

## 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 $\alpha$ -tocoferol	10,20 mg	Vitamine E	11,20 IE
Ascorbinezuur	125 mg	Vitamine C	125 mg
Cocarboxylasetetrahydraat	5,80 mg	Vitamine B1 (thiamine)	3,51 mg
Riboflavinenaatriumfosfaatdihydraat	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 vitaminen 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 vitaminen uit alle bronnen zoals voeding, andere vitaminesupplementen of geneesmiddelen die vitaminen 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 vitaminen 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:

	<u>Ondergrens</u>	<u>Bovengrens</u>
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 <sub>4</sub> (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

###### Overgevoeligheidsreacties

- Ernstige systemische overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met Cernevit, andere multivitaminepreparaten 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 overgevoeligheidsreactie 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 overgevoeligheidsreactie 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 verwickelingen 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.
- Een acute leveraandoening bij patiënten met een verzadigde voorraad vitamine A in de lever kan leiden tot verschijnselen van vitamine A-toxiciteit.

###### 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-zout 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 galstuwings, 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

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 schildklier tests 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 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 vitaminesuppletie).
- Bepaalde antiretrovirale middelen: een verminderde vorming van de actieve vitamine D-metaboliët 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, triamtereën, 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 geantagoneerd; het antagonisme wordt opgeheven door combinatie met een decarboxylaseremmer (carbidopa of benserazide);
- 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.

#### 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 vitaminesuppletie

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/orgaanklassen volgens MedDRA en vervolgens, indien mogelijk, gerangschikt volgens voorkeurstern 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.

<b>Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken en in postmarketingervaring</b>		
<b>Standaard MedDRA-systeemorgaanklasse</b>	<b>MedDRA-voorkeurstern</b>	<b>Frequentie</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische overgevoelighedsreacties met verschijnselen zoals ademhalingsproblemen, borstongemak, keelbeklemming, urticaria,	Niet bekend



	uitslag, erytheem, epigastrisch ongemak, hartstilstand met dodelijke afloop en anafylactische shock	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vitamine A verhoogd <sup>a,b</sup> Retinolbindend eiwit verhoogd <sup>b</sup>	Niet bekend <sup>c</sup> Niet bekend <sup>c</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (metaalsmaak)	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Tachypneu	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Soms
	Braken	Soms
	Diarree	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd	Niet bekend <sup>c</sup>
	Op zichzelf staande verhoging van alanineaminotransferase (ALAT) <sup>d</sup>	Niet bekend <sup>c</sup>
	Glutamaatdehydrogenase verhoogd	Niet bekend <sup>c</sup>
	Alkalisch fosfatase in het bloed verhoogd	Niet bekend <sup>c</sup>
	Galzuren verhoogd <sup>e</sup>	Niet bekend <sup>c</sup>
	Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectie/infusieplaats	Vaak
	Pyrexia	Niet bekend
	Gegeneraliseerde pijn Reacties op de infusieplaats, d.w.z. brandend gevoel van de huid, uitslag op venapunctieplaats	Niet bekend 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 van de toediening van het product bleven de hoge vitamine A-waarden stabiel (maximale waargenomen waarde van 3,6 µmol/l op dag 90; normale waarden: 1 tot 2,6 µmol/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.

<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 stijgingen 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> 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](http://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

sporelementen. De activiteit van de antibiotica kan negatief beïnvloed worden door multivitaminepreparaten.

- 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.

Bewaren in goed gesloten buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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 fysische 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 1, 10 of 20 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 natriumchloride-oplossing 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. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL TE BRENGEN**

**Baxter B.V.**, Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht, Nederland

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

RVG 15333

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

14 mei 1993

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

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 6.5 en 6.6: 26 maart 2019