



CERNEVIT, poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie

Retinolpalmitaat, cholecalciferol, DL α -tocopherol, ascorbinezuur, cocarboxylasetetrahydraat, riboflavinatriumfosfaatdihydricum, pyridoxinehydrochloride, cyanocobalamine, foliumzuur, dextrantheenol, biotine, nicotinamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Cernevit en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS CERNEVIT EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Cernevit is een poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie.

Dit middel bevat 12 vitamines:

Retinolpalmitaat (Vitamine A)	Pyridoxine (Vitamine B6)	Ascorbinezuur (Vitamine C)
Thiamine (Vitamine B1)	Biotine (Vitamine B8)	Cholecalciferol (Vitamine D)
Riboflavine (Vitamine B2)	Foliumzuur (Vitamine B9)	Alpha-tocopherol (Vitamine E)
Pantotheenzuur (Vitamine B5)	Cyanocobalamine (Vitamine B12)	Nicotinamide (Vitamine PP)

Dit middel wordt gebruikt voor de toediening van vitamines in een ader wanneer toediening langs de mond niet kan worden uitgevoerd, onmogelijk of ontoereikend is (ondervoeding, verstoorde opname van voeding in het spijsverteringsstelsel of voeding via de bloedvaten) bij patiënten ouder dan 11 jaar.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor pinda's, voor soja of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Bij kinderen jonger dan 11 jaar.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u een leveraandoening heeft (ondermeer geelzucht en galstuwung in de lever),
- als u een nieraandoening heeft,
- bij patiënten die lijden aan primair hyperparathyroidisme of met een maligne aandoening gepaard met secundaire hypercalciëmie

Waarschuwingen:

- Aangezien het product geen vitamine K bevat, als het nodig is, moet dit afzonderlijk worden toegediend.
- Op basis van de behoefte van de patiënt kan het noodzakelijk zijn vitamines als aanvulling toe te dienen.
- Er werden kruis-allergische reacties waargenomen tussen soja-eiwitten en pinda-eiwitten.

Interferentie met laboratoriumtests

CERNEVIT bevat 69 microgram biotine per 5 ml. Als er een laboratoriumtest wordt gedaan, dan dient u aan uw arts of het laboratoriumpersoneel te melden dat u CERNEVIT gebruikt of onlangs heeft gebruikt, aangezien biotine van invloed kan zijn op de resultaten van de test. Afhankelijk van de test kunnen door biotine de resultaten te hoog of te laag zijn. Uw arts kan u vragen om met CERNEVIT te stoppen voordat de laboratoriumtests worden verricht. U dient zich er ook van bewust te zijn dat andere producten die u gebruikt, zoals multivitaminen of supplementen voor haar, huid en nagels, ook biotine kunnen bevatten en de resultaten van laboratoriumtests kunnen beïnvloeden. Als u deze producten gebruikt, dan wordt u verzocht dit aan uw arts of het laboratoriumpersoneel te melden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cernevit nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Uw arts moet bijzonder voorzichtig zijn als u ook een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Levodopa: vitamine B6 in dit middel kan het effect van levodopa (middel tegen ziekte van Parkinson) verminderen,
- Foliumzuur in dit middel reduceert de hoeveelheid van sommige middelen gebruikt bij epilepsie zoals fenobarbital, fenytoïne en primidone.
- Indien u het product toedient in combinatie met andere geneesmiddelen die vitamine A (retinol) en/of D bevatten, moet uw arts rekening houden met de toegediende dosis.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap kunt u dit middel zo nodig toegediend krijgen, waarbij de aanbevolen dosering niet mag worden overschreden, omdat hoge doseringen vitamine A afwijkingen van de vrucht kunnen veroorzaken.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de effecten van Cernevit bij pasgeborenen/zuigelingen.

Echter, bij gebruik volgens voorschriften zijn geen negatieve effecten voor de zuigeling te verwachten.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Cernevit op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Indien het product wordt toegediend volgens de voorgeschreven doses voor de behandeling, zijn geen bijwerkingen te verwachten die invloed hebben op de rijvaardigheid en de bediening van machines.

Cernevit bevat sojaolie

Dit geneesmiddel niet gebruiken indien u allergisch bent voor pinda's of soja.

Cernevit bevat 24 mg natrium (1 mmol) per flacon. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

U krijgt dit middel door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg toegediend. Gewoonlijk krijgt u dit middel toegediend met een infuus in een ader.

De aanbevolen dosering is 1 injectieflacon per dag.

Bijzondere dosering

In het geval van een verhoogde behoefte aan voedingsstoffen (bijvoorbeeld bij ernstige brandwonden), moet de dagelijkse dosis tweemaal tot driemaal worden toegediend.

Het product wordt toegediend tot het gewenste effect wordt verkregen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Bij een overdosering kunnen verschijnselen van een vergiftiging optreden als gevolg van een te hoge dosis vitamine A en D.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerking komt vaak voor (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Pijn op de injectieplaats.

De volgende bijwerkingen komen soms voor (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Een ziek gevoel (misselijkheid), ziek zijn (braken).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij een onbekende frequentie (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld):

- Allergische reacties, met ademhalingsproblemen, pijn op de borstkas, beklemmend gevoel van de keel, urticaria, uitslag, roodheid van de huid, ongemakkelijk gevoel ter hoogte van de buik, alsook hartstilstand;
- Verhoogde gehalten van vitamine A en van het dragereiwit van vitamine A in het bloed;
- Veranderde smaak (metaalsmaak);
- Versnelde hartslag;
- Versneld ademhalingsritme;
- Diarree;
- Verhoogd gehalte van leverenzymen en galzuur;
- Pruritus (jeuk);
- Koorts, algemeen pijnlijk gevoel, reacties op de plaats van infusie, zoals branderig gevoel, uitslag.

Als u een symptoom vertoont van een allergische reactie, zoals ademhalingsproblemen, pijn op de borstkas, beklemmend gevoel van de keel, urticaria, uitslag, roodheid van de huid, ongemakkelijk gevoel ter hoogte van de buik, neem dan onmiddellijk contact op met een arts. Hij/zij zal het infuus stopzetten en de nodige spoedeisende maatregelen nemen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- De flacon in de buitenverpakking bewaren.
- Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.
- Bewaren beneden 25°C.
- Na de bereiding is het product beperkt houdbaar.

De opslagtijden en omstandigheden voor de in gebruik genomen oplossing vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2° - 8°C, tenzij de bereiding onder aseptische omstandigheden is uitgevoerd.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na "Exp". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn:

<u>Gevriesdroogd poeder (per flacon)</u>			<u>overeenkomend met</u>		
Retinolpalmitaat	3500	IE	Vitamine A	3500	IE
Cholecalciferol	220	IE	Vitamine D3	220	IE
DL α -tocopherol	10,20	mg	Vitamine E	11,20	IE
Ascorbinezuur	125	mg	Vitamine C	125	mg
Coccarboxylase-tetrahydraat	5,80	mg	Vitamine B1 (thiamine)	3,51	mg
Riboflavinenaatrium-fosfaatdihydricum	5,67	mg	Vitamine B2 (riboflavine)	4,14	mg
Pyridoxinehydrochloride	5,50	mg	Vitamine B6 (pyridoxine)	4,53	mg
Cyanocobalamine	0,006	mg	Vitamine B12	0,006	mg
Foliumzuur	0,414	mg	Foliumzuur	0,414	mg
Dexpanthenol	16,15	mg	Pantotheenzuur	17,25	mg
Biotine	0,069	mg	Biotine	0,069	mg
Nicotinamide	46	mg	Nicotinamide	46	mg

De andere stoffen in dit middel zijn: glycine, glycocholzuur, sojalecithine, natriumhydroxide, zoutzuur.

Hoe ziet Cernevit eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cernevit is een geeloranje gevriesdroogde cake (gelyofyseerd poeder).

Dit middel wordt geleverd in bruine glazen injectieflacons.

Verpakking bevat 10 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Vergunninghouder/ompakker:
Medcor Pharmaceuticals B.V.
Artemisweg 232
8239 DE Lelystad

Fabrikant:
Baxter S.A.
Bd René Branquart 80
B-7860 Lessines
België

In het register ingeschreven onder:

CERNEVIT, poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie
RVG 131594//15333 L.v.h.: Noorwegen

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in november 2023

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cernevit, poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

<u>Lyofilisaat (per flacon)</u>			<u>overeenkomend met</u>		
Retinolpalmitaat	3500	IE	Vitamine A	3500	IE
Cholecalciferol	220	IE	Vitamine D3	220	IE
DL α -tocopherol	10,20	mg	Vitamine E	11,20	IE
Ascorbinezuur	125	mg	Vitamine C	125	mg
Coccarboxylase-tetrahydraat	5,80	mg	Vitamine B1 (thiamine)	3,51	mg
Riboflavinenaatrium-fosfaatdihydricum	5,67	mg	Vitamine B2 (riboflavine)	4,14	mg
Pyridoxinehydrochloride	5,50	mg	Vitamine B6 (pyridoxine)	4,53	mg
Cyanocobalamine	0,006	mg	Vitamine B12	0,006	mg
Foliumzuur	0,414	mg	Foliumzuur	0,414	mg
Dexpanthenol	16,15	mg	Pantotheenzuur	17,25	mg
Biotine	0,069	mg	Biotine	0,069	mg
Nicotinamide	46	mg	Nicotinamide	46	mg

Hulpstof met bekend effect: sojalecithine Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of voor intraveneuze infusie.

Geel-oranje gevriesdroogde cake.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Intraveneuze toediening van water- en vetoplosbare vitamines wanneer orale toediening gecontra-indiceerd, onmogelijk of ontoereikend is (ondervoeding, malabsorptie in de tractus digestivus, parenterale voeding), bij patiënten ouder dan 11 jaar.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 11 jaar

1 flacon per dag

Er moet rekening gehouden worden met de totale hoeveelheden vitamines uit alle bronnen zoals voeding, andere vitaminsupplementen of geneesmiddelen die vitamines als werkzame bestanddelen bevatten (bijv. tipranavir orale oplossing (zie rubriek 4.5)).

Bijzondere dosering

Als een verhoogde behoefte aan voedingsstoffen bestaat (bijvoorbeeld ernstige brandwonden), kan 2 tot 3 maal de dagdosis Cernevit worden toegediend.

Gebruik bij ouderen

Bij ouderen moet dosisaanpassing overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

INTRAVENEUS

- Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6. De eindoplossing heeft na reconstitutie een geel-oranje kleur.
- Langzaam intraveneus inspuiten (ten minste 10 minuten) of een infuus geven, bv. zout- (0,9 %) of glucoseoplossing (van 5 % tot 50 %).
- De klinische toestand van de patiënt en vitamineconcentraties moeten regelmatig gecontroleerd worden om het behoud van een adequate concentratie aan vitamines te verzekeren. Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).
- Na oplossen in voedingsmengsels, blijven de vitamineconcentraties in de bereidingen binnen aanvaardbare grenzen gedurende 8 dagen, indien bewaard bij 2-8°C en beschermd tegen licht (zie rubriek 6.4). Doorgaans wordt 1 flacon Cernevit toegevoegd aan het samengestelde voedingsmengsel.
- De volgende tabel toont een matrix voor stabiele binaire mengsels:

	Ondergrens	Bovengrens
Aminozuren (Travasol)	1,4 %	5,2 %
Glucose	1,3 %	25,6 %
Na (mmol/l)	-	150
K (mmol/l)	-	150
Ca (mmol/l)	-	7,5
Mg (mmol/l)	-	15
PO ₄ (mmol/l)	-	15
Zn (µmol/l)	-	100
Cu (µmol/l)	-	13
Mn (µmol/l)	-	4,2
Cr (µmol/l)	-	0,2
Se (µmol/l)	-	0,5
Fe (µmol/l)	-	20 (niet onder vorm van chloride)
Mo (µmol/l)	-	0,2
I (µmol/l)	-	0,15
F (µmol/l)	-	25

Op voorwaarde dat de bereiding secundum artem en onder aseptische voorwaarden gebeurde, hebben deze mengsels, gemengd met Cernevit, een houdbaarheidstermijn van 8 dagen, indien bewaard bij 2- 8°C. Deze matrix geeft een overzicht van de chemische stabiliteit en compatibiliteit, maar claimt geenszins enige klinische relevantie.

- Voor andere binaire en voor ternaire mengsels dienen de compatibiliteit en de stabiliteit bij voorbaat onderzocht en bevestigd te worden.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor pinda-eiwitten/pinda-producten.
- Kinderen jonger dan 11 jaar.

4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik WAARSCHUWINGEN

Overgevoelighedsreacties

- Ernstige systemische overgevoelighedsreacties zijn gemeld met Cernevit, andere multivitaminenpreparaten en afzonderlijke vitaminen (inclusief B1, B2, B12 en foliumzuur). Reacties met een dodelijke afloop zijn gemeld met Cernevit en andere parenterale vitamineproducten (zie rubriek 4.8).
- Er werden kruis-allergische reacties tussen soja-eiwitten en pinda-eiwitten waargenomen.
- In sommige gevallen kunnen de verschijnselen van een overgevoelighedsreactie tijdens de intraveneuze toediening van multivitaminen met de toedieningssnelheid te maken hebben. Bij intraveneuze infusie moet Cernevit langzaam worden toegediend. Bij intraveneuze injectie moet de injectie langzaam worden toegediend (gedurende ten minste 10 minuten).
- De infusie of de injectie moet onmiddellijk worden stopgezet als er tekenen of symptomen van een overgevoelighedsreactie ontstaan.

Vitaminetoxiciteit (zie rubriek 4.9)

- 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 langdurig extra vitaminen via andere bronnen krijgen of die andere middelen gebruiken die het risico op vitaminetoxiciteit vergroten.
- Men dient voorzichtig te zijn bij de toediening van Cernevit aan patiënten die lijden aan symptomatische hypercalciëmie (bv. kalkstenen, encefalopathie) veroorzaakt door een teveel aan vitamine D. Gezien het risico op verwikkelingen van hypercalciëmie, dient Cernevit voorzichtig te worden toegediend aan patiënten die lijden aan primair hyperparathyroidisme of met een maligne aandoening gepaard met secundaire hypercalciëmie. De toediening van calcium en vitamine D dient zorgvuldig gevolgd te worden bij deze patiënten.

Hypervitaminose A

- Het risico op hypervitaminose A en vitamine A-toxiciteit (bijv. huid- en botafwijkingen, diplopie, cirrose) is bijvoorbeeld verhoogd bij:
 - patiënten met eiwitondervoeding,
 - patiënten met een nierfunctiestoornis (zelfs zonder vitamine A-suppletie),
 - patiënten met een leverfunctiestoornis,
 - patiënten met een kleine lichaamslengte (bijv. pediatrische patiënten), en
 - patiënten op chronische behandeling.

Refeeding-syndroom bij patiënten die parenterale voeding krijgen

Te snelle opbouw van parenterale voeding bij sterk ondervoede patiënten, kan leiden tot het refeeding-syndroom dat wordt gekenmerkt door de intracellulaire verschuiving van kalium, fosfor en magnesium naarmate de patiënt anabool wordt. Er kan ook een tekort aan thiamine (vitamine B1) en vochtretentie ontstaan. Door parenterale voeding geleidelijk op te bouwen en adequaat in te grijpen op afwijkende controles, kunnen deze complicaties voorkomen worden.

Precipitaten bij patiënten die parenterale voeding krijgen

- Bij patiënten die parenterale voeding krijgen, zijn precipitaten in de longvaten gemeld die pulmonale vasculaire embolie en ademnood veroorzaken. Sommige gevallen hadden een dodelijke afloop. Overmatige toevoeging van calcium en fosfaat verhoogt het risico op vorming van calciumfosfaatprecipitaten maar precipitaten zijn ook gemeld zonder fosfaat in de oplossing. Distale precipitatie van de in-line filter en vermoede vorming van precipitaten in de bloedbaan zijn ook gemeld.

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

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

VOORZORGEN

Effecten op de lever

- Bij patiënten die Cernevit toegediend krijgen, wordt regelmatige controle van de leverfunctieparameters aanbevolen. Nauwlettende controle wordt in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met geelzucht als gevolg van leverproblemen of andere aanwijzingen voor cholestase.

Bij patiënten die Cernevit kregen zijn gevallen van verhoogde leverenzymwaarden gemeld, waaronder op zichzelf staande verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) bij patiënten met inflammatoire darmziekten (zie rubriek 4.8). Na intraveneuze bolusinjectie is bij enkele patiënten met een progressieve inflammatoire enterocolitis een matige stijging van ALAT waargenomen.

Deze stijging is snel reversibel na het staken van de toediening. Aanbevolen wordt bij deze patiënten de transaminasespiegels te controleren.

Daarnaast is er een verhoging in de galzuurwaarden (totale en afzonderlijke galzuren, waaronder glycocholzuur) gemeld bij patiënten die Cernevit kregen.

In verband met glycocholzuur is bij herhaalde en langdurige toediening bij patiënten met hepatische icterus of intrahepatische galstuwung, zorgvuldige controle van de leverfunctie noodzakelijk.

- Het is bekend dat bij sommige patiënten op parenterale voeding (waaronder parenterale voeding met vitaminesupplementen) lever/galaandoeningen ontstaan zoals cholestase, leversteatose, -fibrose en -cirrose, die tot leverfalen kunnen leiden, evenals cholecystitis en cholelithiasis. 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/galaandoeningen ontstaan, moeten in een vroeg stadium worden beoordeeld door een arts met kennis van leveraandoeningen, om mogelijke veroorzakende en bijdragende factoren vast te stellen, en voor mogelijke therapeutische en profylactische interventies.

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis kan individueel afgestemde vitaminesuppletie 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 nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis kan individueel afgestemde vitaminesuppletie nodig zijn, afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis en andere aanwezige medische aandoeningen. 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-suppletie of zelfs zonder suppletie.

Pyridoxine (vitamine B6) hypervitaminose en -toxiciteit (perifere neuropathie, onwillekeurige bewegingen) zijn gemeld bij patiënten op chronische hemodialyse die drie keer per week intraveneus multivitaminen met 4 mg pyridoxine krijgen toegediend.

Algemene controles



- Een acute leveraandoening bij patiënten met een verzadigde voorraad vitamine A in de lever kan leiden tot verschijnselen van vitamine A-toxiciteit.

De klinische toestand, nier- en leverfuncties, en de vitamineconcentraties moeten regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten die lange perioden parenteraal multivitaminen als enige bron van vitaminen krijgen. Het is bijzonder belangrijk om regelmatig te controleren op adequate suppletie van bijvoorbeeld:

- Vitamine A bij patiënten met decubitus, wonden, brandwonden, kortedarmsyndroom of cystic fibrosis;
- Vitamine B1 bij dialysepatiënten;
- Vitamine B2 bij kankerpatiënten;
- Vitamine B6 bij patiënten met een nierfunctiestoornis;
- Afzonderlijke vitaminen waaraan een hogere behoefte bestaat vanwege interacties met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Een tekort aan een of meer vitaminen moet worden gecorrigeerd door specifieke suppletie.

Cernevit bevat geen vitamine K. Zo nodig dient dit afzonderlijk te worden toegediend.

Gebruik bij patiënten met een vitamine B12-tekort

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

Na enkele dagen van toediening kunnen de afzonderlijke gehalten cyanocobalamine (vitamine B12) en foliumzuur in Cernevit voldoende zijn voor een stijging van het aantal rode bloedcellen, het aantal reticulocyten en de hemoglobinewaarden bij een aantal patiënten met megaloblastenanemie 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.

Suppletie van foliumzuur bij patiënten met een vitamine B12-tekort die niet ook 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 traponinetestresultaten 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 biotinerinterferentie. 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 foutieve hoge of lage glucosewaarden veroorzaken bij sommige urine- en bloedglucosetestsystemen, zoals teststrips en zakglucosemeters. Voor alle laboratoriumtests moet de technische informatie worden geraadpleegd om de potentiële interferentie van vitaminen vast te stellen.

Natriuminhoud

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

Gebruik bij geriatrische patiënten

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met interacties tussen bepaalde vitaminen in Cernevit en andere middelen dient op de juiste wijze omgegaan te worden.

Dergelijke interacties zijn onder andere:

- Middelen die pseudotumor cerebri kunnen veroorzaken (waaronder bepaalde tetracyclines): verhoogd risico op pseudotumor cerebri door gelijktijdige toediening van vitamine A;
- Alcohol (chronisch overmatig gebruik): verhoogt het risico op vitamine A-leverintoxiciteit;

- Anticonvulsiva (fenytoïne, fosfenytoïne, fenobarbital, primidon): suppletie van foliumzuur kan de concentratie anticonvulsiva in het serum verlagen en het risico op aanvallen verhogen;
- Trombocytenaggregatieremmers (bv. aspirine): vitamine E kan bijdragen tot de remming van de trombocytenfunctie;
- Vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine): versterkt anticoagulerend effect door vitamine E; de mogelijkheid voor deze interactie moet in acht genomen worden en patiënten moeten overeenkomstig worden behandeld.
- Aspirine (behandeling met hoge doses): kan de foliumzuurconcentratie verminderen door de uitscheiding via de urine te verhogen;
- Bepaalde anticonvulsiva (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, valproaat): kunnen een tekort aan folaat, pyridoxine en vitamine D veroorzaken. Hoge pyridoxine doses gaan daarentegen gepaard met lage concentraties van andere andere fenytoïne en fosfenytoïne (zie interacties met aanvullende vitaminen suppletie).
- Bepaalde antiretrovirale middelen: een verminderde vorming van de actieve vitamine D-metabooliet is voorgekomen in combinatie met proteaseremmers, zoals efavirenz en zidovudine;
- 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-suppletie. 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;
- Folaatantagonisten, (methotrexaat, sulfasalazine, pyrimethamine, triamteren, trimetoprim) folaatantimetabolieten (raltitrexed) en hoge doses theecatechinen: blokkeren de omzetting van folaat in zijn actieve metabolieten en verminderen de doeltreffendheid van de suppletie;
- Pyridoxineantagonisten, zoals cycloserine, hydralazine, isoniazide, penicillamine, fenelzine: kunnen een tekort aan pyridoxine veroorzaken;
- Levodopa: pyridoxine versnelt de omzetting van levodopa, waardoor de dopaminerge werking van levodopa wordt geantagoniseerd; het antagonisme wordt opgeheven door combinatie met een decarboxylaseremmer (carbidopa of benserazide);
- Retinoiden, 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.

Geneesmiddelen die binden aan alfa1-zuur glycoproteïne (AZG)

In een *in vitro* onderzoek met humaan serum verhoogden concentraties glycocholzuur die ongeveer 4 keer hoger waren dan de serumconcentratie glycocholzuur als gevolg van een bolusinjectie met Cernevit bij volwassenen, de ongebonden fractie van geselecteerde geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze binden aan alfa1-zuur glycoproteïne (AZG) met 50-80%.

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

Patiënten die zowel Cernevit als geneesmiddelen die aan AZG binden krijgen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op een toename in de respons op deze geneesmiddelen. Dit zijn onder andere propranolol en prazosine.

Interacties met aanvullende vitaminen suppletie

Sommige geneesmiddelen kunnen een interactie aangaan met bepaalde vitaminen in doses die veel 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 lichtgevoeligheid versterken;
- 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: hooggedoseerde suppletie 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 doorbraakbloedingen 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 Zwangerschap

Zwangere vrouwen dienen de aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voor hun situatie te volgen, waarbij de aanbevolen dosering Cernevit niet mag worden overschreden, omdat hoge doseringen vitamine A afwijkingen van de vrucht kunnen veroorzaken.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de effecten van Cernevit bij pasgeborenen/zuigelingen. Echter, bij gebruik volgens voorschriften zijn geen negatieve effecten voor de zuigeling te verwachten.

Vruchtbaarheid

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

Alvorens Cernevit voor te schrijven, moet de arts de mogelijke risico's en voordelen per patiënt zorgvuldig afwegen.

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

Er is geen informatie over de effecten van Cernevit op de rijvaardigheid of het vermogen om andere zware machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen uit onderstaande tabel 1 zijn vastgesteld in meerdere klinische onderzoeken en gemeld in postmarketingervaring, vermeld volgens systeem/orgaanclassen volgens MedDRA en vervolgens, indien mogelijk, gerangschikt volgens voorkeursterm en volgens ernst. Cernevit werd toegediend in 3 klinische onderzoeken bij volwassen patiënten (n=267) die een parenteraal vitaminesupplement nodig hadden.

De frequentie van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende schaal: 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 ($< 1/10.000$), niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken en in postmarketingervaring		
Standaard MedDRA-systeemorgaanklasse	MedDRA-voorkeursterm	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische overgevoeligheidsreacties met verschijnselen zoals ademhalingsproblemen, borstongemak, keelbeklemming, urticaria, uitslag, erytheem, epigastrisch ongemak, hartstilstand met dodelijke afloop en anafylactische shock	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vitamine A verhoogd ^{a,b} Retinolbindend eiwit verhoogd ^b	Niet bekend ^c Niet bekend ^c
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (metaalsmaak)	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Tachypneu	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Braken	Soms Soms
	Diarree	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd Op zichzelf staande verhoging van alanineaminotransferase (ALT) ^d	Niet bekend ^c Niet bekend ^c

	Glutamaatdehydrogenase verhoogd Alkalisch fosfatase in het bloed verhoogd Galzuren verhoogd ^e Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend ^c Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectie/infusieplaats	Vaak
	Pyrexia Gegeneraliseerde pijn Reacties op de infusieplaats, d.w.z. brandend gevoel van de huid, uitslag op venapunctieplaats	Niet bekend Niet bekend Niet bekend

^a Er werden geen symptomen van hypervitaminose A gemeld.

^b 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 van de toediening van het product bleven de hoge vitamine A-waarden stabiel (maximale waargenomen waarde van 3,6 $\mu\text{mol/l}$ op dag 90; normale waarden: 1 tot 2,6 $\mu\text{mol/l}$). Daarnaast werd ook een gemiddelde stijging in 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.

^c 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.

^d Op zichzelf staande stijgingen in alanineaminotransferase werden gemeld bij inflammatoire darmziekten. Als er geen sprake was van parenterale voeding, werd Cernevit toegediend via een intraveneuze injectie.

^e Een stijging in totale en afzonderlijke galzuren, waaronder glycocholzuur, is 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:

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Een acute of chronische overdosis vitaminen (in het bijzonder van A, B6, D en E) kan symptomatische hypervitaminose veroorzaken.

De behandeling van een overdosis vitaminen bestaat gewoonlijk uit stopzetten van de vitamine en andere klinisch aangewezen maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: Vitaminene, ATC-code: B05XC
Uitgebalanceerde combinatie van alle water- en vetoplosbare vitaminen, die noodzakelijk zijn voor de stofwisseling van volwassenen en kinderen ouder dan 11 jaar, met uitzondering van vitamine K.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

- sojalecithine E322;
- glycine E640;
- natriumhydroxide E524;
- zoutzuur E507;
- glycocholzuur.

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 (bijv. 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 met verhoogde calciumconcentraties in een mengsel.
- Er zijn talrijke andere onverenigbaarheden beschreven tussen vitaminen en andere geneesmiddelen, met inbegrip van bepaalde antibiotica (o.a. tetracycline HCl, doxycycline HCl, bleomycine...) en spoorelementen. De activiteit van de antibiotica kan negatief beïnvloed worden door multivitaminereparaten.

- Raadpleeg zo nodig de relevante naslagwerken en richtlijnen voor verenigbaarheid.

6.3. Houdbaarheid

'Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na "Exp". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De flacon in de buitenverpakking bewaren.

Buiten het bereik van kinderen bewaren.

Er moet rekening worden gehouden met het feit dat sommige vitamines, vooral A, B2 en B6 gevoelig zijn voor ultraviolet licht (bijv. 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.

Na de reconstitutie zijn fysieke en chemische stabiliteit aangetoond gedurende 24 uur bij +25°C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk na de reconstitutie worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -voorwaarden na opening van de beschermverpakking en vóór gebruik. Beide bedragen normaal 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

Poeder in een injectieflacon (bruin glas, type I) met rubber stop.

Doos van 10 injectieflacons.

6.6. Speciale instructies voor het verwijderen en andere instructies

- Gebruik het geneesmiddel enkel als de originele lasnaad intact is en de flacon onbeschadigd is.
- Tijdens de reconstitutie en bij gebruik als onderdeel van een mengsel in parenterale voeding moet onder aseptische omstandigheden worden gewerkt.
- Voorzichtig mengen met 5 ml van een gepaste oplossing (zie hieronder) om het gevriesdroogde poeder op te lossen.
- Alvorens Cernevit vanuit de flacon over te brengen, moet het poeder volledig opgelost zijn; gebruik het product alleen als de gereconstitueerde oplossing helder is.
- Na toevoeging van Cernevit aan een parenterale voedingsoplossing, moet u controleren op abnormale verkleuring en/of het verschijnen van neerslag, onoplosbare complexen of kristallen als dat bij de oplossing en de container mogelijk is.
- Meng de eindoplossing grondig wanneer Cernevit wordt gebruikt als toevoeging aan parenterale voeding.
- Gedeeltelijk ongebruikt gereconstitueerd Cernevit moet worden weggegooid en mag niet worden bewaard om later toe te voegen.

Reconstitutie

Met een injectiespuit injecteert u 5 ml water voor injectie, 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.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. VERGUNNINGHOUDER/OMPAKKER

Medcor Pharmaceuticals B.V., Artemisweg 232, 8239 DE Lelystad

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

RVG 131594//15333

Deze informatie voor de beroepsgroepen is voor het laatst goedgekeurd in november 2023