeel van een parenterale voeding.
- Controleer de integriteit van de injectieflacon.
- Meng voorzichtig om het gevriesdroogde poeder op te lossen.
- CERNEVIT moet volledig opgelost zijn vooraleer naar de injectieflacon over te brengen.
- Het product enkel gebruiken indien de oplossing na reconstitutie helder is en de lasnaad onbeschadigd is.
- Na toevoeging van CERNEVIT aan een oplossing van parenterale voeding, controleer op de afwezigheid van een abnormale kleuring en/of neerslag, onoplosbare complexen of kristallen.
- Meng de uiteindelijke oplossing grondig wanneer CERNEVIT wordt gebruikt als toevoeging aan een mengsel van parenterale voeding.
- Alle ongebruikte porties van het product CERNEVIT na reconstitutie moeten worden weggegooid en mogen niet worden bewaard voor een volgend mengsel.
- Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden gecontroleerd om alle abnormale deeltjes of verkleuring op te sporen, als de oplossing en de zak dit toelaten.
- Het is aanbevolen om een finale filter te gebruiken tijdens toediening van alle parenterale voedingsoplossingen.

- Reconstitutie

Met een injectiespuit injecteert u 5 ml water voor injecties, een glucoseoplossing 5 % of een natriumchlorideoplossing 0,9 % in de injectieflacon.

Voorzichtig schudden om het poeder op te lossen.

De eindoplossing heeft een geeloranje kleur.

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

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

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**BE152223**

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/08/1990  
Datum van laatste verlenging: 10/09/2004

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST\_**

05/2019