

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CERNEVIT, injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektionpullo (5 ml) sisältää:

Retinoli (A-vitamiini) retinolipalmitaattina	3500 IU
Kolekalsiferoli (D ₃ -vitamiini)	220 IU
Alfatokoferoli (E-vitamiini), joka vastaa DL alfatokoferolin määrää	11,200 IU 10,200 mg
Askorbiinihappo (C-vitamiini)	125,000 mg
Tiamiini (B ₁ -vitamiini), kokarboksylaasi tetrahydraattina	3,510 mg 5,800 mg
Riboflaviini (B ₂ -vitamiini) riboflaviini natriumfosfaattidihydraattina	4,140 mg 5,670 mg
Pyridoksiini (B ₆ -vitamiini) pyridoksiinihydrokloridina	4,530 mg 5,500 mg
Syanokobalamiini (B ₁₂ -vitamiini)	0,006 mg
Foolihappo (B ₉ -vitamiini)	0,414 mg
Pantoteenihappo (B ₅ -vitamiini) dekspantenolina	17,250 mg 16,150 mg
Biotiini (B ₈ -vitamiini)	0,069 mg
Nikotiiniamidi (PP-vitamiini)	46,000 mg

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Oranssinkeltainen kylmäkuivattu kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vitamiinitäydennys potilaille, jotka saavat ravintoa parenteraalisesti.
Vain aikuisille ja yli 11-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 11-vuotiaat lapset:

1 injektiopullo päivässä.

Läkkäät

Yksistään iän takia ei aikuisten annostusta tarvitse välttämättä muuttaa. Lääkärin pitää kuitenkin olla tietoinen lisääntyneestä riskistä sairauksiin, jotka voivat vaikuttaa potilasryhmän annostukseen. Esim. useat sairaudet, monilääkehoito, aliravitsemustila, heikentynyt metabolia ja erityisesti maksa-, munuais- ja sydänsairaus (ks. kohta 4.4) antavat aiheita annoksen pienentämiseen.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Yksilöllistä vitamiinilisää on harkittava riittävien vitamiinipitoisuuksien ylläpitämiseksi ja A-vitamiinin toksisuuden ehkäisemiseksi (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Vain laskimoon.

Liutosohjeet: Ks. kohta 6.6. Erityiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet

Liutettu valmiste annetaan hitaana laskimoinjektiona (vähintään 10 minuutin ajan) tai 5 %:n glukoosi- tai 0,9 %:n natriumkloridi-infusiona.

CERNEVITä voidaan antaa koko parenteraalisen ravitsemuksen kestoajan. Sitä voidaan antaa ravintosekoituksissa, joissa on hiilihydraatteja, lipidejä, aminohappoja ja elektrolyyttejä edellyttäen, että kaikkien käytettyjen ravintoaineiden yhteensopivuus ja stabiliteetti on aiemmin varmistettu.

4.3 Vasta-aiheet

CERNEVITä ei saa käyttää seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille, erityisesti B₁-vitamiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, mukaan lukien soijaproteiini/tuotteet (lesitiinin misellisekoitus on soijajohdannainen), tai maapähkinäproteiinille/maapähkinätuotteille
- vastasyntyneillä, imeväisillä eikä alle 11-vuotiailla lapsilla
- hypervitaminoosi, jonka aiheuttaa mikä tahansa tämän valmisteeseen sisältyvä vitamiini. Vakava hyperkalsemia, hyperkalsiuria, mikä tahansa hoito, sairaus ja/tai häiriö, joka johtaa vakavaan hyperkalsemiaan ja/tai hyperkalsiuriaan (esimerkiksi neoplasma, luometastaatti, primaarinen hyperparatyreoosi, granulomatoosi jne.)
- yhdessä A-vitamiinin tai retinoidien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Yliherkkyysreaktiot

- Lievistä vakaviin systeemisiä yliherkkyysreaktioita on raportoitu CERNEVITin aineosiin liittyen (mukaan lukien B₁-, B₂-, B₁₂-vitamiinit, foolihappo ja soijalesitiini) (ks. kohta 4.8).
- Ristiallergiareaktioita soijaproteiinien ja maapähkinäproteiinien välillä on havaittu.

- Infuusio tai injektio pitää keskeyttää välittömästi, mikäli yliherkkyysreaktion merkkejä tai oireita ilmenee.

Vitamiinimyrkytys

- Potilaan kliinistä tilaa ja veren vitamiinipitoisuuksia pitää seurata yliannostuksen ja toksisten vaikutusten välttämiseksi. Tämä koskee erityisesti A-, D- ja E-vitamiineja sekä erityisesti potilaita, jotka saavat vitamiineja muista lähteistä tai käyttävät muita yhdisteitä, jotka voivat lisätä vitamiinimyrkytyksen vaaraa.
- On erityisen tärkeää seurata potilaita, jotka saavat supplementaatiota pitkäaikaisesti.

A-hypervitamiinoosi

- A-hypervitamiinoosin ja A-vitamiinimyrkytyksen (kuten ihon ja luiden poikkeavuudet, diplopia, kirroosi) riski lisääntyy, jos potilaalla on proteiinin saantiin liittyvä virheravitsemus, munuaisten vajaatoiminta (jopa ilman A-vitamiinilisää), maksan vajaatoiminta tai jos potilas on pienikokoinen (esim. lapsipotilaat) tai saa jatkuvaa hoitoa.
- Jos maksan A-vitamiinivarastot ovat saturoituneet, akuutti maksasairaus voi johtaa A-vitamiinimyrkytyksen ilmentymiseen.

D-hypervitamiinoosi

- Liialliset D-vitamiinimäärät voivat aiheuttaa hyperkalsemiaa ja hyperkalsiuriaa.
- D-vitamiinimyrkytyksen riski on lisääntynyt potilailla, joilla on hyperparatyreoosi tai jos potilas saa jatkuvaa vitamiinihoitoa.

E-hypervitamiinoosi

- Liialliset E-vitamiiniannokset voivat hidastaa haavojen parantumista verihiihtaleiden toimintahäiriöstä ja veren hyytymiseen liittyvistä poikkeavuuksista johtuen, vaikka tämä onkin erittäin harvinaista.
- E-vitamiinimyrkytyksen riski on lisääntynyt potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, verenvuototauti, tai jos potilas saa oraalisia antikoagulantteja tai jatkuvaa vitamiinihoitoa.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset maksaan

- Maksan toimintaa mittaavien parametrien seuranta on suositeltavaa CERNEVITiä saavilla potilailla. Erityisen tarkkaa seurantaa suositellaan, jos potilaalla on maksan toiminnasta johtuvaa keltaisuutta tai muita merkkejä kolestaasista. CERNEVITiä saavilla potilailla on raportoitu maksaentsyymien nousua, mukaan lukien yksittäisiä alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousuja potilailla, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus (ks. kohta 4.8). Lisäksi CERNEVITiä saavilla potilailla on raportoitu sappihappotasojen nousua (kokonaismäärän ja yksittäisten sappihappojen, ml. glykokoolihappo). Koska valmiste sisältää glykokoolihappoa, maksan toimintaa on seurattava tarkasti, jos valmistetta annetaan toistuvasti tai pitkäaikaisesti potilaille, joilla on maksan toiminnasta johtuvaa keltaisuutta tai merkittävää kolestaasia havaittavissa laboratorioarvoissa.
- Joillain parenteraalista ravitsemusta (mukaan lukien vitamiinilisiä sisältävä parenteraalinen ravitsemus) saavilla potilailla tiedetään kehittyvän hepatobiliaarisia

häiriöitä, kuten kolestaasia, maksan rasvoittumista, maksafibroosia sekä -kirroosia, jotka voivat johtaa maksan vajaatoimintaan, sekä sappirakkotulehdusta ja sappikivitautia. Näiden häiriöiden ajatellaan johtuvan useasta syystä ja syy voi vaihdella potilaiden välillä. Jos potilaalla mitataan epänormaaleja laboratorioarvoja tai hänelle kehittyy muita hepatobiliaarisen häiriön merkkejä, maksasairauksiin perehtyneen klinikon tulisi tutkia potilas mahdollisten syynä olevien tai myötävaikuttavien tekijöiden tunnistamiseksi sekä mahdollisten terapeuttisten ja profylaktisten interventioiden määrittämiseksi.

Käyttö potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta, saattavat tarvita yksilöllisesti määritettyä vitamiinilisää. Erityisesti A-vitamiinimyrkytyksen ehkäisemiseen pitää kiinnittää huomiota, koska maksasairaus on liitetty lisääntyneeseen alttiuteen A-vitamiinimyrkytykselle, erityisesti yhdessä kroonisen alkoholin liikakäytön kanssa (ks. myös A-hypervitamiinosisi ja vaikutukset maksaan, yllä).

Käyttö potilaille, joilla heikentynyt munuaisten toiminta

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta voivat tarvita yksilöllistä vitamiinilisää riippuen munuaisten vajaatoiminnan asteesta ja samanaikaisista sairauksista. Riittävän D-vitamiinin määrän saanti ja A-vitamiinin toksisuuden ehkäiseminen on erityisesti huomioitava potilailla, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta.

Seuranta

Kaikista lähteistä, kuten ravinnosta, muista vitamiinilisistä tai vitamiineja inaktiivisina aineina sisältävistä lääkkeistä saatavat vitamiinien kokonaismäärät pitää ottaa huomioon (ks. kohta 4.5).

Riittävien vitamiinipitoisuuksien varmistamiseksi potilaan kliinistä tilaa ja vitamiinien pitoisuuksia on seurattava.

On huomioitava, että jotkut vitamiinit, erityisesti A, B₂ ja B₆ ovat herkkiä UV-valolle (esim. suora tai epäsuora auringonvalo). Lisäksi vitamiinien A, B₁, C ja E hukka voi lisääntyä, jos liuoksessa on suuri määrä happea. Nämä tekijät pitää ottaa huomioon, mikäli riittäviä vitamiinipitoisuuksia ei saavuteta.

Parenteraalisia monivitamiinivalmisteita ainoana vitamiinilähteenä pitkäaikaisesti saavien potilaiden vitamiinien pitoisuuksia tulee seurata lisien riittävyyden varmistamiseksi, esimerkiksi seuraavissa tilanteissa:

- A-vitamiini potilailla, joilla on painehaavoja, haavoja, palovammoja, lyhyt suoli-oireyhtymä tai kystinen fibroosi
- B₁-vitamiini dialyysipotilailla
- B₂-vitamiini syöpäpotilailla
- B₆-vitamiini potilailla, joilla on munuaissiirre
- Yksittäiset vitamiinit, joiden tarve voi lisääntyä johtuen yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5)

Yhden tai useamman vitamiinin puute tulee korjata täsmällisillä lisillä.

CERNEVIT ei sisällä K-vitamiinia, jota on tarvittaessa annettava erikseen.

Käyttö potilaille, joilla B₁₂-vitamiinin puute

B₁₂-vitamiinin pitoisuus suositellaan määritettäväksi ennen CERNEVITillä aloitettavaa supplementaatiota potilailla, joilla on B₁₂-vitamiinin puutteen riski ja/tai kun suunnitellaan useita viikkoja kestävää supplementaatiota.

Useiden päivien annon jälkeen sekä CERNEVITin syanokobalamiinin (B₁₂-vitamiini) ja foolihapon yksittäiset määrät voivat olla riittäviä aiheuttamaan punasolujen ja retikulosyyttien määrän sekä hemoglobiiniarvon nousun joillakin potilailla, joilla B₁₂-vitamiinin puute liittyy megaloplastiseen anemiaan. Tämä voi peittää olemassa olevan B₁₂-vitamiinin puutteen, mikä vaatii suurempia syanokobalamiiniannoksia kuin mitä CERNEVITistä saa.

B₁₂-vitamiinin pitoisuuksia tulkittaessa pitää huomioida, että B₁₂-vitamiinin äskettäinen saanti voi johtaa normaaleihin pitoisuuksiin, vaikka siitä on puutetta kudoksissa.

Vaikutukset kliinisiin laboratoriotutkimuksiin

Biotiini saattaa vaikuttaa sellaisiin laboratoriotutkimuksiin, jotka perustuvat biotiinin ja streptavidiinin yhteisvaikutukseen, johtuen joko virheellisen pieniin tai virheellisen suuriin koetuloksiin sen mukaan, mikä määritys on kyseessä. Häiritsevän vaikutuksen riski on suurempi lapsilla ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ja se suurenee annosten suuretessa. Laboratoriotutkimusten tuloksia tulkittaessa on otettava huomioon mahdollinen biotiinin häiritsevä vaikutus, varsinkin jos tulokset eivät ole johdonmukaisia kliinisen kuvan kanssa (esim. kilpirauhaskokeen tulokset jäljittelevät Basedowin tautia biotiinia ottavilla oireettomilla potilailla tai väärät negatiiviset troponiinkokeen tulokset biotiinia ottavilla sydäninfarktipotilailla). Jos käytettävissä on vaihtoehtoisia kokeita, jotka eivät ole herkkiä biotiinin vaikutukselle, niitä on käytettävä, jos häiritsevää vaikutusta epäillään. Tilattaessa laboratoriotutkimuksia biotiinia ottaville potilaille on kysyttävä neuvoa laboratoriohenkilökunnalta.

Askorbiinihappo voi häiritä virtsan- ja verensokerin mittausjärjestelmiä (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Yleisesti ottaen, annoksen muutosta on harkittava iäkkäälle potilaalle (annoksen pienentäminen ja/tai annosvälin pidentäminen) heijastaen useammin esiintyviä heikentynyttä maksan, munuaisten tai sydämen toimintaa ja samanaikaisia sairauksia ja lääkkeitä.

Natriumpitoisuus

CERNEVIT sisältää natriumia 24 mg (1 mmol) per injektioampulli. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Yhteensopivuus on varmistettava ennen kuin CERNEVITiä sekoitetaan muihin infuusioliuoksiin. Tämä koskee erityisesti niitä tapauksia, kun CERNEVITiä lisätään kaksiosastoisiin, parenteraalista ravintoliuosta sisältäviin pusseihin, joissa on glukoosia,

elektrolyyttejä ja aminohappoliuosta tai kolmiosastosiinipusseihin, joissa on glukoosia, elektrolyyttejä sekä aminohappoliuosta ja lipidejä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiettyjen CERNEVITissä olevien vitamiinien ja muiden aineiden yhteisvaikutukset pitää ottaa huomioon.

Näitä yhteisvaikutuksia ovat:

- Antikonvulsantit: Foolihappo voi lisätä joidenkin epilepsialääkkeiden kuten fenobarbitaalin, fenytoiinin, fosfenytoinin ja primidonin metaboliaa. Antikonvulsanttien plasmakonsentraatioita tulee seurata kun folaattien samanaikaisen hoidon aikana ja folaattihoidon päättymisen jälkeen.
- Deferokсамиini: Suurentunut sydämen vajaatoiminnan riski johtuen C-vitamiinilisän suprafysiologisesta mobilisoinnista. Katso deferokсамиinin tuotetiedot erityisiä varotoimia varten.
- Etionamidi: voi aiheuttaa pyridoksiinin puutetta.
- Fluoropyrimidiinit (5-fluorourasiili, kapesitabiini, tegafuuri): toksisuuden lisääntyminen yhdistettäessä foolihappoon
- Folaattiantagonistit, esim. metotreksaatti, sulfasalatsiini, pyrimetamiini, triamtereeni, trimetopriimi ja teen katekiinien suuret annokset: estävät folaatin konversion aktiiviseksi metaboliiteiksi ja vähentävät lisän tehoa.
- Folaattien antimetaboliitit (metotreksaatti, raltitrekseidi): foolihappolisä voi vähentää antimetaboliittien vaikutuksia
- Pyridoksiinin antagonistit mukaan lukien sykloseriini, hydalatsiini, isoniatsidi, penisillamiini: voivat aiheuttaa pyridoksiinin puutetta
- Retinoidit, mukaan lukien beetakaroteeni: toksisuuden riskin lisääntyminen käytettäessä samanaikaisesti A-vitamiinin kanssa (ks. kohta 4.4 Hypervitamiinoosi A)
- Tipranaviiri oraalisuspensio: sisältää E-vitamiinia 116 IU/ml mikä ylittää päivittäisen suositellun saannin
- K-vitamiinin antagonistit (esim. varfariini): E-vitamiinin aiheuttama lisääntynyt koagulaatio.

Yhteisvaikutukset muiden vitamiinilisien kanssa

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia tiettyjen vitamiinien kanssa CERNEVITissä olevia annoksia suuremmilla annoksilla. Tämä pitää ottaa huomioon potilailla, jotka saavat vitamiineja useista lähteistä. Mikäli tarpeen, potilaita on seurattava näiden yhteisvaikutusten varalta ja ne tulee hoitaa asianmukaisesti.

Muut yhteisvaikutukset

Käytetyistä reagensseista riippuen veressä ja virtsassa oleva askorbiinihappo voi johtaa väärin korkeisiin tai mataliin glukoosipitoisuuksiin joissakin virtsan- ja veren glukoosipitoisuutta mittaavissa testijärjestelmissä, mukaan lukien testiliuskat ja kannettavat glukoosimittarit (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Lääkärin tulee tarkoin harkita kullekin potilaalle koituvia mahdollisia riskejä ja hyötyjä ennen CERNEVIT-valmisteen määräämistä.

Raskaus

CERNEVITin käytön turvallisuudesta raskauden tai imetyksen aikana ei ole tietoja. Tätä lääkevalmistetta voidaan tarpeen vaatiessa antaa raskauden aikana edellyttäen, että käyttötarkoitus ja annosteluohjeet otetaan huomioon vitamiinien yliannostuksen välttämiseksi.

Imetys

Imettäville äideille ei suositella CERNEVIT-valmisteen käyttöä, koska imettävällä lapsella on suurentunut A-vitamiinin yliannostuksen riski.

Hedelmällisyys

Ei ole riittävästi tietoa CERNEVITin käytön vaikutuksista mies- tai naispotilaiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

CERNEVITin annon jälkeen esiintyneet haittavaikutukset on esitetty yleisyyden mukaan. Taulukossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa dokumentoidut haittavaikutukset ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset.

Haittavaikutusten yleisyyden luokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut CERNEVITin aiheuttamat haittavaikutukset:

Elinluokka	Termi	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, joiden raportoituja oireita ovat epämiellyttävä tunne rinnassa, ihottuma, urtikaria, punoitus, anafylaktinen sokki	Tuntematon
Maksa ja sappi	Maksaentsyymien kohoaminen (aspartaattiaminotransferaasi, alaniiniaminotransferaasi, gamma-glutamylitransferaasi, alkalinen fosfataasi)	Tuntematon

Yliherkkyysoireet aineosille johtuvat pääasiassa allergisista reaktioista B₁-vitamiinille. Voimakkuus voi vaihdella hyvin lievästä vakaviin reaktioihin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan

arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Vitamiinien (erityisesti A-, B₆-, D- ja E-vitamiinien) akuutti tai krooninen yliannostus voi johtaa symptomaattiseen hypervitamiinisiin.

Yliannoksen riski on erityisen suuri potilailla, jotka saavat vitamiineja monista lähteistä ja vitamiinien kokonaislähteen ei vastaa potilaan yksilöllisiä tarpeita ja potilailla, joilla on suurentunut hypervitamiinisiin riski (ks. kohta 4.4).

Yliannostuksen oireet johtuvat useimmiten A-vitamiinin yliannostuksesta.

A-vitamiinin akuutin yliannostuksen kliinisiä oireita (yli 150,000 IU:n annokset):

- gastrointestinaaliset häiriöt, päänsärky, kohonnut kallonsisäinen paine, papillaödeema, psyykkiset häiriöt, ärtyneisyys, kouristukset tai pitkittynyt, levinnyt hilseily.

Kroonisen myrkytyksen kliinisiä oireita (pitkittynyt A-vitamiinilisä suprafysiologisilla annoksilla henkilöille, joilla ei ole A-vitamiinin puutosta):

- kohonnut kallonsisäinen paine, pitkien luiden kortikaalinen hyperostoosi ja ennenaikainen epifyseaalinen fuusio. Diagnoosi perustuu yleensä raajojen arkaan tai kivuliaaseen ihonalaiseen turvotukseen. Röntgenkuvissa se näkyy kyynärluun, pohjeluun, solisluun ja kylkiluiden luukalvon paksunemisenä.

Neurotoksisten vaikutusten kliiniset merkit

Pyridoksiiniin (B₆-vitamiini) hypervitamiiniosia ja toksisuutta (perifeerinen neuropatia, tahattomat liikkeet) on raportoitu potilailla, jotka saavat suuria annoksia pitkiä aikoja ja potilailla, jotka ovat kroonisessa hemodialyysissä ja saavat 4 mg pyridoksiinia sisältäviä monivitamiinivalmisteita infuusiona 3 kertaa viikossa.

Toimenpiteet akuutissa tai kroonisessa yliannostuksessa:

CERNEVITin yliannostusta hoidetaan lopettamalla CERNEVITin anto ja ryhtymällä kliinisen tarpeen mukaan muihin toimenpiteisiin, kuten kalsiumin saannin vähentämiseen, diureesin ja nesteytyksen lisäämiseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lisäykset iv-liuoksiin / vitamiinit
(B: veri, verta muodostavat elimet).

ATC-koodi: B05XC.

CERNEVIT on tasapainoinen vesi- ja rasvaliukoisten vitamiinien yhdistelmä, joka kattaa vitamiinien päivittäisen tarpeen parenteraalista ravintoa käyttävillä henkilöillä. CERNEVITin farmakodynaamiset ominaisuudet muodostuvat sen sisältämien 12 vitamiinin farmakodynaamisista ominaisuuksista, joista tärkeimpiä ovat seuraavat:

A-vitamiini: Liittyy solujen kasvuun ja erilaistumiseen sekä näköaistin fysiologiseen mekanismiin.

D-vitamiini: Säätelee luiden ja munuaisten kalsium- ja fosforiaineenvaihduntaa.

E-vitamiini: Antioksidanttiset ominaisuudet estävät myrkyllistä hapettumista ja suojelevat solujen rakennusaineita.

B₁-vitamiini: (Tiamiini) Muodostaa ATP:n kanssa koentsyymin, joka toimii hiilihydraattiaineenvaihdunnassa.

B₂-vitamiini: (Riboflaviini) Toimii solun energia-aineenvaihdunnan, kudosten hengitysjärjestelmän ja makroravintoaineiden aineenvaihdunnassa koentsyyminä.

B₃-vitamiini: (PP) Toimii NAD- and NADP-koentsyymien komponenttina hapettumista vähentävissä reaktioissa, jotka ovat välttämättömiä makroaineenvaihdunnalle ja kudosten hengitykselle.

B₅-vitamiini: (Pantoteenihappo) Koentsyymi A:n esiaste, joka liittyy hiilihydraattien, glukoneogeenin, rasvaliukoisten happojen synteessin, sterolien, steroidihormonien ja porfyriinien oksidatiiviseen aineenvaihduntaan.

B₆-vitamiini: (Pyridoksiini) Toimii koentsyyminä proteiinien, hiilihydraattien ja rasvojen aineenvaihdunnassa.

B₁₂-vitamiini: Kehon ulkopuolista ainetta tarvitaan nukleoproteiinin ja myeliinin synteisiin, solun uudistumiseen, normaaliin kasvuun ja punasolujen muodostumiseen.

C-vitamiini: Antioksidanttiset ominaisuudet ovat tarpeellisia solunsisäisten aineiden ja kollageenin muodostumisessa ja säilymisessä, katekoliamiinin biosynteesissä, karnitiinin ja steroidien synteesissä sekä foolihapon ja tyrosiinin aineenvaihdunnassa.

Foolihappo: Kehon ulkopuolista ainetta tarvitaan nukleini-proteiinin synteisiin ja normaaliin punasolujen muodostumiseen.

Biotiini: Sitoutuu ainakin neljään entsyymiin ja on osallisena energia-aineenvaihdunnassa mukaan lukien glukogeenin.

5.2 Farmakokinetiikka

CERNEVITä saavilla potilailla A-, D- ja E-vitamiinien plasmakonsentraatiot varastoituvat ja säilyvät normaaleina pitkäaikaisen parenteraalisen ravitsemuksen aikana.

CERNEVITin farmakokineettiset ominaisuudet muodostuvat sen sisältämien 12 vitamiinin farmakokineettisistä ominaisuuksista, joista tärkeimpiä ovat seuraavat:

A-vitamiini: Normaalit seerumitasot ovat välillä 80-300 IU/ml, proteiiniin sitoutunut; erittyy enimmäkseen sappeen mutta myös virtsaan.

D-vitamiini: Hydroksylaasin jälkeen toimii maksassa ja munuaisissa, proteiiniin sitoutunut; erittyy ensisijaisesti sappeen ja virtsaan.

E-vitamiini: Lipoproteiinit kuljettavat E-vitamiinia veressä; muuttuu maksassa laktoniksi ja erittyy pääasiallisesti virtsaan.

B₁-vitamiini: Punasolut kuljettavat 90 % B₁-vitamiineista; plasmassa suurin osa on sitoutunut albumiiniin; erittyy enimmäkseen virtsaan.

B₂-vitamiini: Sitoutuu plasman proteiineihin, suuresti vaihtelevat plasmatasot; erittyy enimmäkseen virtsaan vapaassa olomuodossaan tai metaboliittina.

B₃-vitamiini: (PP) Happona ja amidina plasmassa; erittyy virtsaan vapaassa olomuodossaan tai metaboliittina.

B₅-vitamiini: (Pantoteenihappo) A-koentsyyminä plasmassa ja punasoluissa; erittyy virtsaan.

B₆-vitamiini: (Pyridoksiini) Metabolisoituu maksassa ja erittyy virtsaan.

B₁₂-vitamiini: Normaalit seerumipitoisuudet ovat 200-900 pg/ml; sitoutuu proteiineihin; varastoituu maksaan; erittyy äidinmaitoon; 50-90% annoksesta erittyy virtsaan.

C-vitamiini: Normaaleina pitoisuuksina (8-14 mg/l) imeytyy kokonaan munuaistiehyisiin. Suurempina pitoisuuksina ylijäämä erittyy virtsaan.

Foolihappo: Normaalit seerumipitoisuudet ovat 0,005-0,015 µg/ml; jakaantuu kaikkiin kudoksiin, metabolisoituu ja varastoituu maksaan; suuret annokset ylittävät munuaistiehyiden imemiskyvyn ja erittyvät virtsaan.

Biotiini: Esiintyy vapaana tai plasman proteiineihin sitoutuneena; kerääntyy pääasiallisesti maksaan; erittyy enimmäkseen sellaisenaan virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

CERNEVITillä ei ole tehty erityisiä prekliinisiä tutkimuksia.

CERNEVITin sisältämien yksittäisten aineiden prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa ei ole löytynyt ihmiselle mahdollisesti aiheuttavia riskejä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini, glykokolihappo, soijalesitiini, natriumhydroksidi, suolahappo.

6.2 Yhteensopimattomuudet

CERNEVIT voit olla yhteensopimaton tai epästabiili käytettäessä parenteraalisissa ravitsemusliuoksissa, jotka tyypillisesti koostuvat aminohapoista, glukoosista ja lipidiemulsioista, tai yhdessä muiden lisäysten kuten elektrolyyttien tai hivenaineiden kanssa.

- Älä lisää muita lääkevalmisteita tai aineita varmistamatta niiden yhteensopivuutta ja stabiiliutta lopullisessa valmisteessa.
- CERNEVITin kanssa yhteensopimattomia lääkeaineita ei pidä antaa saman infuusioletkun (esim. 3-tiehanan) kautta vaan erillisten infuusioletkujen kautta.
- Vitamiinien ja muiden lääkevalmisteiden yhteensopimattomuuksia tiettyjen antibioottien ja hivenaineiden kanssa on kuvattu. Esimerkkejä ovat:
 - CERNEVITissä olevat A-vitamiini ja tiamiini voivat reagoida parenteraalisissa ravitsemusliuoksissa olevien bisulfiittien kanssa (esim. sekoituksen seurauksena) johtaen A-vitamiinin ja tiamiinin hajoamiseen.
 - Liuoksen pH:n kasvu voi johtaa joidenkin vitamiinien hajoamiseen. Tämä tulisi ottaa huomioon kun emäksisiä liuoksia lisätään CERNEVITiä sisältävään seokseen.
 - Foolihapon stabiilius voi heikentyä kun seoksen kalsiumpitoisuus kasvaa.

Ks. asianmukaiset yhteensopivuuteen liittyvät viitteet ja ohjeet tarpeen mukaan. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa ellei yhteensopivuutta ja stabiiliutta ole osoitettu; ks. lisätietoa kohdasta 6.6.

6.3. Kesto-aika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytettävä alle 25 °C:ssa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa.

Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsottuna liuotettu valmiste olisi käytettävä välittömästi liuottamisen jälkeen. Jos näin ei tehdä, säilytys on käyttäjän vastuulla. Liuotetun valmisteen normaali säilyvyys on enintään 24 tuntia 2- 8 °C:ssa, jollei liuosta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kuiva-aine on lasisessa injektiopullossa (ruskea I-tyyppi).

1, 10 ja 20 injektiopullon pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Parenteraalisen ravitsemuksen käyttökuntoon saattamisessa ja seoksen valmistuksessa pitää noudattaa aseptisiä olosuhteita.

- Älä käytä, mikäli pakkaus on vahingoittunut.
- Sekoita varovasti, jotta kylmäkuivattu jauhe liukenee.
- CERNEVITin tulee olla täysin liuennut ennen kuin se siirretään injektiopullosta.
- Älä käytä mikäli käyttökuntoon saatettu liuos ei ole kirkasta. Sekoita lopullinen liuos perusteellisesti, kun CERNEVITiä käytetään parenteraalisen ravitsemuksen sekoittamiseen
- Kun CERNEVIT on lisätty parenteraaliseen ravitsemusliuokseen, tarkista liuos epänormaalien värimuutosten ja/tai saostumien, liukenemattomien kompleksien tai kiteiden esiintymisen varalta.
- Käyttämätön käyttökuntoon saatettu CERNEVIT tulee hävittää eikä sitä tule säilyttää myöhempää sekoitusta varten.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tätä valmistetta ei saa sekoittaa muiden valmisteiden kanssa ellei yhteensopivuutta ja stabiiliutta ole osoitettu (ks. kohta 4.2). Lisätietoja saa valmistajalta.

Samaan aikaan samalla välineistöllä CERNEVITin kanssa annettavien liuosten yhteensopivuus on varmistettava (ks. kohta 6.2).

Liutusohjeet

5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä, 5 % glukoosi-infuusionestettä tai 0,9 % natriumkloridi-infuusionestettä injektoidaan ruiskulla lasiseen injektiopulloon.

Pulloa pyöritellään kevyesti, jotta kuiva-aine liukenee.

Liuksen tulee olla oranssinkeltaista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16578

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.11.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.06.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CERNEVIT, pulver till injektions/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska (5 ml) innehåller:

Retinol (Vitamin A)	
i form av retinolpalmitat	3500 IE
Kolekalciferol (Vitamin D ₃)	220 IE
α-Tokoferol (Vitamin E)	11,200 IE
i mängd motsvarande DL- α -Tokoferol	10,200 mg
Askorbinsyra (Vitamin C)	125,000 mg
Tiamin (Vitamin B ₁)	3,510 mg
i form av kokarboxylastetrahydrat	5,800 mg
Riboflavin (Vitamin B ₂)	4,140 mg
i form av riboflavinnatriumfosfatdihydrat	5,670 mg
Pyridoxin (Vitamin B ₆)	4,530 mg
i form av pyridoxinhydroklorid	5,500 mg
Cyanokobalamin (Vitamin B ₁₂)	0,006 mg
Folsyra (Vitamin B ₉)	0,414 mg
Pantotensyra (Vitamin B ₅)	17,250 mg
i form av dexpantenol	16,150 mg
Biotin (Vitamin B ₈)	0,069 mg
Nikotinamid (Vitamin PP)	46,000 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions/infusionsvätska, lösning.

Orange-gul frystorkad kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vitamintillskott till patienter som får parenteral nutrition.

Endast för vuxna och barn över 11 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna, ungdomar och barn över 11 års ålder:

1 injektionsflaska per dag.

Äldre

Vuxendosen behöver inte nödvändigtvis justeras till följd av ålder i sig. Läkare ska dock vara medvetna om den ökade risken för tillstånd som kan påverka doseringen hos denna population, till exempel multisjukdom, polyfarmaci, undernäring, försämrad metabolism och framför allt lever-, njur-, och hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4), som kan medföra behov av minskad dosering eller doseringsfrekvens.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Individuellt anpassat tillskott av vitaminer ska övervägas för att upprätthålla tillräckliga vitaminnivåer och förhindra vitamintoxicitet (se avsnitt 4.4).

Administrerings sätt

Endast för intravenös tillförsel.

Anvisningar för blandning: se 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Efter beredning: ges den färdigberedda lösningen genom långsam intravenös injektion (under minst 10 minuter) eller infusion i glukos 50 mg/ml lösning för infusion eller natriumklorid 9 mg/ml lösning för infusion.

Administrationen kan fortgå under hela den period som patienten erhåller parenteral nutrition. CERNEVIT kan blandas med näringstillsetser som kombinerar kolhydrater, lipider, aminosyror och elektrolyter, förutsatt att kompatibiliteten och stabiliteten tidigare har fastställts för varje använd näringstillset.

4.3 Kontraindikationer

CERNEVIT får inte användas:

- Vid överkänslighet mot de aktiva substanserna, i synnerhet vitamin B1, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, inklusive sojaprotein och sojaprodukter (lecitin i blandade miceller är utvunnet från soja) eller jordnötsprotein och jordnötsprodukter.
- Till nyfödda, spädbarn och barn under 11 år.
- Vid hypervitaminos från något av vitaminerna som ingår i denna lösning.
- Vid svår hyperkalcemi, hyperkalciuri, eller någon behandling, sjukdom och/eller störning som kan leda till svår hyperkalcemi och/eller hyperkalciuri (t ex tumörer, skelettmetastaser, primär hyperparatyroidism, granulomatos mm.)
- I kombination med vitamin A eller retinoider (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Överkänslighetsreaktioner

- Milda till svåra systemiska överkänslighetsreaktioner har rapporterats för innehållsämnen i CERNEVIT (inklusive vitamin B₁, B₂, B₁₂, folsyra och sojalecitin), se avsnitt 4.8.
- Korsallergiska reaktioner mellan sojabönsprotein och jordnötsprotein har observerats

- Infusionen eller injektionen måste avbrytas omedelbart om tecken eller symtom på en överkänslighetsreaktion uppstår.

Vitamintoxicitet

- Patientens kliniska status och koncentration av vitamin i blodet ska övervakas för att undvika överdos och toxiska effekter, särskilt med vitamin A, D och E samt hos patienter som får tillskott av vitaminer från andra källor eller använder andra preparat som ökar risken för vitamintoxicitet.
- Övervakning är särskilt viktigt hos patienter som får långtidstillskott.

Hypervitaminos A

- Risken för hypervitaminos A och vitamin A-toxicitet (t ex hud- och benabnormaliteter, dubbelseende, cirros) är större hos t ex patienter med proteinbrist, patienter med nedsatt njurfunktion (även vid frånvaro av vitamin A-tillskott), patienter med nedsatt leverfunktion, patienter med liten kroppsstorlek (t ex pediatrika patienter) och patienter som får kronisk behandling.
- Akut leversjukdom hos patienter med fyllda av vitamin A-depåer i levern kan leda till manifestation av vitamin A-toxicitet.

Hypervitaminos D

- Överdrivna mängder av vitamin D kan orsaka hyperkalcemi och hyperkalcinuri
- Risken för vitamin D-toxicitet är större hos patienter med sjukdom och/eller störningar som kan leda till hyperkalcemi och/eller hyperkalcinuri eller patienter som får kronisk vitaminbehandling.

Hypervitaminos E

- Även om det är väldigt sällsynt, kan överdrivna mängder av vitamin E försvåra sårhäkning pga trombocytdysfunktion och störningar i blodkoagulationen.
- Risken för vitamin E-toxicitet är större hos patienter med nedsatt leverfunktion, patienter som har någon blödningsjukdom eller som får oral antikoagulationsbehandling, eller patienter som får kronisk vitaminbehandling.

Särskilda försiktighetsmått vid användning

Hepatiska effekter

- Övervakning av leverenzymparametrar rekommenderas hos patienter som får CERNEVIT. Särskilt noggrann övervakning rekommenderas hos patienter med gulsot eller andra tecken på kolestas. Fall av ökade leverenzymnivåer, inkluderande isolerade ökning av alaninaminotransferas (ALAT) har rapporterats hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom som får CERNEVIT (se avsnitt 4.8). Dessutom har förhöjda gallsyrenivåer (totala och enskilda gallsyror inkluderande glykocholsyra) rapporterats hos patienter som får CERNEVIT. På grund av innehållet av glykocholsyra krävs noggrann övervakning av leverfunktionen hos patienter med gulsot eller signifikanta kolestas-laborativärden vid upprepad och långvarig administrering.
- Det är känt att hepatobiliära sjukdomar inkluderande kolestas, hepatisk steatos, fibros och cirros, vilka kan leda till leversvikt, liksom kolecystit och gallsten kan utvecklas hos vissa patienter som får parenteral nutrition (inkluderande parenteral nutrition med vitamintillskott). Etiologin för dessa sjukdomar tros vara multifaktoriell och kan variera

mellan olika patienter. Patienter som utvecklar onormala laboratorieparametrar eller andra tecken på hepatobiliära sjukdomar ska tidigt bedömas av läkare med kunskap inom leversjukdom för att identifiera möjliga orsakande och bidragande faktorer samt terapeutiska och profylaktiska åtgärder.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion kan behöva individuellt anpassat vitamintillskott. Eftersom leversjukdom associeras med ökad känslighet för vitamin A-toxicitet, speciellt i kombination med överdriven, kronisk alkoholkonsumtion (se också Hypervitaminos A och hepatiska effekter ovan), ska förebyggande av vitamin A-toxicitet ges särskild uppmärksamhet.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion kan behöva individanpassat vitamintillskott beroende på grad av njurfunktionsnedsättning och andra samtidiga medicinska tillstånd. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ska särskild försiktighet iakttas för att upprätthålla adekvat vitamin D-status och förebygga vitamin A-toxicitet.

Generell övervakning

Det totala vitaminintaget från samtliga källor, såsom näringskällor, andra vitamintillskott eller läkemedel med vitaminer som inaktiva substanser (se avsnitt 4.5), ska beaktas.

Patientens kliniska tillstånd och vitaminnivåer ska övervakas för att säkerställa tillräckliga nivåer.

Det bör beaktas att vissa vitaminer, särskilt A, B₂ och B₆, är känsliga för ultraviolett ljus (t.ex. direkt eller indirekt solljus). Dessutom kan förlust av vitamin A, B₁, C och E leda till högre syrenivåer i lösningen. Dessa faktorer ska beaktas om tillräckliga vitaminnivåer inte uppnås.

- Patienter som får parenterala multivitaminer som enda vitamintillskott under långa tidsperioder ska övervakas för att säkerställa adekvat tillskott, till exempel:

- Vitamin A hos patienter med trycksår, sår, brännskador, korttarmssyndrom eller cystisk fibros
- Vitamin B₁ hos dialyspatienter
- Vitamin B₂ hos cancerpatienter
- Vitamin B₆ hos patienter med nedsatt njurfunktion
- Enskilda vitaminer för vilka behovet kan öka till följd av interaktioner med andra läkemedel (se avsnitt 4.5)

Brist på en eller flera vitaminer måste korrigeras genom specifikt tillskott.

CERNEVIT innehåller inte vitamin K, vilket ska administreras separat om nödvändigt.

Användning hos patienter med vitamin B₁₂-brist

Utvärdering av vitamin B₁₂-status rekommenderas innan behandling med CERNEVIT inleds hos patienter med risk för vitamin B₁₂-brist och/eller då behandling planeras pågå under flera veckor.

Hos vissa patienter med megaloblastisk anemi till följd av vitamin B₁₂-brist kan nivåerna av både cyanokobolamin (vitamin B₁₂) och folsyra i CERNEVIT vara tillräckliga för att få en ökning av erytrocyträkning, retikulocyträkning och hemoglobinvärden efter flera dagars administrering. Detta kan maskera en existerande vitamin B₁₂-brist, som kräver högre doser av cyanokobolamin än vad som finns i CERNEVIT.

När vitamin B₁₂-nivåer bedöms ska hänsyn tas till att nyligen intaget vitamin B₁₂ kan resultera i normala nivåer, trots en vävnadsbrist.

Interferens med kliniska laborietester

Biotin kan interferera med laborietester som bygger på biotin/streptavidin-interaktion, med antingen falskt sänkta eller falskt förhöjda testresultat som följd, beroende på analysen. Interferensrisken är högre hos barn och patienter med nedsatt njurfunktion och ökar med högre doser. Vid tolkning av resultaten från laborietester måste en möjlig biotininterferens övervägas, särskilt om en bristande koherens med de kliniska tecknen ses (t ex testresultat av sköldkörtelfunktionen som liknar Graves sjukdom hos asymtomatiska patienter som tar biotin, eller falskt negativa testresultat för troponin hos patienter med hjärtinfarkt som tar biotin). Alternativa tester som inte är känsliga för biotininterferens ska användas, om sådana finns, i fall där interferens misstänks. Laborariepersonalen bör kontaktas vid beställning av laborietester till patienter som tar biotin.

Ascorbinsyra kan störa urin- och blodglukostest (se avsnitt 4.5).

Användning hos äldre

Dosjusteringar ska generellt övervägas hos äldre patienter (minskad dos och/eller längre doseringsintervall) då försämrad lever- njur- och hjärtfunktion, samtidig sjukdom eller läkemedelsbehandling är mer vanligt förekommande.

Natriuminnehåll

CERNEVIT innehåller 24 mg natrium (1 mmol) per flaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Kompatibiliteten måste kontrolleras före blandning med andra infusionslösningar, särskilt när CERNEVIT tillsätts påsar innehållande binära parenterala näringsblandningar som kombinerar glukos, elektrolyter och en aminosyralösning samt med ternära blandningar som kombinerar glukos, elektrolyter och aminosyralösningar och lipider (se avsnitt 6.2 och 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan specifika vitaminer i CERNEVIT och andra läkemedel ska hanteras på lämpligt sätt.

Sådana interaktioner inkluderar:

- Antikonvulsiva: Folsyra kan öka metabolismen av några antiepileptika, såsom fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin och primidon, vilket kan öka risken för krampanfall. Plasmakoncentrationerna av antikonvulsiva bör övervakas vid samtidig användning av folat och efter att användningen upphört.
- Deferoxamin: Ökad risk för järninducerad hjärtsvikt till följd av ökad järnmobilisering genom suprafysiologiskt vitamin C-tillskott. För särskilda försiktighetsåtgärder, se produktresumén för deferoxamin.
- Etionamid: Kan orsaka pyridoxinbrist.
- Fluoropyrimidiner (5-fluorouracil, capecitabin, tegafur): Förhöjd cytotoxicitet i kombination med folsyra
- Folatantagonister, såsom metotrexat, sulfasalazin, pyrimetamin, triamteren, trimetoprim och höga doser av te-katekiner: Blockerar omvandlingen av folat till dess aktiva metaboliter och minskar effekten av tillskottet.
- Folatantimetaboliter (metotrexat, raltirexed): Tillskott av folsyra kan minska de antimetaboliska effekterna.
- Pyridoxinantagonister, inkluderande cykloserin, hydralazin, isoniazid, penicillamin och fenelzin: Kan orsaka pyridoxinbrist.
- Retinoider, inkluderande bexaroten: Ökar risken för toxicitet vid samtidig användning med vitamin A (se avsnitt 4.3 och 4.4 Hypervitaminos A).
- Tipranavir oral lösning: Innehåller 116 IE/ml av vitamin E, vilket överskrider det rekommenderade dagliga intaget.
- Vitamin K-antagonister: (t ex warfarin): Ökar den antikoagulerande effekten av vitamin E.

Interaktioner med ytterligare vitamintillskott:

En del läkemedel kan interagera med vissa vitaminer vid doser som är avsevärt högre än vad som uppnås med CERNEVIT. Detta ska beaktas hos patienter som får vitaminer från flera källor. När det är befogat ska patienter övervakas avseende sådana interaktioner och omhändertas på lämpligt sätt.

Andra interaktioner

Beroende på vilka reagenser som används, kan närvaro av askorbinsyra i blod och urin leda till falskt höga eller låga glukosvärden i vissa urin- och blodglukostest, inklusive teststickor och handhållna glukosmätare (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Läkare bör noga överväga de potentiella riskerna och nyttan för varje enskild patient innan förskrivning av CERNEVIT.

Graviditet

Inga säkerhetsdata finns tillgängliga för CERNEVIT under graviditet eller till ammande kvinnor. Detta läkemedel kan, om det är nödvändigt, förskrivas till gravida, förutsatt att man är uppmärksam på indikation och dosering för att undvika överdosering av vitaminer.

Amning

Användning av detta läkemedel rekommenderas ej till ammande kvinnor på grund av risken för överdosering av vitamin A hos den nyfödde.

Fertilitet

Det finns inte tillräckligt med data från användning av CERNEVIT med avseende på fertilitet hos manliga eller kvinnliga patienter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som inträffat efter administrering av CERNEVIT presenteras med relativ frekvens, inkluderande biverkningar som dokumenterats i kliniska studier och biverkningar som rapporterats efter introduktion på marknaden.

Biverkningsfrekvenserna anges enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar rapporterade för CERNEVIT i kliniska studier och efter introduktion på marknaden:

Organklass	Föredragen MedDRA-term	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner rapporterade som obehagskänsla i bröstet, hudutslag, urtikaria, erytem, anafylaktisk chock	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Ökade nivåer av leverenzym (aspartataminotransferas, alaninaminotransferas, gammaglutamyltransferas, alkalisk fosfatas)	Ingen känd frekvens

Överkänslighetsreaktioner mot något av innehållsämnen utgörs främst av allergiska reaktioner mot vitamin B₁. Allvarlighetsgraden kan variera från mycket milda till allvarliga reaktioner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akut eller kronisk överdosering av vitaminer (särskilt A, B₆, D och E) kan orsaka symtomatisk hypervitaminos.

Risken för överdos är särskilt stor hos patienter som får vitaminer från flera källor, om det totala tillskottet av ett vitamin inte är i enlighet med patientens individuella behov och hos patienter med ökad känslighet för hypervitaminos (se avsnitt 4.4).

Tecken på överdosering av CERNEVIT beror oftast på administrering av för höga doser av vitamin A.

Kliniska tecken på akut överdosering av vitamin A (doser som överstiger 150 000 IE):

- gastrointestinala störningar, huvudvärk, ökat intrakraniellt tryck, papillödem, psykiatriska störningar, irritabilitet, eller till och med krampanfall, fördröjd generaliserad deskvamation.

Kliniska tecken på kronisk intoxication (förlängt vitamin A-tillskott med supra-fysiologiska doser hos patienter som ej har brist):

- ökat intrakraniellt tryck, kortikal hyperostos i långa ben och prematur epifystillslutning. Diagnosen är generellt baserad på förekomsten av ömma och smärtsamma subkutana svullnader i lemmarnas extremiteter. Röntgen visar på periostal diafysförtjockning av armbågsbenet, vadbenet, nyckelbenen och revbenen.

Kliniska tecken på neurotoxicitet

Pyridoxin- (vitamin B₆) hypervitaminos och toxicitet (perifer neuropati, ofrivilliga rörelser) har rapporterats hos patienter som tagit höga doser, under en lång tidsperiod och vid kronisk hemodialys, där intravenösa multivitaminerna innehållande 4 mg pyridoxin administrerats tre gånger per vecka.

Behandling i händelse av akut eller kronisk överdosering

Behandling av överdosering med CERNEVIT består av att administreringen av CERNEVIT stoppas och att andra åtgärder vidtas såsom kliniskt befogat (t ex reducering av kalciumintaget, ökad diures och rehydrering).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: B05XC – Vitaminer

CERNEVIT är en balanserad blandning av vatten- och fettlösliga vitaminer, som ger det dagliga behovet vid parenteral nutrition.

CERNEVITs farmakodynamiska egenskaper är desamma som hos de 12 enskilda vitaminerna i blandningen.

Huvudegenskaperna är följande:

Vitamin A:	Involverad i celltillväxt och differentiering, och i synens fysiologiska mekanismer.
Vitamin D:	Reglerar kalcium- och fosformetabolismen i ben och njurar.
Vitamin E:	Antioxidativa egenskaper förhindrar bildandet av toxiska oxidationsprodukter och skyddar cellulära beståndsdelar.
Vitamin B ₁ (tiamin):	Bildar tillsammans med ATP ett coenzym som verkar i kolhydratmetabolismen.
Vitamin B ₂ (riboflavin):	Fungerar som coenzym i cellens energimetabolism, vävnadsrespirationssystem och makronutritionsmekanismer.
Vitamin B ₃ (PP):	Fungerar som en komponent i NAD- och NADP-coenzymen i oxidations-reduktions-reaktioner nödvändiga för makronutritionsmetabolismen och vävnadsrespirationen.
Vitamin B ₅ (pantotensyra):	Prekursor till coenzym A, som har samband med den oxidativa metabolismen av kolhydrater, glukoneogenesen, syntesen av fettsyror, steroler, steroidhormoner och porfyriner.
Vitamin B ₆ (pyridoxin):	Fungerar som ett coenzym i metabolismen av proteiner, kolhydrater och fett.
Vitamin B ₁₂ :	En exogen källa som behövs för nukleoprotein- och myelinsyntes, cellreproduktion, normal tillväxt och underhållet av normal erytropoes.
Vitamin C:	Antioxidativa egenskaper, nödvändiga för bildande och upprätthållande av intercellulära ämnen och kollagen, katekolaminbiosyntes, syntes av karnitin och steroider, metabolism av folsyra och tyrosin.
Folsyra:	Exogen källa som behövs för nukleoproteinsyntes och underhållet av normal erytropoes.
Biotin:	Bundet till minst fyra enzymer är det involverat i energimetabolism, inklusive glukoneogenesen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos patienter som får CERNEVIT, återuppbyggs och vidhålls plasmakoncentrationerna av vitamin A, D och E på en normal nivå under långvarig parenteral nutrition.

De farmakokinetiska egenskaperna hos CERNEVIT är desamma som hos de 12 enskilda vitaminerna i blandningen.

Egenskaperna är följande:

Vitamin A:	Normala serumnivåer ligger mellan 80-300 IE/ml; bundet till protein; utsöndras huvudsakligen i gallan samt även i urinen.
Vitamin D:	Aktiv efter hydroxylering i levern och i njurarna; bunden till ett protein; utsöndras huvudsakligen i gallan samt i urinen.
Vitamin E:	Transporteras runt i blodet av lipoproteiner; omvandlas till lakton i levern och utsöndras huvudsakligen i urinen.
Vitamin B ₁ (tiamin):	90% transporteras av erythrocyter. I plasma är merparten bundet till albumin; utsöndras huvudsakligen i urinen.

Vitamin B ₂ (riboflavin):	Bundet till proteiner i plasma med mycket varierande plasmanivåer; utsöndras huvudsakligen i urinen i dess fria form eller som metaboliter.
Vitamin B ₃ (PP):	Återfinns i syra- och amidformer i plasma; utsöndras i urinen i dess fria form eller som metaboliter.
Vitamin B ₅ (pantotensyra):	Återfinns i fri form eller som coenzym A i plasma och i erythrocyter; utsöndras i urinen.
Vitamin B ₆ (pyridoxin):	Metaboliseras i levern och utsöndras i urinen.
Vitamin B ₁₂ :	Normala serumkoncentrationer ligger mellan 200-900 pg/ml; bundet till proteiner; lagras i levern, distribueras till mjölken; 50-90% av dosen utsöndras i urinen.
Vitamin C:	Vid normala koncentrationer (8–14 mg/l) är den renala tubulära reabsorptionen fullständig. Över dessa koncentrationer utsöndras överskottet i urinen.
Folsyra:	Normala serumkoncentrationer ligger mellan 0,005-0,015 mikrogram/ml; distribueras i alla vävnader, den metaboliseras och lagras i levern; vid höga doser överskrids maximal renal tubulär reabsorption med utsöndring i urinen.
Biotin:	Återfinns i fri form eller bundet till proteiner i plasman, huvudsakligen lagrat i levern; utsöndras huvudsakligen oförändrat i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga specifika prekliniska studier har genomförts med CERNEVIT.

Prekliniska säkerhetsstudier utförda för varje enskilt innehållsämne i CERNEVIT har inte visat någon potentiell risk för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycin, glykocholsyra, sojalecitin, natriumhydroxid, saltsyra

6.2 Inkompatibiliteter

CERNEVIT kan vara inkompatibelt eller instabilt vid användning i parenterala näringslösningar (vanligen bestående av aminosyror, glukos eller lipidemulsioner) eller andra tillsatser, såsom elektrolyter och spårämnen.

- Tillsätt inte andra läkemedel eller substanser utan att först bekräfta deras kompatibilitet och stabiliteten hos den slutliga lösningen.
- Läkemedel som är inkompatibla med CERNEVIT får inte administreras samtidigt, genom samma infusions slang (t.ex. via Y-koppling), utan måste ges genom separata infusions slangar.
- Inkompatibilitet mellan vitaminer och andra läkemedel, däribland antibiotika och spårämnen har rapporterats. Exempel innefattar:

- Vitamin A och tiamin i CERNEVIT kan reagera med bisulfider i parenterala nutritionslösningar (t ex till följd av blandning), vilket leder till nedbrytning av vitamin A och tiamin.
- Ett förhöjt pH hos en lösning kan öka nedbrytningen av vissa vitaminer. Detta ska beaktas vid tillsats av alkaliska lösningar till blandningar som innehåller CERNEVIT.
- Folsyrastabilitet kan försämrats vid ökade kalciumkoncentrationer i en blandning.

Se lämpliga kompatibilitetsreferenser och riktlinjer vid behov. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel om inte kompatibilitet och stabilitet har visats. Se avsnitt 6.6 för mer information.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i ytterkartongen.

Efter beredning har fysikalisk-kemisk stabilitet visats för 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och omständigheterna före användning användarens ansvar. Förvaringstiden skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C – 8 °C, med undantag för om beredningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i injektionsflaska i brunt glas (typ I).

Kartong med 1, 10 eller 20 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Rekonstitution och beredning av en tillsats till parenteral nutrition måste ske under aseptiska förhållanden.
- Använd inte om förpackningen är skadad.
- Blanda försiktigt för att lösa upp det frystorkade pulvret.
- Innan överföring sker från flaskan måste CERNEVIT vara fullständigt upplöst.
- Använd endast läkemedlet om den färdigberedda lösningen är klar.
- Blanda den slutliga lösningen noggrant när CERNEVIT används som tillsats i parenteral nutrition.
- Kontrollera lösningen avseende eventuella färgförändringar och/eller eventuella utfällningar, olösliga komplex eller kristaller efter tillsats av CERNEVIT till en parenteral nutritionslösning.
- Oanvänd, beredd CERNEVIT ska kasseras och inte sparas för senare administrering.

- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom om kompatibilitet och stabilitet visats (se avsnitt 4.2). Kontakta tillverkaren för ytterligare information. Kompatibilitet med lösningar som administreras genom samma infusions slang måste kontrolleras (se avsnitt 6.2).

Anvisningar för blandning

Med hjälp av en spruta, tillsätt 5 ml vatten för injektionsvätskor, glukos 50 mg/ml lösning eller natriumklorid 9 mg/ml lösning till injektionsflaskan.

Blanda försiktigt för att lösa upp pulvret.

Den erhållna lösningen är gul-orange till färgen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Oy
PB 119
00181 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16578

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.11.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 26.2.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.06.2021