

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Numeta G 16% E Emulsion zur Infusion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das Arzneimittel wird in einem Dreikammer-Beutel geliefert. Jeder Beutel enthält eine sterile, pyrogenfreie Kombination aus einer Glucoselösung, einer pädiatrischen Aminosäurenlösung mit Elektrolyten und einer Lipidemulsion, wie im Folgenden beschrieben.

Falls keine Lipide verabreicht werden sollen, kann nur die Trenn-Naht zwischen der Kammer mit Aminosäuren/Elektrolyten und Glucose geöffnet werden, so dass die Trenn-Naht zwischen Aminosäuren- und Lipid-Kammer verschlossen bleibt. Der Inhalt des Beutels kann anschließend mit oder ohne Lipide infundiert werden. Nach dem Mischen der Inhalte der zwei (Aminosäuren und Glucose, 2-Kammer-Beutel, 376 ml Lösung) oder drei Kammern (Aminosäuren, Glucose und Lipide, 3-Kammer-Beutel, 500 ml Emulsion) erhält man folgende Zusammensetzung:

Zusammensetzung		
Wirkstoffe	Aktivierter 2KB (376 ml)	Aktivierter 3KB (500 ml)
Aminosäuren-Kammer		
Alanin	1,03 g	1,03 g
Arginin	1,08 g	1,08 g
Asparaginsäure	0,77 g	0,77 g
Cystein	0,24 g	0,24 g
Glutaminsäure	1,29 g	1,29 g
Glycin	0,51 g	0,51 g
Histidin	0,49 g	0,49 g
Isoleucin	0,86 g	0,86 g
Leucin	1,29 g	1,29 g
Lysin-Monohydrat (entspricht Lysin)	1,59 g (1,42 g)	1,59 g (1,42 g)
Methionin	0,31 g	0,31 g
Ornithinhydrochlorid (entspricht Ornithin)	0,41 g (0,32 g)	0,41 g (0,32 g)
Phenylalanin	0,54 g	0,54 g
Prolin	0,39 g	0,39 g
Serin	0,51 g	0,51 g
Taurin	0,08 g	0,08 g
Threonin	0,48 g	0,48 g
Tryptophan	0,26 g	0,26 g
Tyrosin	0,10 g	0,10 g
Valin	0,98 g	0,98 g
Natriumchlorid	0,30 g	0,30 g
Kaliumacetat	1,12 g	1,12 g
Calciumchlorid-Dihydrat	0,46 g	0,46 g

Tabelle 1

Beutelgröße	50%ige Glucose-lösung	5,9%ige Aminosäurenlösungen mit Elektrolyten	12,5%ige Lipid-emulsion
500 ml	155 ml	221 ml	124 ml

Zusammensetzung		
Wirkstoffe	Aktivierter 2KB (376 ml)	Aktivierter 3KB (500 ml)
Magnesium-acetat-Tetrahydrat	0,33 g	0,33 g
Wasserhaltiges Natriumglycerophosphat (Ph.Eur.)	0,98 g	0,98 g
Glucose-Kammer		
Glucose-Monohydrat (entspricht D-Glucose)	85,25 g (77,50 g)	85,25 g (77,50 g)
Lipid-Kammer		
Raffiniertes Olivenöl (ca. 80 %) + raffiniertes Sojaöl (ca. 20 %)	–	15,5 g

2KB = Zweikammerbeutel, 3KB = Dreikammerbeutel

Tabelle 2

Zusammensetzung				
	Aktivierter 2KB		Aktivierter 3KB	
Pro Volumeneinheit (ml)	376	100	500	100
Stickstoff (g)	2,0	0,52	2,0	0,39
Aminosäuren (g)	13,0	3,45	13,0	2,6
Glucose (g)	77,5	20,6	77,5	15,5
Lipide (g)	0	0	15,5	3,1
Energie				
Gesamtkalorien (kcal)	362	96	517	103
Nichteiweiß-Kalorien (kcal)	310	82	465	93
Glucosekalorien (kcal)	310	82	310	62
Fettkalorien (kcal) ^a	0	0	155	31
Verhältnis Nichteiweiß-Kalorien/Stickstoff (kcal/g N)	158	158	237	237
Fettkalorien/(% Nichteiweiß-Kalorien)	–	–	33	33
Fettkalorien/(% Gesamtkalorien)	–	–	30	30
Elektrolyte				
Natrium (mmol)	11,6	3,1	12,0	2,4
Kalium (mmol)	11,4	3,0	11,4	2,3
Magnesium (mmol)	1,6	0,41	1,6	0,31
Calcium (mmol)	3,1	0,82	3,1	0,62
Phosphat ^b (mmol)	3,2	0,85	4,4	0,87
Acetat (mmol)	14,5	3,9	14,5	2,9
Malat (mmol)	4,3	1,1	4,3	0,86
Chlorid (mmol)	13,8	3,7	13,8	2,8
pH-Wert (ca.)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolarität ca. (mOsm/L)	1585	1585	1230	1230

^a Einschließlich der Kalorien aus Eilecithin

^b Einschließlich Phosphat aus der Eilecithin-Komponente der Lipidemulsion

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Die gebrauchsfertig gemischte Lösung/Emulsion enthält:

Siehe Tabelle 2

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Infusion.

Aussehen vor dem Mischen:

- Die Lösungen in den Aminosäuren- und Glucosekammern sind klar und farblos bis hellgelb.
- Die Lipidemulsion ist homogen und milchig-weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Numeta G 16% E dient der parenteralen Ernährung von reifen Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis 2 Jahren, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung hängt von Energiebedarf, Gewicht, Alter, klinischem Zustand und der Fähigkeit des Patienten ab, die Bestandteile von Numeta zu metabolisieren, sowie von der zusätzlichen oralen/enteralen Energie- und/oder Proteinzufuhr. Die gesamte Elektrolyt- und Makronährstoffzusammensetzung hängt von der Anzahl der miteinander vermischten Kammern ab (siehe Abschnitt 2).

Die maximale Tagesdosis sollte nicht überschritten werden. Die festgelegte Zusammensetzung des Mehrkammerbeutels, kann nicht gleichzeitig den Nährstoffbedarf jedes Patienten erfüllen. Es gibt klinische Situationen in denen der Bedarf eines Patienten von der festgelegten Zusammensetzung des Beutels abweicht.

Die maximal empfohlene Infusionsrate pro Stunde und das maximal empfohlene Volumen pro Tag hängen von den Inhaltsstoffen ab. Sobald bei einem der genannten Inhaltsstoffe die maximale Dosis erreicht ist, ist damit die maximale Tagesdosis erreicht. Folgende Richtlinien gelten für die maximal empfohlene Infusionsrate pro Stunde und das maximal empfohlene Volumen pro Tag: Siehe Tabelle 3

Art der Anwendung

Hinweise zur Zubereitung und Handhabung der Lösung/Emulsion zur Infusion siehe Abschnitt 6.6.

Wegen seiner hohen Osmolarität darf Numeta unverdünnt nur durch eine zentrale Vene verabreicht werden. Wird Numeta jedoch ausreichend mit Wasser für Injektionszwecke verdünnt, wird die Osmolarität gesenkt und die Infusion kann periphervenös erfolgen. Die folgende Tabelle gibt an, wie die Verdünnung die Osmolarität der Lösungen beeinflusst.

Beispiele für die Osmolarität der aktivierten 2KB- und 3KB-Mischungen nach Zusatz von Spurenelementen, Vitaminen und Wasser für Injektionszwecke.

Siehe Tabelle 4

Zusammensetzung der handelsüblichen Spurenelement-Präparate

Zusammensetzung pro Durchstechflasche	TE2 (10 ml)
Eisen	8,9 µmol oder 0,5 mg
Zink	15,3 µmol oder 1 mg
Selen	0,6 µmol oder 0,05 mg
Kupfer	4,7 µmol oder 0,3 mg
Jod	0,4 µmol oder 0,05 mg
Fluor	26,3 µmol oder 0,5 mg
Molybdän	0,5 µmol oder 0,05 mg
Mangan	1,8 µmol oder 0,1 mg
Kobalt	2,5 µmol oder 0,15 mg
Chrom	0,4 µmol oder 0,02 mg

Tabelle 3

	Aktivierter 2KB (376 ml)	Aktivierter 3KB (500 ml)
Maximale Infusionsrate in ml/kg/Stunde	5,8	5,5
Dies entspricht:		
Aminosäure in g/kg/Stunde	0,20 ^a	0,14
Glucose in g/kg/Stunde	1,2	0,85
Lipide in g/kg/Stunde	0	0,17 ^a
Maximal zulässige Menge in ml/kg/Tag	72,3	96,2
Dies entspricht:		
Aminosäure in g/kg/Tag	2,5 ^a	2,5 ^a
Glucose in g/kg/Tag	14,9	14,9
Lipide in g/kg/Tag	0	3,0

^a Limitierender Parameter gemäß ESPEN-ESPGHAN-Richtlinien

Tabelle 4

	Aminosäuren und Glucose (Aktivierter 2KB)	Aminosäuren, Glucose und Lipide (Aktivierter 3KB)
Ausgangsvolumen im Beutel (ml)	376	500
Ausgangsmolarität (mOsm/l ca.)	1585	1230
Volumen des hinzugefügten Wassers (ml)	450	350
Zugesetzte Spurenelemente (TE) ^a	5 ml TE2	5 ml TE2
Zugesetzte Vitamine ^a	½ Durchstechflasche V1	½ Durchstechflasche V1 + ½ Durchstechflasche V2
Endvolumen nach Zusatz (ml)	836	860
Osmolarität nach Zusatz (mOsm/l ca.)	715	715

^a Die Zusammensetzung der Vitamin- und Spurenelement-Präparate ist nachfolgend dargestellt.

Zusammensetzung der handelsüblichen Vitaminpräparate

Zusammensetzung pro Durchstechflasche	V1	V2*
Vitamin B1	2,5 mg	–
Vitamin B2	3,6 mg	–
Nicotinamid	40 mg	–
Vitamin B6	4,0 mg	–
Pantothenensäure	15,0 mg	–
Biotin	60 µg	–
Folsäure	400 µg	–
Vitamin B12	5,0 µg	–
Vitamin C	100 mg	–
Vitamin A	–	2300 I.E.
Vitamin D	–	400 I.E.
Vitamin E	–	7 I.E.
Vitamin K	–	200 µg

* V2 (fettlösliche Vitamine) z. B. Vitalipid Infant

Die Infusionsgeschwindigkeit soll während der ersten Stunde der Infusion schrittweise erhöht werden. Zum Absetzen von Numeta soll die Infusionsgeschwindigkeit während der letzten Stunde schrittweise verringert werden. Die Infusionsrate ist unter Berücksichtigung der verordneten Dosis, des täglich aufgenommenen Volumens und der Infusionsdauer anzupassen, siehe Abschnitt 4.9.

Derselbe Beutel darf nicht länger als 24 Stunden aktiviert, angehängt und infundiert werden. Zyklische Infusionen müssen sich nach der metabolischen Toleranz des Patienten richten.

Die parenterale Ernährung kann so lange fortgesetzt werden, wie es der klinische Zustand des Patienten erfordert.

Dieses Produkt enthält Elektrolyte und kann durch handelsübliche Elektrolytpräparate nach Ermessen des behandelnden Arztes und dem klinischen Bedarf des Patienten ergänzt werden, siehe Abschnitt 6.6.

Vitamine und Spurenelemente können nach Ermessen des behandelnden Arztes und dem klinischen Bedarf des Patienten hinzugefügt werden, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Allgemeine Gegenanzeigen einer intravenösen Infusion von Numeta bei Verwendung als Zweikammerbeutel sind:

- Überempfindlichkeit gegen Ei-, Soja- oder Erdnussproteine, gegen die Wirkstoffe, einen der sonstigen Bestandteile (gelistet in Abschnitt 6.1) oder Bestandteile des Beutels.
- Angeborene Störungen des Aminosäurestoffwechsels
- Pathologisch erhöhte Plasmaspiegel von Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und/oder Phosphor
- Wie bei allen calciumhaltigen Infusionslösungen, eine gleichzeitige Verabrei-

chung mit Ceftriaxon bei Neugeborenen (≤ 28 Tage) Dies gilt sogar bei Verwendung verschiedener venöser Zugänge (Risiko der Bildung von Präzipitaten tödlicher Ceftriaxon-Kalzium-Salze im Blutkreislauf des Neugeborenen) (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 6.2)

- Schwere Hyperglykämie

Die Verabreichung von Lipiden (Anwendung von Numeta G 16% E als intravenöse Emulsion im Dreikammerbeutel) ist außerdem in folgenden klinischen Situationen kontraindiziert:

- Schwere Hyperlipidämie oder schweren Störungen des Lipidmetabolismus, gekennzeichnet durch Hypertriglyceridämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer allergischen Reaktion (wie z. B. Fieber, Schwitzen, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Hautausschläge oder Dyspnoe) ist die Infusion unverzüglich abzubrechen.

Es wurde über tödliche Ausgänge mit Kalzium-Ceftriaxon Präzipitaten in Lungen und Nieren reifer Neugeborener, die jünger als ein Monat waren berichtet.

Aufgrund der Gefahr der Ausfällung von Ceftriaxon-Kalzium Salzen darf Patienten jeglichen Alters Ceftriaxon nicht mit kalziumhaltigen Infusionslösungen, einschließlich Numeta, gemischt oder gleichzeitig verabreicht werden. Dies gilt auch wenn unterschiedliche Infusionsschläuche und Infusionsstellen verwendet werden.

Dennoch kann man Patienten, die älter als 28 Tage sind Ceftriaxon und eine kalziumhaltige Infusionslösungen hintereinander verabreichen, falls unterschiedliche Infusionsstellen benutzt werden oder falls die Infusionsschläuche zwischen den Infusionen ausgetauscht oder gründlich mit einer Lösung physiologischer Salzkonzentration durchgespült wurden um Ausfällungen zu vermeiden.

Es wurde über Lungenembolien und Atemnot bei parenteral ernährten Patienten berichtet, welche durch Präzipitate in den Lungengefäßen verursacht wurden. In manchen Fällen mit tödlichem Ausgang. Übermäßiger Zusatz von Kalzium und Phosphat erhöht das Risiko der Bildung von Kalzium-Phosphat-Präzipitaten (siehe Abschnitt 6.2). Über verdächtige Ausfällungen im Blutkreislauf wurde ebenfalls berichtet.

Zusätzlich zur Kontrolle der Lösung, sollte zusätzlich das Infusionsset und der Katheter regelmäßig auf Niederschläge überprüft werden.

Falls Zeichen einer Atemnot auftreten, sollte die Infusion angehalten und eine medizinische Beurteilung durchgeführt werden.

Vor dem Zusetzen von Arzneimitteln die Kompatibilität überprüfen, da es durch Ausfällungen oder Destabilisierung der Lipid-emulsion zu einem Gefäßverschluss kommen kann, siehe Abschnitte 6.2 und 6.6.

Bei Verwendung von Venenkathetern zur Verabreichung parenteraler Arzneimittel oder bei schlecht gepflegten Kathetern kann es zu Infektionen und Sepsis kommen. Immunsuppression, verursacht durch Er-

krankungen oder Arzneimittel kann Infektionen und Sepsis begünstigen. Durch sorgfältige Überwachung der Laborwerte und Symptome des Patienten wie Fieber/Schüttelfrost, Leukozytose, technische Komplikationen mit dem Gefäßzugang und Hyperglykämie können Infektionen frühzeitig erkannt werden. Patienten, die parenteral ernährt werden müssen, neigen aufgrund von Mangelernährung und/oder der Grunderkrankung, häufig zu infektiösen Komplikationen. Durch eine streng aseptische Arbeitsweise beim Legen und bei der Handhabung des Katheters sowie bei der Zubereitung der Nährlösung kann das Auftreten septischer Komplikationen reduziert werden.

Bei anderen Präparaten zur parenteralen Ernährung wurde über ein so genanntes „Fat-Overload-Syndrom“ (Fettüberladungssyndrom) berichtet. Eine verminderte Fähigkeit zur Ausscheidung der in Numeta enthaltenen Lipide kann zu einem „Fat-Overload-Syndrom“ führen.

Die erhöhte Nährstoffzufuhr eines stark mangelernährten Patienten kann zum Refeeding-Syndrom führen, das durch intrazelluläre Verschiebung von Kalium, Phosphor und Magnesium gekennzeichnet ist, während beim Patienten ein anaboler Effekt eintritt. Darüber hinaus kann es zu Thiamin-Mangel und Flüssigkeitsretention kommen. Daher wird empfohlen die parenterale Ernährung möglichst langsam und vorsichtig einzuleiten und dabei Flüssigkeitshaushalt, Elektrolyte, Spurenelemente und Vitamine engmaschig zu kontrollieren.

Numeta darf nur über eine zentrale Vene verabreicht werden, es sei denn, es wurde entsprechend verdünnt (siehe Abschnitt 4.2). Werden Zusätze verwendet, soll vor der Verabreichung über eine periphere Vene die Osmolarität der Mischlösung berechnet werden, um eine Venenreizung zu vermeiden.

Nicht mehrere Kunststoffbeutel in Serie miteinander verbinden, um eine Luftembolie aufgrund von Luft einschüssen im Primärbeutel zu verhindern.

Lipide, Vitamine, zusätzliche Elektrolyte und Spurenelemente sind nach Bedarf zuzuführen.

Vorsichtsmaßnahmen

Es sollen keine anderen Arzneimittel oder Substanzen in eine der drei Kammern des Beutels oder zur rekonstituierten Lösung hinzugegeben werden ohne vorher die Kompatibilität und die Stabilität der endgültigen Lösung zu überprüfen (vor allem die Stabilität der Lipid-Emulsion) (siehe Abschnitte 6.2 und 6.6)

Während der gesamten Therapie sind Wasser- und Elektrolythaushalt, Serumosmolarität, Triglyceridkonzentrationen im Serum, Säure-Basen-Haushalt, Blutzuckerspiegel, Leber- und Nierenfunktion, Blutbild einschließlich Thrombozyten und Gerinnungsparameter zu überwachen.

Bei instabilen Zuständen (z. B. nach schwerem Trauma, nicht kompensierter Diabetes mellitus, akute Phase eines Kreislaufschocks, akuter Myokardinfarkt, schwere metabolische Azidose, schwere Sepsis und

hyperosmolares Koma) ist die Verabreichung von Numeta unbedingt zu überwachen und an den klinischen Bedarf des Patienten anzupassen.

Herz-Kreislauf-System

Bei Patienten mit Lungenödem oder Herzinsuffizienz nur mit Vorsicht anwenden. Flüssigkeitshaushalt sorgfältig überwachen.

Niere

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz nur mit Vorsicht anwenden. Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus einschließlich Magnesium (siehe Hypermagnesiämie) bei diesen Patienten engmaschig überwachen.

Schwere Störungen des Wasser- und Elektrolytgleichgewichts, schwere Flüssigkeitsüberladung und schwere Stoffwechselstörungen müssen vor Beginn der Infusion korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Leber/Gastrointestinaltrakt

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, einschließlich Cholestase oder Anstieg der Leberenzyme nur mit Vorsicht anwenden. Leberfunktionsparameter sorgfältig kontrollieren.

Endokrines System und Stoffwechsel

Stoffwechselkomplikationen können auftreten, wenn die Nährstoffzufuhr nicht an den Bedarf des Patienten angepasst wird oder die Stoffwechselkapazität eines bestimmten Nahrungsbestandteils nicht exakt ermittelt wurde. Durch inadäquate oder übermäßige Nährstoffzufuhr oder Verabreichung einer Mischlösung, die nur unzureichend auf den Bedarf des betreffenden Patienten abgestimmt wurde, kann es zu negativen Auswirkungen auf den Stoffwechsel kommen.

Die Konzentrationen der Triglyceride im Serum und die Lipid-Clearance des Patienten müssen regelmäßig überprüft werden. Bei Verdacht auf eine Lipidstoffwechselstörung wird empfohlen, die Triglyceridkonzentrationen im Serum zu überwachen, sofern dies klinisch erforderlich ist.

Bei Hyperglykämie muss die Infusionsrate von Numeta angepasst und/oder Insulin verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.9.

Hämatologie

Bei Patienten mit schweren Blutgerinnungsstörungen nur mit Vorsicht anwenden. Blutbild und die Gerinnungsparameter sorgfältig überwachen.

Hypermagnesiämie

Numeta G 16% E führt bei Verabreichung der maximalen Dosis zu einer Magnesium-Aufnahme von 0,3 mmol/kg/Tag (siehe Abschnitt 4.2). Es besteht die Möglichkeit der Entwicklung einer Hypermagnesiämie. Zeichen einer Hypermagnesiämie sind allgemeine Schwäche, Hyporeflexie, Übelkeit, Erbrechen, Hypokalzämie, Ateminsuffizienz, Hypotonie und Arrhythmien. Da die Zeichen einer Hypermagnesiämie eventuell nicht erkannt werden, wird zu Behandlungsbeginn und in angemessenen Abständen entsprechend der klinischen Routine und den Anforderungen des einzelnen Patienten zur Überwachung der Magnesiumspiegel geraten. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Hypermagnesiämie, einschließlich Patienten mit beeinträchtigter

Nierenfunktion, Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, aufgrund derer sie dem Risiko für die Entwicklung einer Hypermagnesiämie unterliegen, oder Patienten, die Magnesium aus anderen Quellen erhalten, einschließlich Neugeborene, deren Mütter ante partum Magnesium erhielten.

Wenn die Magnesiumspiegel im Serum erhöht sind (oberhalb der Normalwerte des Referenzbereichs), sollte die Infusion von Numeta entsprechend dessen, was als klinisch angemessen und sicher erachtet wird, beendet oder die Infusionsrate reduziert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakodynamischen Interaktionsstudien mit Numeta durchgeführt.

Numeta darf aufgrund des Risikos einer Pseudoagglutination nicht gleichzeitig mit Blut durch dasselbe Infusionsset verabreicht werden.

Wie für andere calciumhaltige Infusionslösungen ist die gleichzeitige Verabreichung von Ceftriaxon und Numeta G 16% E bei reifen Neugeborenen (≤ 28 Tage) kontraindiziert. Dies gilt sogar bei Verwendung verschiedener venöser Zugänge (Risiko einer fatalen Präzipitatbildung von Ceftriaxon-Calciumsalzen im Blutkreislauf des Neugeborenen).

Bei Patienten jeglichen Alters (einschließlich Erwachsene) darf Ceftriaxon nicht gemischt oder gleichzeitig mit jeglicher calciumhaltigen Infusionslösung, einschließlich Numeta, verabreicht werden, auch nicht über unterschiedliche Infusionsschläuche oder Infusionsstellen um die Gefahr einer Präzipitatbildung von Ceftriaxon-Calcium Salzen zu vermeiden (Siehe Abschnitt 4.4). Dennoch kann man Patienten, die älter als 28 Tage sind Ceftriaxon und eine calciumhaltige Infusionslösungen hintereinander verabreichen, falls unterschiedliche Infusionsstellen benutzt werden oder falls die Infusionsschläuche zwischen den Infusionen ausgetauscht oder gründlich mit einer Lösung physiologischer Salzkonzentration durchgespült wurden um Ausfällungen zu vermeiden.

Oliven- und Sojaöl haben einen natürlichen Gehalt an Vitamin K1, das der blutgerinnungshemmenden Wirkung von Cumarin (oder Cumarin-Derivaten einschließlich Warfarin) entgegenwirken kann.

Wegen des Kaliumgehalts von Numeta ist aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos bei Patienten, die gleichzeitig mit kaliumsparenden Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren), ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten oder Immunsuppressiva wie Tacrolimus und Cyclosporin behandelt werden, besondere Vorsicht geboten.

Die in dieser Emulsion enthaltenen Lipide können die Ergebnisse bestimmter Labortests verfälschen (z. B. Bestimmung von Bilirubin, Lactatdehydrogenase, Sauerstoffsät-

Nebenwirkungen im Rahmen klinischer Studien		
System-Organklasse (SOC)	Bevorzugter MedDRA-Begriff	Häufigkeit ^b
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypophosphatämie ^a	Häufig
	Hyperglykämie ^a	Häufig
	Hyperkalzämie ^a	Häufig
	Hypertriglyceridämie ^a	Häufig
	Hyponatriämie ^a	Häufig
	Hyperlipidämie	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	Cholestase	Gelegentlich

^a Während der Infusion entnommene Blutproben (nicht in nüchternem Zustand).

^b Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

tigung, Hämoglobinkonzentration), wenn die Blutproben entnommen werden, bevor alle Lipide ausgeschieden wurden. Lipide sind im Allgemeinen nach einer Fettkarenz von 5 bis 6 Stunden ausgeschieden.

Siehe Abschnitt 6.2 „Inkompatibilitäten“.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit der Verabreichung von Numeta wurde in einer Phase-III-Studie beurteilt. Einhundertneunundfünfzig (159) pädiatrische Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten Numeta.

In der oben stehenden Tabelle sind die in dieser Studie beobachteten Nebenwirkungen zusammengefasst.

Über folgende Nebenwirkungen für andere Mischlösungen zur parenteralen Ernährung wurde berichtet:

Fettüberladungssyndrom: Es kann durch eine unsachgemäße Anwendung (z. B. Überdosierung und/oder eine höhere Infusionsrate als empfohlen, siehe Abschnitt 4.9) hervorgerufen werden. Diese Anzeichen und Symptome können auch bei sachgemäßer Anwendung auftreten. Eine verminderte oder eingeschränkte Fähigkeit zur Metabolisierung der in Numeta enthaltenen Lipide, begleitet von einer verlängerten Plasma Clearance können zu dem so genannten "Fat-Overload-Syndrom" (Fettüberladungssyndrom) führen. Dieses Krankheitsbild geht mit einer plötzlichen Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten einher und wird durch Symptome wie Hyperlipidämie, Fieber, Fettinfiltration der Leber (Hepatomegalie), Verschlechterung der Leberfunktion, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Gerinnungsstörungen und Manifestationen im zentralen Nervensystem z. B. Koma charakterisiert. Das Syndrom bildet sich normalerweise wieder zurück, nachdem die Infusion der Lipidemulsion beendet wurde.

Präzipitate in den Lungengefäßen (Lungenembolie und Atemnot) (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung (Überdosierung und/oder höherer Infusionsrate als empfohlen) kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Störungen des Elektrolythaushalts und Anzeichen von Hypervolämie oder Azidose kommen, möglicherweise mit tödlichen Folgen. In diesen Fällen muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Falls medizinisch angemessen, kann eine weitere Intervention erforderlich sein.

Wenn die Infusionsrate übersteigt, kann dies zu Hyperglykämie, Glucosurie oder hyperosmolarem Syndrom führen.

Eine verminderte oder eingeschränkte Fähigkeit zur Metabolisierung der Lipide kann zu einem „Fat-Overload-Syndrom“ führen. Die Symptome dieses Krankheitsbildes sind nach Abbruch der Lipidinfusion in der Regel reversibel, siehe Abschnitt 4.8.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung. Notfallmaßnahmen sollten allgemeine, unterstützende Maßnahmen umfassen, unter besonderer Berücksichtigung der Atemwege und des Herz-Kreislauf-Systems. In schwerwiegenden Fällen kann eine Hämodialyse, Hämofiltration oder Hämodiafiltration erforderlich sein.

Eine strenge Überwachung der biochemischen Parameter ist unbedingt erforderlich und spezifische Auffälligkeiten sollten unbedingt entsprechend behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lösungen zur parenteralen Ernährung – Kombinationen

ATC-Code: B05BA10

Der Gehalt von Numeta an Stickstoff (20 L-Aminosäuren, einschließlich 8 essenzieller Aminosäuren) und Energie (Glucose und Triglyceride) dient der Aufrechterhaltung eines angemessenen Stickstoff-Energiehaushalts. Stickstoff und Energie sind erforderlich, damit alle Körperzellen normal funktionieren. Zudem spielen sie eine wichtige Rolle für die Proteinsynthese, das Wachstum, die Wundheilung, die Immunfunktion, die Muskelfunktion und viele andere Zellaktivitäten.

Diese Formulierung enthält darüber hinaus Elektrolyte.

Das Aminosäuren-Profil ist wie folgt:

- Essenzielle Aminosäuren/Gesamt-Aminosäuren: 47,5 %
- Verzweigte Aminosäuren/Gesamt-Aminosäuren: 24,0 %

Die Lipidemulsion in Numeta ist eine Zusammensetzung aus raffiniertem Olivenöl und raffiniertem Sojaöl (Verhältnis ca. 80/20). Die ungefähre relative Verteilung der Fettsäuren ist wie folgt:

- 15 % gesättigte Fettsäuren (GFS)
- 65 % einfach ungesättigte Fettsäuren (EUFS)
- 20 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren (MUFS)

Das Verhältnis Phospholipide/Triglyceride beträgt 0,06. Der mäßige Gehalt an essenziellen Fettsäuren (EFS) verbessert den Status deren höherer Derivate und gleicht zudem einen EFS-Mangel aus.

Olivenöl enthält größere Mengen Alpha-Tocopherol, das bei mäßiger Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren den Vitamin-E-Status verbessert und die Lipid-Peroxidation reduziert.

Die Kohlenhydrat-Quelle ist Glucose. Glucose gehört zu den wichtigsten Energiequellen des Körpers.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Inhaltsstoffe der Emulsion zur Infusion (Aminosäuren, Elektrolyte, Glucose, Lipide) werden auf gleiche Weise verteilt, metabolisiert und ausgeschieden wie bei einzelnen Infusionen dieser Substanzen. Das Produkt wird intravenös verabreicht. Dadurch ist es zu 100 % bioverfügbar, und die Bestandteile werden in alle Körperzellen verteilt und dort metabolisiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zu den Bestandteilen des 3-Kammer-Beutels haben über die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation bereits erwähnten Risiken hinaus keine zusätzlichen Risiken ergeben.

Untersuchungen am Tier wurden mit Numeta (im Doppel- oder Dreikammerbeutel) nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Siehe Tabelle 6

6.2 Inkompatibilitäten

Andere Arzneimittel oder Substanzen dürfen erst dann den drei Beutelkammern oder der gebrauchsfertig gemischten Lösung/Emulsion zugesetzt werden, wenn die Kompatibilität und die Stabilität der resultierenden Gesamtlösung (vor allem die Stabilität der Lipidemulsion bzw. die Bildung von Ausfällungen) geprüft wurde, siehe Abschnitt 6.6.

Wie bei allen Mischlösungen zur parenteralen Ernährung müssen die Calcium- und Phosphat Spiegel berücksichtigt werden. Übermäßige Calcium- und Phosphatzufuhr – insbesondere in Form von Mineralsalzen – kann zu Calciumphosphat-Ausfällungen führen.

Wie für andere calciumhaltige Infusionslösungen ist die gleichzeitige Verabreichung von Ceftriaxon und Numeta bei reifen Neugeborenen (≤ 28 Tage) kontraindiziert. Dies gilt sogar bei Verwendung verschiedener venöser Zugänge (Risiko einer fatalen Präzipitatbildung von Ceftriaxon-Calciumsalzen im Blutkreislauf des Neugeborenen) siehe Abschnitt 4.5.

Aufgrund des Risikos der Bildung von Ceftriaxon-Calcium Präzipitaten darf bei Patienten jeglichen Alters darf Ceftriaxon nicht gemischt oder gleichzeitig mit calciumhaltigen Infusionslösungen, einschließlich Numeta werden (z. B. über eine Y-Verbindung). Auch nicht durch verschiedene Infusionsbestecke oder verschiedene Infusionsstellen.

Numeta darf nicht gleichzeitig mit Blut durch dasselbe Infusionssset verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.5.

Numeta enthält Calciumionen, die ein zusätzliches Risiko für die Präzipitatbildung bei mit Citrat antikoaguliertem Blut oder Blutbestandteilen darstellen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Haltbarkeit nach dem Mischen

Das Produkt soll nach dem Öffnen der Trenn-Nähte zwischen den zwei oder drei Kammern möglichst sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass gebrauchsfertige Mischungen über einen Zeitraum von 7 Tagen bei 2 °C–8 °C stabil sind und anschließend noch 48 Stunden bei 30 °C gelagert werden können.

Haltbarkeit nach Hinzufügen von Arzneimittelzusätzen (Elektrolyte, Spurenelemente, Vitamine, Wasser):

Für bestimmte Zusätze wurde die Stabilität der Numeta Zubereitung über einen Zeitraum von 7 Tagen bei 2 °C–8 °C und anschließend noch 48 Stunden bei 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung grundsätzlich sofort verwendet werden. Wird das Präparat nicht umgehend verabreicht, ist der Anwender für Lagerdauer und Lagerbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung verantwortlich. Im Regelfall darf dann ein Zeitraum von 24 h bei 2 °C–8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Lösung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt/verdünnt mit Zusätzen versehen.

Siehe hierzu auch Abschnitt 4.2 “Dosierung, Art und Dauer der Anwendung” und Abschnitt 6.6 “Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung”.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Im Umbeutel aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der vollständig PVC-freie Dreikammer-Beutel besteht aus folgenden Komponenten:

- Eine mehrschichtige Kunststoff-Folie.
- Ein Anschluss an der Kammer mit der Lipidemulsion. Dieser wird nach dem Befüllen versiegelt, damit dieser Kammer keine weiteren Zusätze hinzugefügt werden können.
- Zwei Anschlüsse an den Kammern mit Aminosäurelösung und Glucoselösung.
- Ein Zuspritzanschluss, mit dem der Anschluss der Glucose-Kammer verschlossen wird.
- Ein Infusionsanschluss, mit dem der Anschluss der Aminosäure-Kammer verschlossen wird.

Alle Komponenten sind frei von natürlichem Latex.

Um Kontakt mit Luft zu vermeiden, ist der Beutel in einem sauerstoffdichten Umbeutel verpackt, in dem sich ein Sauerstoff-Absorber und evtl. ein Sauerstoff-Indikator befindet.

Tabelle 6

Sonstige Bestandteile	Aminosäure-Kammer	Glucose-Kammer	Lipid-Kammer
L-Äpfelsäure ^a	×	–	–
Salzsäure 25 % ^a	–	×	–
Eilecithin	–	–	×
Glycerol	–	–	×
Natriumoleat	–	–	×
Natriumhydroxid-Lösung (0,4 %) ^a	–	–	×
Wasser für Injektionszwecke	×	×	×

^a zur pH-Einstellung

Verfügbare Packungsgrößen:
500-ml-Beutel: 6 Beutel pro Karton
1 Beutel mit 500 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

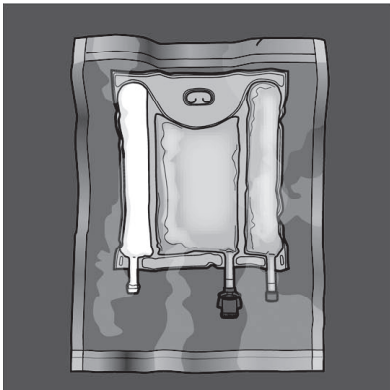
Nach Öffnen der Trenn-Nähte zwischen den Kammern den Inhalt möglichst sofort verwenden und auf keinen Fall für eine spätere Infusion aufbewahren.

Nicht mehrere Beutel in Serie miteinander verbinden, da sonst die Gefahr einer Luftembolie durch Lufteinschlüsse im ersten Beutel besteht.

Den Beutel und die Trenn-Nähte auf Beschädigungen überprüfen. Nur verwenden, wenn der Beutel unbeschädigt ist, die Trenn-Nähte intakt sind (also der Inhalt der drei Beutelkammern noch nicht vermischt ist), die Aminosäuren- und die Glucoselösung klar, farblos bis hellgelb und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sind, und die Lipidemulsion homogen und milchig ist.

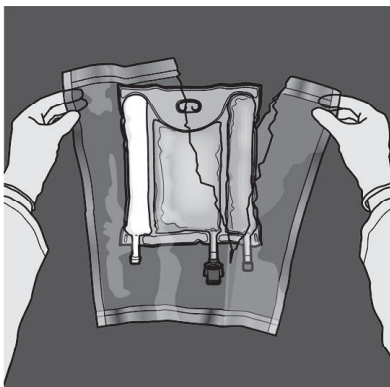
Vor dem Öffnen des Umbeutels die Farbe des Sauerstoffindikators überprüfen. Die Farbe des Indikators mit der Farbe vergleichen, die auf dem Etikett des Indikators neben dem OK-Symbol abgedruckt ist. Das Produkt nicht verwenden, wenn sich die tatsächliche Farbe des Sauerstoffindikators von der Vergleichsfarbe neben dem OK-Symbol unterscheidet.

Bild 1).



Öffnen: Den Schutz-Umbeutel entfernen. Umbeutel und Sauerstoffadsorber/Sauerstoffindikator entsorgen.

Bild 2).

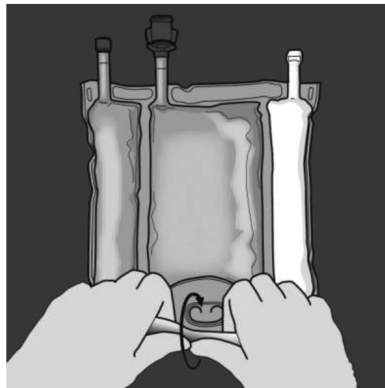


Mischen: Sicherstellen, dass das Produkt Raumtemperatur hat, bevor die Trenn-Nähte geöffnet werden. Den Beutel auf eine ebene, saubere Fläche legen. Nicht verwenden, wenn die Trenn-Nähte während des Transports versehentlich geöffnet wurden.

Mischen aller 3 Lösungen (Öffnen der zwei Trenn-Nähte)

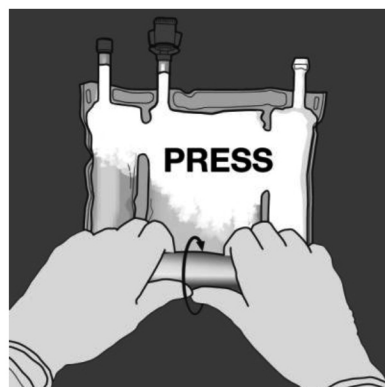
Von der oberen Seite (Seite mit dem Aufhänger) beginnen zu rollen.

Bild 3).



Druck ausüben, bis die Trennnähte aufgehen.

Bild 4).



Anschließend die Richtung ändern indem Sie den Beutel in Richtung der Aufhängung aufrollen, bis die Naht vollständig aufgegangen ist.

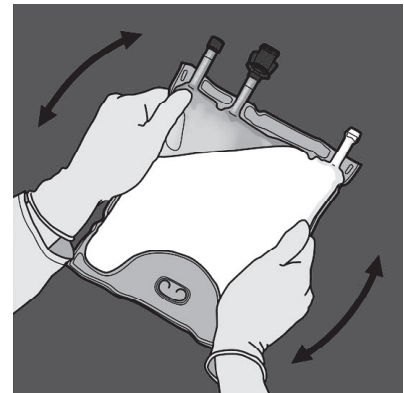
Fahren Sie damit fort bis die zweite Naht ebenfalls vollständig aufgegangen ist.

Bild 5).



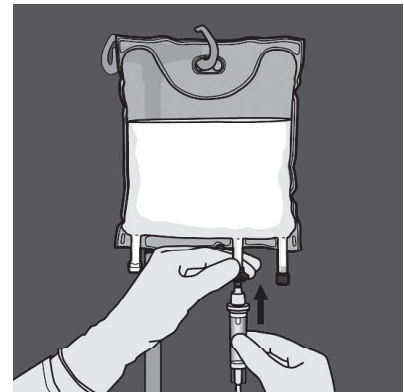
Den Beutel mindestens dreimal umdrehen, um die Kammerinhalte gründlich durchzumischen. Die Lösung soll nach dem Mischen eine milchig-weiße Emulsion ergeben.

Bild 6).



Die Schutzkappe vom Infusionsanschluss abnehmen und das Infusionsset anschließen.

Bild 7).



Mischen von zwei Lösungen (Öffnen der Trenn-Nähte zwischen der Aminosäuren- und Glucose-Kammer)

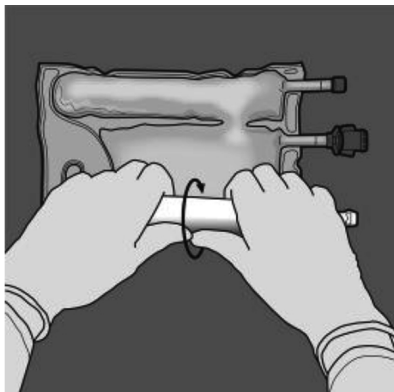
Um nur die Trenn-Naht zwischen Aminosäuren- und Glucose-Kammer zu öffnen, den Beutel von der oberen Ecke (Seite mit der Aufhängung) der Trenn-Naht zwischen den Aminosäuren- und Glucose-Lösungen zusammenrollen. Druck ausüben, um die Trenn-Naht zwischen Glucose- und Aminosäuren-Kammer zu öffnen.

Bild 8).



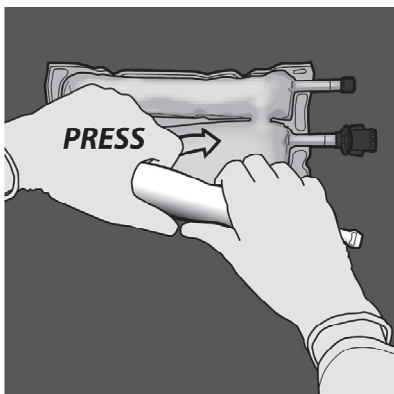
Den Beutel so ausrichten, dass die Kammer mit der Lipidemulsion zum Anwender zeigt. Beim Zusammenrollen des Beutels die Kammer mit der Lipidemulsion zum Schutz mit der Handfläche abdecken.

Bild 9).



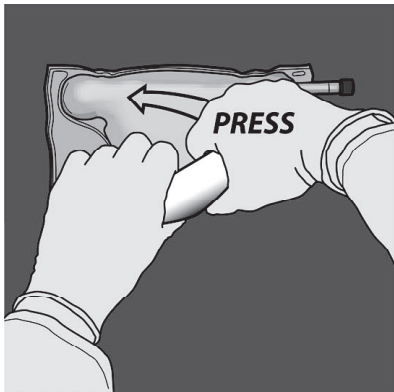
Den Beutel mit einer Hand nach unten drücken und in Richtung der Anschlüsse zusammenrollen.

Bild 10).



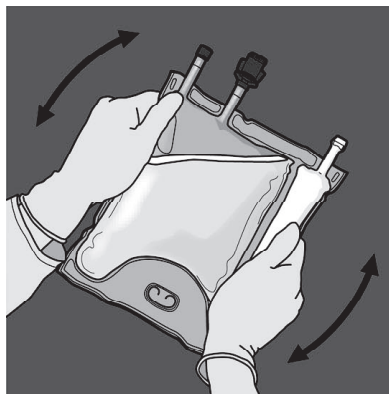
Dann den Beutel in die andere Richtung nach oben (zur Seite mit der Aufhängung) hin aufrollen. Mit der anderen Hand nach unten drücken und den Beutel weiter aufrollen, bis die Trenn-Naht zwischen Aminosäuren- und Glucose-Lösung vollständig geöffnet ist.

Bild 11).



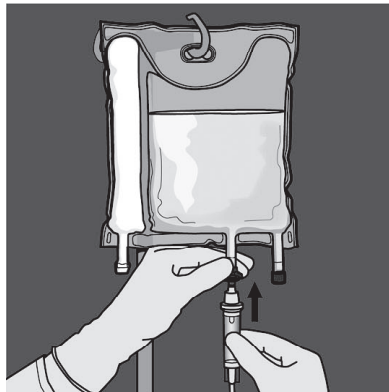
Den Beutel mindestens dreimal umdrehen, um die Kammerinhalte gründlich durchzumischen. Die Mischlösung sollte klar und farblos bis hellgelb sein.

Bild 12).



Die Schutzkappe vom Infusionsanschluss abnehmen und das Infusionsset anschließen.

Bild 13).



Zusätze: Das Fassungsvermögen des Beutels erlaubt den Zusatz von Elektrolyten, Spurenelementen, Vitaminen und Wasser für Injektionszwecke. Eventuelle Zusätze (einschließlich Vitamine) zur gebrauchsfertigen Mischung (nach dem Öffnen der Trenn-Nähte und dem Mischen der Beutelinhalte) hinzufügen. Vitamine können der Glucose-Kammer auch vor dem Mischen der gebrauchsfertigen Lösung (vor dem Öffnen der Trenn-Nähte und dem Mischen der Lösungen mit der Emulsion) zugesetzt werden.

Beim Hinzufügen von Zusätzen die bereits im Beutel enthaltene Menge an Elektrolyten berücksichtigen, um diese auf die klinischen Bedürfnisse des Patienten abzustimmen. Informationen zu den maximalen Elektrolyt-Konzentrationen und den handelsüblichen Vitamin- und Spurenelement-Formulierungen, die zu Numeta als aktivierten 2KB bzw. aktivierten 3KB hinzugefügt werden können, sind auf Anfrage erhältlich. Informationen zur Kompatibilität mit anderen Zusätzen sind ebenfalls auf Anfrage erhältlich.

Hinzufügen von Zusätzen:

- Aseptische Bedingungen sicherstellen.
- Den Zuspritzanschluss des Beutels vorbereiten.
- Den Anschluss durchstechen und die Zusätze über eine Injektionsnadel oder einen Mischadapter injizieren.
- Den Beutelinhalt mit den Zusätzen mischen.

Vorbereitung der Infusion:

- Aseptische Bedingungen sicherstellen.
- Den Beutel aufhängen.
- Die Kunststoff-Schutzabdeckung vom Infusionsanschluss entfernen.
- Den Dorn des Infusionssets fest in den Infusionsanschluss einführen.

Verabreichung der Infusion:

- Nur zum einmaligen Gebrauch.
- Das Arzneimittel erst verabreichen, wenn die Trenn-Nähte zwischen den zwei oder drei Kammern geöffnet sind und der Inhalt der zwei oder drei Kammern gemischt wurde.
- Sicherstellen, dass die gebrauchsfertige Emulsion zur Infusion (aktivierter 3KB) keine Anzeichen von Phasentrennung bzw. die gebrauchsfertige Infusionslösung (aktivierter 2KB) keine Partikel aufweist.
- Nach dem Öffnen des Beutels dessen Inhalt unverzüglich verwenden. Angebrochene Beutel unter keinen Umständen für eine spätere Infusion aufbewahren.
- Angebrochene Beutel nicht erneut anschließen.
- Nicht mehrere Beutel in Serie miteinander verbinden, da sonst die Gefahr einer Luftembolie durch Lufteinschlüsse im ersten Beutel besteht.
- Nicht verwendetes Arzneimittel, Abfallmaterial und sämtliche Einweg-Gerätschaften sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen und dürfen nicht wiederverwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim
Telefon: 089/31701-0
Fax: 089/31701-177
E-Mail-Adresse: info_de@baxter.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

80159.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt