

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NUMETA G13%E, emulsie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Verpakkingsgrootte	50% glucoseoplossing	5,9% aminozuurenoplossing met elektrolyten	12,5% lipidenemulsie
300 ml	80 ml	160 ml	60 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 aminozuuroplossing met elektrolyten en het compartiment met de glucoseoplossing te openen en de lasnaad tussen de aminozuurenoplossing 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, tweecompartimentenzak, 240 ml oplossing) of drie compartimenten (aminozuren, glucose en lipiden, driecompartimentenzak, 300 ml emulsie) is de samenstelling van het geneesmiddelenproduct zoals weergegeven in onderstaande tabel.

Samenstelling		
Werkzaam bestanddeel	Geactiveerde 2CZ (240 ml)	Geactiveerde 3CZ (300 ml)
Compartiment met aminozuren		
Alanine	0,75 g	0,75 g
Arginine	0,78 g	0,78 g
Asparaginezuur	0,56 g	0,56 g
Cysteïne	0,18 g	0,18 g
Glutaminezuur	0,93 g	0,93 g
Glycine	0,37 g	0,37 g
Histidine	0,35 g	0,35 g
Isoleucine	0,62 g	0,62 g
Leucine	0,93 g	0,93 g
Lysinemonohydraat (equivalent aan lysine)	1,15 g (1,03 g)	1,15 g (1,03 g)
Methionine	0,22 g	0,22 g
Ornithine HCl (equivalent aan ornithine)	0,30 g (0,23 g)	0,30 g (0,23 g)
Fenylalanine	0,39 g	0,39 g
Proline	0,28 g	0,28 g
Serine	0,37 g	0,37 g
Taurine	0,06 g	0,06 g
Treonine	0,35 g	0,35 g
Tryptofaan	0,19 g	0,19 g
Tyrosine	0,07 g	0,07 g
Valine	0,71 g	0,71 g
Kaliumacetaat	0,61 g	0,61 g

Calciumchloridedihydraat	0,55 g	0,55 g
Magnesiumacetaattetrahydraat	0,10 g	0,10 g
Natriumglycerofosfaat, gehydrateerd	0,98 g	0,98 g
Compartiment met glucose		
Glucosemonohydraat (equivalent aan watervrije glucose)	44,00 g (40,00 g)	44,00 g (40,00 g)
Compartiment met lipiden		
Geraffineerde olijfolie (ongeveer 80%) + geraffineerde sojaolie (ongeveer 20%)	-	7,5 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)	240	100	300	100
Stikstof (g)	1,4	0,59	1,4	0,47
Aminozuren (g)	9,4	3,9	9,4	3,1
Glucose (g)	40,0	16,7	40,0	13,3
Lipiden (g)	0	0	7,5	2,5
<u>Energie</u>				
Totaal aantal calorieën (kcal)	198	82	273	91
Niet-proteïne-calorieën (kcal)	160	67	235	78
Glucose-calorieën (kcal)	160	67	160	53
Lipidencalorieën ^a (kcal)	0	0	75	25
Verhouding niet-proteïne-calorieën/stikstof (kcal/g N)	113	113	165	165
Verhouding lipidencalorieën/niet-proteïne-calorieën (%)	n.v.t.	n.v.t.	32	32
Verhouding lipidencalorieën/totaal aantal calorieën (%)	n.v.t.	n.v.t.	28	28
<u>Elektrolyten</u>				
Natrium (mmol)	6,4	2,7	6,6	2,2
Kalium (mmol)	6,2	2,6	6,2	2,1
Magnesium (mmol)	0,47	0,20	0,47	0,16
Calcium (mmol)	3,8	1,6	3,8	1,3
Fosfaat ^b (mmol)	3,2	1,3	3,8	1,3
Acetaat (mmol)	7,2	3,0	7,2	2,4
Malaat (mmol)	3,2	1,3	3,2	1,1
Chloride (mmol)	9,3	3,9	9,3	3,1
pH (bij benadering)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolariteit (mosmol/l) (bij benadering)	1400	1400	1150	1150

^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

NUMETA G13%E is geïndiceerd voor parenterale voeding van premature pasgeborenen wanneer orale of enterale voeding niet mogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 NUMETA 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. Door de statische samenstelling van de meercompartimentenzak, is het niet altijd mogelijk om de patiënt alle benodigde voedingsstoffen gelijktijdig toe te dienen. In bepaalde klinische situaties kunnen patiënten een bepaalde hoeveelheid voedingsstoffen nodig hebben die afwijkt van de statische samenstelling.

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 (240 ml)	Geactiveerde 3CZ (300 ml)
Maximale infusiesnelheid in ml/kg/u	5,1	6,4
Komt overeen met:		
Aminozuren in g/kg/u	0,20 ^a	0,20 ^a
Glucose in g/kg/u	0,85	0,85
Lipiden in g/kg/u	0	0,16
Maximale hoeveelheid in ml/kg/dag	102,3	127,9
Komt overeen met:		
Aminozuren in g/kg/dag	4,0 ^a	4,0 ^a
Glucose in g/kg/dag	17,1	17,1

Lipiden in g/kg/dag	0	3,2
---------------------	---	-----

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

Aangezien de klinische toestand van de patiënt toediening van individuele samenstellingen kan vereisen om te voldoen aan de specifieke behoeften van de patiënt zoals vastgesteld door de behandelaar, is NUMETA G13%E mogelijk niet geschikt voor bepaalde premature kinderen.

Wijze van toediening

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

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

Onverdunde NUMETA G13%E heeft een hoge osmolariteit en mag daarom alleen via een centrale ader worden toegediend. Door NUMETA G13%E voldoende te verdunnen met water voor injecties daalt echter de osmolariteit en mag het product via een perifere ader worden toegediend.

In de onderstaande formule staat vermeld hoe de verdunning de osmolariteit van de zakken beïnvloedt:

$$\text{uiteindelijke osmolariteit} = \frac{\text{volume van de zak} \times \text{oorspronkelijke osmolariteit}}{\text{toegevoegd water} + \text{volume van de zak}}$$

In de onderstaande tabel staan voorbeelden van osmolariteit voor geactiveerde 2CZ- en 3CZ-mengsels na toevoeging van water voor injecties:

	Amino-zuren en glucose (geactiveerde 2CZ)	Amino-zuren, glucose en lipiden (geactiveerde 3CZ)
Oorspronkelijk volume in de zak (ml)	240	300
Oorspronkelijke osmolariteit (mosmol/l) (bij benadering)	1400	1150
Volume toegevoegd water (ml)	240	300
Eindvolume na suppletie (ml)	480	600
Osmolariteit na suppletie (mosmol/l) (bij benadering)	700	575

De toedieningssnelheid moet in het eerste uur geleidelijk worden opgevoerd. Na het staken van behandeling met NUMETA G13%E, moet de toedieningssnelheid in het laatste uur geleidelijk worden verlaagd. 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).

Bij premature pasgeborenen wordt gewoonlijk continue parenterale toediening gedurende 24 uur aanbevolen. Dezelfde zak mag echter 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 NUMETA in een geactiveerde tweecompartimentenzak voor intraveneuze infusie zijn:

- overgevoeligheid voor ei-, soja- of pinda-eiwitten, of voor een van de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor onderdelen van de verpakking;
- congenitale afwijkingen van de aminozurenstofwisseling;
- pathologisch verhoogde plasmaconcentraties van natrium, kalium, magnesium, calcium en/of fosfor;
- gelijktijdige behandeling met ceftriaxon, ook als aparte infusielijnen worden gebruikt. Zie rubrieken 4.4, 4.5 en 6.2.
- ernstige hyperglykemie.

Bij de volgende andere klinische situaties is de toevoeging van lipiden (toediening van NUMETA G13%E in een geactiveerde driecompartimentenzak voor intraveneuze emulsie) 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.

NUMETA G13%E bevat glucose die uit maiszetmeel wordt geproduceerd. Daarom dient NUMETA G13%E voorzichtig worden toegediend aan patiënten met een bekende allergie voor mais of maisproducten.

Er zijn gevallen van fatale reacties beschreven met neerslag van calcium-ceftriaxon in de longen en nieren bij premature pasgeborenen.

Bij premature pasgeborenen is gelijktijdige behandeling met ceftriaxon gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten die parenterale voeding kregen, is neerslag in de bloedvaten van de longen gemeld die longvatembolie en ademnood veroorzaakt. In sommige gevallen is een fatale afloop gemeld. Toevoeging van te veel calcium en fosfaat, verhoogt het risico op de vorming van calcium-fosfaatneerslag (zie rubriek 6.2). Er zijn ook gevallen gemeld van een verdenking op de vorming van neerslag in de bloedbaan.

Naast de controle van de oplossing, moeten ook de infusieset en katheter periodiek worden gecontroleerd op neerslag.

Wanneer zich tekenen van ademnood voordoen, moet de infusie worden gestaakt en moet een medische beoordeling worden ingesteld.

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.

Bij gebruik van andere parenterale voedingsproducten is het vetoverbelastingssyndroom gemeld. Een beperkt of verminderd vermogen om de lipiden in NUMETA te metaboliseren, kan leiden tot een 'vetoverbelastingssyndroom'.

Hervoeden van ernstig ondervoede patiënten kan leiden tot het 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 vitamines.

NUMETA G13%E 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 NUMETA via een perifere ader heeft geleid tot extravasatie met wekedelenletsel en huidnecrose als gevolg.

Niet in serie aansluiten om luchtembolie als gevolg van mogelijk achtergebleven lucht in de eerste zak te voorkomen.

Zo nodig moeten lipiden, vitamines, extra elektrolyten en sporenelementen worden toegediend.

VOORZORGSMAATREGELEN

Voeg geen andere geneesmiddelen of stoffen toe aan een van de drie compartimenten van de zak of aan de gereconstitueerde oplossing/emulsie zonder eerst de verenigbaarheid van deze geneesmiddelen of stoffen met de compartimenten en de stabiliteit van het eindpreparaat (in het bijzonder de stabiliteit van de lipidenemulsie) te bevestigen (zie rubrieken 6.2 en 6.6).

Blootstelling aan licht van oplossingen voor intraveneuze parenterale voeding kan, met name na bijmenging van spoorelementen en/of vitamines, ongewenste effecten hebben op de klinische uitkomst bij pasgeborenen, vanwege vorming van peroxiden en andere afbraakproducten. Bij gebruik bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 2 jaar moet NUMETA G13%E tegen omgevingslicht worden beschermd totdat de toediening is voltooid (zie rubrieken 4.2, 6.3 en 6.6).

Tijdens de hele behandeling moeten routinematig de water- en elektrolytbalans, inclusief magnesium, de serumosmolariteit, de serumtriglyceriden, het zuur-base-evenwicht, de bloedglucose, de lever- en

nierfunctie, het bloedbeeld met inbegrip van bloedplaatjes, en de stollingsparameters worden gecontroleerd.

In het geval van instabiele toestanden (zoals ernstige posttraumatische toestanden, niet-gecompenseerde diabetes mellitus, acute fase van circulatoire shock, acuut myocardinfarct, ernstige metabole acidose, ernstige sepsis en hyperosmolair coma) moet de toediening van NUMETA G13%E worden gecontroleerd en aangepast aan de klinische behoeften van de patiënt.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de toediening van NUMETA G13%E aan premature pasgeborenen na een zwangerschapsduur van minder dan 28 weken.

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, inclusief magnesium, nauwlettend worden gecontroleerd.

Ernstige verstoringen van de vocht- en elektrolytenbalans, ernstige vochttopstapeling en ernstige metabole stoornissen moeten worden gecorrigeerd voordat de infusie wordt begonnen.

Lever-/maagdarmsstelselaandoeningen

Voorzichtig toedienen aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, met inbegrip van cholestase, of een verhoogde 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 NUMETA G13%E worden aangepast en/of insuline worden toegediend (zie rubriek 4.9).

Bloedvataandoeningen

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 NUMETA G13%E.

Vanwege het risico van pseudoagglutinatie mag NUMETA G13%E niet tegelijk met bloed via dezelfde infuuslijn worden toegediend.

Zoals ook geldt voor andere oplossingen voor infusie met calcium, is gelijktijdige behandeling met ceftriaxon en NUMETA G13%E gecontra-indiceerd bij premature pasgeborenen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 6.2).

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

Vanwege het kalium in NUMETA G13%3 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Niet van toepassing, daar het product is bestemd voor premature pasgeborenen.

Borstvoeding

Niet van toepassing, daar het product is bestemd voor premature pasgeborenen.

Vruchtbaarheid

Het product bevat glucose, een pediatrische aminozuuroplossing, elektrolyten, en een lipidenemulsie; gevolgen voor de vruchtbaarheid zijn niet waarschijnlijk.

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 NUMETA zijn beoordeeld tijdens een enkel fase III-onderzoek. Aan het onderzoek deden honderdnegeenvijftig (159) pediatrie patiënten mee die NUMETA 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 NUMETA:

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

Bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek en ervaringen na het in de handel brengen		
Systeemorgaanklasse	Voorkeursterm MedDRA	Frequentie ^b
	Hypertriglyceridemie ^a	Vaak
	Hyperlipidemie ^a	Soms
	Hyponatriëmie ^a	Vaak
LEVER- EN GALAANDOENINGEN	Cholestase	Soms
HUID- EN ONDERHUIDAANDOENINGEN	Huidnecrose ^c	Niet bekend
	Wekedenletsel ^c	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 NUMETA 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 bij gebruik van andere mengsels voor parenterale voeding:

- Vetoverbelastingssyndroom: dit kan worden veroorzaakt door een verkeerde toediening (zoals overdosering en/of een hogere infusiesnelheid dan aanbevolen, zie rubriek 4.9); de tekenen en symptomen van dit syndroom kunnen echter ook ontstaan als het product wel volgens de instructies wordt toegediend. Het beperkte of verminderde vermogen om de lipiden in NUMETA G13%E te metaboliseren, gepaard gaand met een verlengde plasmaklaring, kan tot een 'vetoverbelastingssyndroom' leiden. Dit syndroom gaat gepaard met een plotselinge verslechtering van de klinische toestand van de patiënt en wordt gekenmerkt door bevindingen als hyperlipidemie, koorts, vetinfiltratie van de lever (hepatomegalie), verslechtering van de leverfunctie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, stollingsstoornissen en manifestaties van het centraal zenuwstelsel (zoals coma). Het syndroom verdwijnt meestal weer vanzelf wanneer de infusie 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bij een verkeerde toediening (overdosering en/of een hogere infusiesnelheid dan aanbevolen) kunnen misselijkheid, overgeven, rillingen, elektrolytenstoornissen 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.

Het 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).

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.

Zorgvuldige biochemische bewaking is essentieel en specifieke afwijkingen moeten naar behoren worden behandeld.

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 NUMETA 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 proteïnesynthese, 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 NUMETA 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 werden geen studies in dieren met NUMETA (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 het ontbreken van verenigbaarheidsstudies, 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.

Zoals ook geldt voor andere oplossingen voor infusie met calcium, is gelijktijdige behandeling met ceftriaxon en NUMETA G13%E gecontra-indiceerd bij premature pasgeborenen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Vanwege het risico op precipitatie mag NUMETA G13%E niet samen met ampicilline, fosfenytoïne of furosemide worden toegediend via dezelfde infuuslijn.

NUMETA G13%E mag niet tegelijk met bloed via dezelfde infuuslijn worden toegediend (zie rubriek 4.5).

NUMETA G13%E bevat calciumionen die extra risico inhouden voor coagulatie geprecipiteerd in met citraat ontstold/gepreserveerd bloed of bloedbestanddelen.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

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

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 toevoeging van supplementen (elektrolyten, sporenelementen, vitaminen, water):

Voor specifieke mengsels is de stabiliteit bij gebruik van de NUMETA-formulering aangetoond gedurende 7 dagen bij 2°C tot 8°C, gevolgd door 48 uur bij 30°C. Informatie over deze supplementen is aangegeven in rubriek 6.6.

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/verdunding/suppletie gebeurt zijn onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Zie ook rubrieken 4.2 en 6.6.

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 aminozuuroplossing en een op het compartiment met de glucoseoplossing.
 - Een injectiepoort die het poortbuisje op het glucosecompartiment sluit.
 - Een toedieningspoort die het poortbuisje op het aminozuurcompartiment sluit.

Alle onderdelen zijn vrij van natuurlijk rubber (latex).

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

Beschikbare verpakkingsgrootten:

Zak met 300 ml:

10 eenheden per kartonnen doos.
1 zak met 300 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

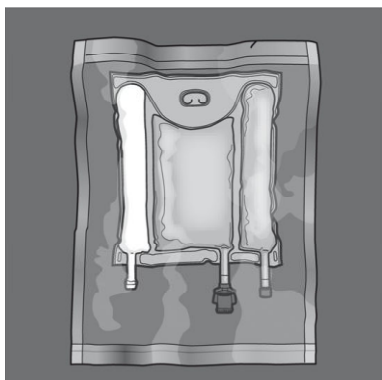
Geen beschadigde zakken gebruiken

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

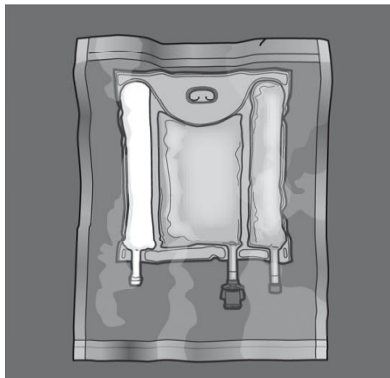
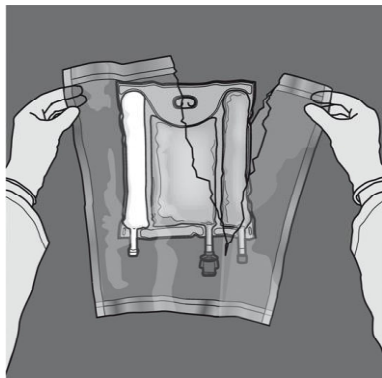
Gebruik het product alleen als de oplossingen van aminozuren en glucose helder, kleurloos of lichtgeel zijn en vrij van deeltjes en als de lipidenemulsie homogeen is met een melkachtig uiterlijk.

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

- Vergelijk deze kleur met de referentiekleur die afgedrukt is naast het OK-symbool en afgebeeld is 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.



Afbeeldingen 1 en 2 tonen hoe de beschermverpakking wordt verwijderd. De beschermverpakking, de zuurstofindicator en de zuurstofabsorberder weggooien.



Afbeelding 1

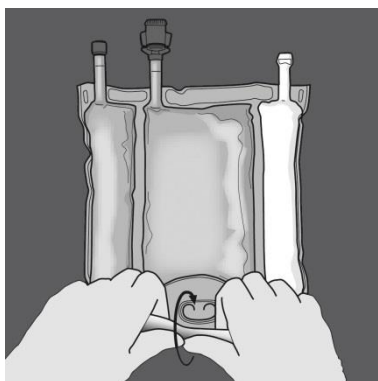
Afbeelding 2

Vorbereiding 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.

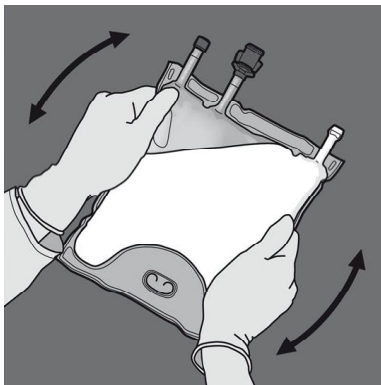


Stap 3: Verander van richting door de zak naar het D-ophanggedeelte toe op te rollen. Ga voort tot de lasnaad volledig open is.

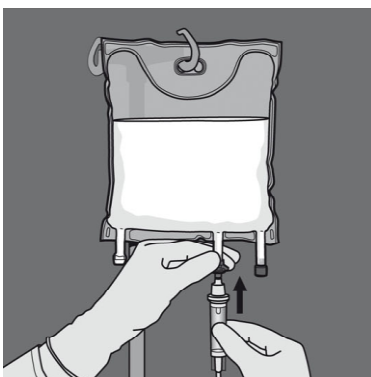
Ga op dezelfde manier te werk om de tweede lasnaad te openen.



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 beschermdop van de toedieningspoort en breng de set voor
intraveneuze toediening in.

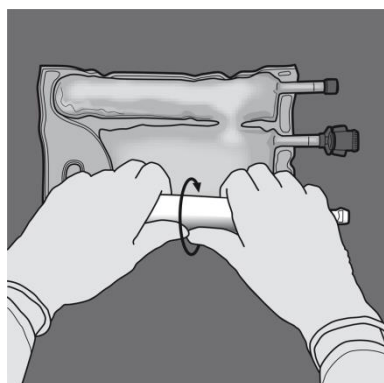


Activatie van de 2CZ (openen van de niet-permanente lasnaad tussen het
aminozuurcompartiment en het glucosecompartiment)

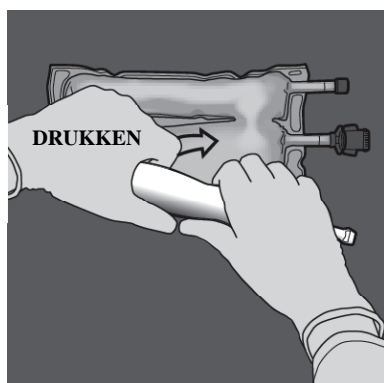
Stap 1: Om alleen de lasnaad tussen het aminozuurcompartiment en het glucosecompartiment te openen, begint u de zak op te rollen vanaf het D-vormige ophanggedeelte bij de lasnaad tussen beide compartimenten en oefent u druk uit om die lasnaad te openen.



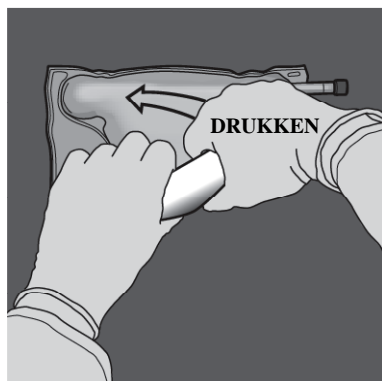
Stap 2: Plaats de zak zodanig dat het lipidenemulsiecompartiment zich het dichtst bij de gebruiker bevindt, en bescherm dit compartiment met uw handpalm terwijl u de zak oprolt.



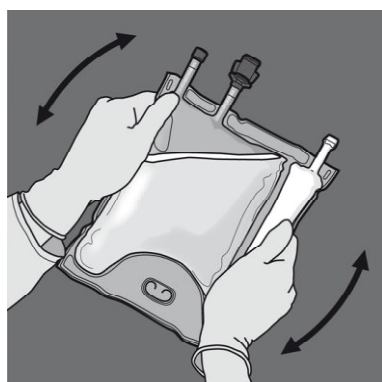
Stap 3: Oefen met één hand druk uit door de zak naar de buisjes toe op te rollen.



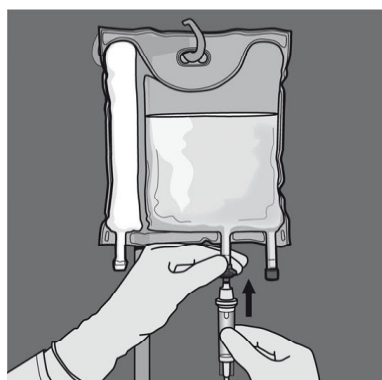
Stap 4: Rol de zak vervolgens de andere kant op, in de richting van het D-vormige ophanggedeelte, terwijl u druk uitoefent met de andere hand. Ga hiermee door totdat de lasnaad tussen de aminozuuroplossing en de glucoseoplossing helemaal is geopend.



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 beschermdop van de toedieningspoort en breng de set voor intraveneuze toediening in.



Toevoeging van supplementen

Bij gebruik bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 2 jaar tegen blootstelling aan licht beschermen totdat de toediening is voltooid. Blootstelling van NUMETA G13%E aan omgevingslicht leidt, met name na bijmenging van spoorelementen en/of vitaminen, tot vorming van peroxiden en andere afbraakproducten, wat kan worden verminderd door bescherming tegen blootstelling aan licht (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 6.3).

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). Vitaminen 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 en SE4), vitaminen (bepaald als lyofilisaat V1 en emulsie V2) en elektrolyten in bepaalde hoeveelheden worden weergegeven in de tabellen 1-4.

1. Verenigbaarheid met SE4, V1 en V2

Tabel 1: Verenigbaarheid van 3-in-1 (Geactiveerd 3CZ) verdund en onverdund met water

Per 300 ml (3-in-1 mengsel met lipiden)						
Supplementen	Onverdund mengsel			verdund mengsel		
	Gehalte in de zak	Maximum toevoeging	Maximum totaal gehalte	Gehalte in de zak	Maximum toevoeging	Maximum totaal gehalte
Natrium (mmol)	6,6	5	11,6	6,6	5,0	11,6
Kalium (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	4,2	10,4
Magnesium (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,83	1,3
Calcium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	3,5	7,3
Fosfaat* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	2,5	6,3
Sporenelementen & vitaminen	-	15 ml SE4 + 1,5 injectieflacon V1 +25 ml V2	15 ml SE4 + 1,5 injectieflacon V1 + 25 ml V2	-	15 ml SE4 + 1,5 injectieflacon V1 + 25 ml V2	15 ml SE4 + V1 + 25 ml V2
Water voor injectie	-	-	-	-	300 ml	300 ml

* Organisch fosfaat

Tabel 2: Verenigbaarheid van 2-in-1 (Geactiveerd 2CZ) verdund en onverdund met water

Per 240 ml (2-in-1 mengsel zonder lipiden)						
Supplementen	Onverdund mengsel			Verdund mengsel		
	Gehalte in de zak	Maximum toevoeging	Maximum totaal gehalte	Gehalte in de zak	Maximum toevoeging	Maximum totaal gehalte
Natrium (mmol)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Kalium (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47
Calcium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8

Fosfaat* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Sporenelementen & vitaminen ^a	-	2,5 ml SE4 + (¼ injectieflacon V1	2,5 ml SE4 + (¼ injectieflacon V1	-	2,5 ml SE4 + (¼ injectieflacon V1	2,5 ml SE4 + (¼ injectieflacon V1
Water voor injectie	-	-	-	-	240 ml	240 ml

* Organisch fosfaat

2. Verenigbaarheid met SE1, V1 en V2

Tabel 3: Verenigbaarheid van 3-in-1 (Geactiveerd 3CZ) verdund en onverdund met water

Per 300 ml (3-in-1 mengsel met lipiden)						
Supplementen	Onverdund mengsel Zonder verdunning			Verdund mengsel		
	Gehalte in de zak	Maximum toevoeging	Maximum totaal gehalte	Gehalte in de zak	Maximum toevoeging	Maximum totaal gehalte
Natrium (mmol)	6,6	5,0	11,6	6,6	0,0	6,6
Kalium (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	0,0	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,0	0,47
Calcium (mmol)	3,8	1,9	5,7	3,8	0,0	3,8
Fosfaat* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	0,0	3,8
Sporenelementen & vitaminen ^a	-	2,5 ml SE1 + ¼ injectieflacon V1 + 2,5 ml V2	2,5 ml SE1 + ¼ injectieflacon V1 + 2,5 ml V2	-	2,5 ml SE1 + ¼ injectieflacon V1 + 2,5 ml V2	2,5 ml SE1 + ¼ injectieflacon V1 + 2,5 ml V2
Water voor injectie	-	-	-	-	300 ml	300 ml

* Organisch fosfaat

Tabel 4: Verenigbaarheid van 2-in-1 (Geactiveerd 2CZ) verdund en onverdund met water

Per 240 ml (2-in-1 mengsel zonder lipiden)						
Supplementen	Onverdund mengsel Zonder verdunning			Verdund mengsel		
	Gehalte in de zak	Maximum toevoeging	Maximum totaal gehalte	Gehalte in de zak	Maximum toevoeging	Maximum totaal gehalte
Natrium (mmol)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Kalium (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnesium	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47

(mmol)						
Calcium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8
Fosfaat* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Sporenelementen & vitaminen ^a	-	2,5 ml SE1 + ¼ injectieflacon V1	2,5 ml SE1 + ¼ injectieflacon V1	-	2,5 ml SE1 + ¼ injectieflacon V1	2,5 ml SE1 + ¼ injectieflacon V1
Water voor injecties	-	-	-	-	240 ml	240 ml

* Organisch fosfaat

De samenstelling van sporenelementen en vitaminenpreparaten worden beschreven in de Tabellen 5 en 6.

Tabel 5: Samenstelling van het gebruikte commercieel verkrijgbare sporenelementenpreparaat:

Samenstelling per injectieflacon	SE1 (10 ml)	SE4 (10 ml)
Zink	38,2 µmol of 2,5 mg	15,3 µmol of 1 mg
Selenium	0,253 µmol of 0,02 mg	0,253 µmol of 0,02 mg
Koper	3,15 µmol of 0,2 mg	3,15 µmol of 0,2 mg
Jodium	0,0788 µmol of 0,01 mg	0,079 µmol of 0,01 mg
Fluor	30 µmol of 0,57 mg	-
Mangaan	0,182 µmol of 0,01 mg	0,091 µmol of 0,005 mg

Tabel 6: 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 gebruiken nadat de niet-permanente zegels zijn gebroken. NUMETA G13%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 B.V., Kobaltweg 49, NL-3542 CE Utrecht, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 117231

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek: 2, 4.2, 4.4, 6.1, 6.3 en 6.6: 28 augustus 2020