

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CERNEVIT, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka proszku (5 ml) zawiera:

Substancje czynne		Co odpowiada	
retynolu palmitynian	3500 j.m	witamina A	3500 j.m.
Cholekalcyferol	220 j.m	witamina D <sub>3</sub>	220 j.m.
DL- $\alpha$ -tokoferol	10,20 mg	witamina E	11,20 j.m.
kwas askorbowy	125 mg	witamina C	125 mg
kokarboksylaza czterowodna	5,80 mg	witamina B <sub>1</sub> (tiamina)	3,51 mg
sól sodowa fosforanu ryboflawiny	5,67 mg	witamina B <sub>2</sub> (ryboflawina)	4,14 mg
pirydoksyny chlorowodorek	5,50 mg	witamina B <sub>6</sub> (pirydoksyna)	4,53 mg
Cyjanokobalamina	6 $\mu$ g	witamina B <sub>12</sub>	6 $\mu$ g
kwas foliowy	414 $\mu$ g	kwas foliowy	414 $\mu$ g
Dekspantenol	16,15 mg	kwas pantotenowy	17,25 mg
Biotyna	69 $\mu$ g	Biotyna	69 $\mu$ g
Nikotynamid	46 mg	witamina PP	46 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Dostarczanie witamin pacjentom żywionym pozajelitowo.  
Tylko dla dorosłych i dzieci w wieku powyżej 11 lat.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Podawać wstrzykując powoli domięśniowo lub dożylnie, lub dożylnie w postaci wlewów, 1 fiolkę dziennie.

## Sposób podawania

### - Podanie dożylnie

Sposób rozpuszczania: Patrz punkt 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Po rozpuszczeniu: Wstrzykiwać powoli (co najmniej 10 min.; patrz punkt 4.4) dożylnie lub w postaci wlewu dożylnego w roztworze soli fizjologicznej lub glukozy 5%.

Podawanie może być kontynuowane przez cały okres żywienia pozajelitowego. W celu spełnienia potrzeb żywieniowych i zapobieganiu niedoborom oraz ewentualnym powikłaniom z nich wynikających CERNEVIT może być dodawany do mieszanin odżywczych zawierających węglowodany, tłuszcze, aminokwasy i elektrolity, pod warunkiem wcześniejszego stwierdzenia zgodności i stabilności w stosunku do każdego preparatu wchodzącego w skład mieszaniny odżywczej.

### - Podanie domięśniowe

Sposób rozpuszczania: Patrz punkt 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Należy uwzględnić całkowitą ilość witamin pochodzących ze wszystkich źródeł, takich jak inne formy żywienia, podawanie innych witamin lub leków zawierających witaminy jako składniki nieaktywne (patrz punkt 4.5).

Stan kliniczny pacjenta i stężenia witamin powinny być kontrolowane w celu utrzymania ich odpowiedniego poziomu.

Należy wziąć pod uwagę, że niektóre witaminy, zwłaszcza A, B<sub>2</sub> i B<sub>6</sub> są wrażliwe na działanie światła ultrafioletowego (np.: bezpośrednio i pośrednio światło słoneczne). Dodatkowo, duża zawartość tlenu w roztworze może zwiększać utratę witamin A, B<sub>1</sub>, C i E. Należy rozważyć te czynniki, jeżeli właściwe stężenia witamin nie są osiągnięte.

## 4.3 Przeciwwskazania

Produktu CERNEVIT nie wolno stosować:

- w nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną, zwłaszcza na witaminę B<sub>1</sub> lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, w tym na białko soi i produkty sojowe (lecytyna w mieszaninach miceli pochodzi z soi), lub na białko orzeszków ziemnych i produkty je zawierające,
- u noworodków, niemowląt i dzieci poniżej 11 lat,
- w hiperwitaminozie którejkolwiek z witamin zawartych w tym produkcie.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

### Ostrzeżenia

Reakcje nadwrażliwości

- Dla preparatu CERNEVIT, innych produktów wielowitaminowych oraz pojedynczych witamin (zwłaszcza B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub> i kwasu foliowego) były zgłaszane ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości. Dla preparatu CERNEVIT i innych produktów witaminowych podawanych pozajelitowo zgłaszano reakcje zakończone zgonem (Patrz punkt 4.8).

- Obserwowano występowanie alergii krzyżowych pomiędzy białkami soi i orzeszków ziemnych.
- W niektórych przypadkach, wystąpienie reakcji nadwrażliwości po dożylnym podaniu produktów wielowitaminowych może być związane z szybkością podania. W przypadku podania we wlewie dożylnym, preparat CERNEVIT należy podawać powoli. W przypadku podania we wstrzyknięciu dożylnym, należy podawać powoli (wstrzyknięcie powinno trwać co najmniej 10 minut).
- Jeżeli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji nadwrażliwości, wlew lub wstrzyknięcie musi być natychmiast przerwane.

#### Toksyczność witamin

- Stan kliniczny pacjenta i stężenie witamin we krwi powinny być monitorowane w celu uniknięcia przedawkowania i działania toksycznego, zwłaszcza witamin A, D i E, a w szczególności u pacjentów, którzy dodatkowo otrzymują witaminy z innych źródeł lub stosują inne czynniki zwiększające ryzyko toksycznego wpływu witamin.
- Monitorowanie jest szczególnie ważne u pacjentów długotrwale otrzymujących suplementację.

#### Hiperwitaminoza A

- Ryzyko hiperwitaminozy A i toksycznego wpływu witaminy A (np.: nieprawidłowości skóry i kości, podwójne widzenie, marskość wątroby) jest zwiększone, na przykład:
  - u pacjentów z niedoborem białka
  - u pacjentów z niewydolnością nerek (nawet w przypadku braku suplementacji witaminy A)
  - u pacjentów z niewydolnością wątroby
  - u pacjentów z małą masą ciała (np.: pacjenci pediatryczni)
  - i u pacjentów leczonych przewlekle.
- Ostre schorzenia wątroby u pacjentów z dużymi zapasami witaminy A w wątrobie mogą prowadzić do wystąpienia objawów toksycznego wpływu witaminy A.

#### Zespół ponownego odżywiania u pacjentów otrzymujących żywienie pozajelitowe

Uzupełnianie substancji odżywczych u pacjentów ciężko niedożywionych może wywołać zespół objawów z tym związanych, który charakteryzuje się przeniesieniem potasu, fosforu i magnezu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej, gdyż u pacjenta zaczynają przeważać przemiany anaboliczne. Może także dojść do powstania niedoboru tiaminy i zatrzymania płynów w organizmie. Dokładna kontrola i powolne zwiększanie podaży substancji odżywczych, unikając przekarmienia, może zapobiec tym powikłaniom. W razie wystąpienia niedoborów żywieniowych może być uzasadniona odpowiednia suplementacja.

#### Osady u pacjentów otrzymujących żywienie pozajelitowe

U pacjentów żywionych pozajelitowo zgłaszano wytrącanie się osadu w naczyniach płucnych. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Nadmierny dodatek wapnia i fosforanu zwiększa ryzyko powstawania osadu fosforanu wapnia. Wystąpienie osadów było zgłaszane nawet przy nieobecności soli fosforanowych w roztworze. Zgłaszano również pojawienie się osadu oddalonego od filtra umieszczonego na linii wlewu i podejrzenie formowania się osadu w krwioobieg.

Oprócz kontroli roztworu, należy również okresowo sprawdzać zestaw do infuzji i cewnik w kierunku obecności osadów.

W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych zaburzenia funkcji płuc, należy przerwać wlew i rozpocząć ocenę kliniczną pacjenta.

Sprawdzić, czy pojemnik nie jest uszkodzony.  
Pracować w warunkach aseptycznych.

Nie należy przechowywać częściowo zużytych fiolek; nie używać, jeżeli barwa produktu po rozpuszczeniu jest niewłaściwa.

### **Specjalne środki ostrożności przy stosowaniu**

#### Wpływ na wątrobę

- U pacjentów otrzymujących CERNEVIT zaleca się monitorowanie parametrów czynności wątroby. Szczególna kontrola zalecana jest u pacjentów z żółtaczką pochodzenia wątrobowego lub innymi objawami cholestazy.  
U pacjentów otrzymujących CERNEVIT zgłaszano przypadki wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, w tym izolowanego wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) u osób z chorobami zapalnymi jelit (patrz punkt 4.8).  
Dodatkowo, u pacjentów otrzymujących CERNEVIT obserwowano wzrost stężenia kwasów żółciowych (wszystkich jak i poszczególnych kwasów żółciowych, w tym kwasu glikocholowego).
- U niektórych pacjentów otrzymujących żywienie pozajelitowe (włączając żywienie pozajelitowe z suplementacją witaminami) dochodzi do wystąpienia zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, w tym cholestazy, stłuszczenia, zwłóknienia i marskości wątroby, prowadzących prawdopodobnie do niewydolności wątroby, a także zapalenia woreczka żółciowego i kamicy żółciowej. Uważa się, że etiologia tych schorzeń jest wieloczynnikowa i może być różna u poszczególnych pacjentów. Pacjenci, u których wystąpią nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub inne oznaki zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, powinni zostać jak najwcześniej poddani badaniu przez lekarza posiadającego wiedzę z zakresu chorób wątroby w celu identyfikacji możliwych czynników przyczynowych i sprzyjających oraz podjęcia możliwych środków terapeutycznych i profilaktycznych.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby

Pacjenci z zaburzeniami funkcji wątroby mogą wymagać indywidualnego uzupełniania witamin. Należy zwrócić szczególną uwagę, aby zapobiec toksyczności witaminy A, ponieważ występowanie choroby wątroby wiąże się ze zwiększoną podatnością na toksyczne działanie witaminy A, w szczególności w połączeniu z przewlekłym nadmiernym spożyciem alkoholu (patrz też powyżej „Hiperwitaminoza A” i „Wpływ na wątrobę”).

#### Stosowanie u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek

Pacjenci z zaburzoną funkcją nerek mogą wymagać indywidualnego uzupełniania witamin, w zależności od stopnia uszkodzenia nerek i występowania chorób współistniejących. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, należy zwrócić szczególną uwagę na utrzymanie właściwego stężenia witaminy D oraz na zapobieganie toksycznemu wpływowi witaminy A, który może się pojawić u takich pacjentów nawet przy suplementacji małymi dawkami witaminy A lub nawet przy braku suplementacji.

Hiperwitaminoza i toksyczność (obwodowa neuropatia, ruchy mimowolne) pirydoksyny (witaminy B<sub>6</sub>) były zgłaszane u pacjentów przewlekle hemodializowanych, którzy otrzymywali dożylnie produkty wielowitaminowe zawierające 4 mg pirydoksyny podawane trzy razy w tygodniu.

#### Ogólne monitorowanie

U pacjentów otrzymujących przez dłuższy czas dożylnie produkty wielowitaminowe jako jedyne źródło witamin, należy monitorować stan kliniczny oraz stężenie witamin. Jest to szczególnie ważne, w celu właściwej suplementacji, np.:

- witaminy A u pacjentów z odleżynami, ranami, oparzeniami, zespołem krótkiego jelita czy mukowiscydozą,

- witaminy B<sub>1</sub> u pacjentów dializowanych,
- witaminy B<sub>2</sub> u pacjentów z chorobą nowotworową,
- witaminy B<sub>6</sub> u pacjentów z niewydolnością nerek,
- poszczególnych witamin, których wymaganie może być zwiększone z uwagi na interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Niedobory jednej lub kilku witamin należy korygować poprzez specyficzną suplementację.

CERNEVIT nie zawiera witaminy K, którą w razie potrzeby należy podawać osobno.

#### Stosowanie u pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub>

Przed rozpoczęciem suplementacji produktem CERNEVIT u pacjentów z grupy ryzyka niedoboru witaminy B<sub>12</sub> i (lub) kiedy planuje się podawanie produktu CERNEVIT przez kilka tygodni, zaleca się ocenę stanu witaminy B<sub>12</sub>.

Po kilku dniach podawania, zarówno stężenie cyjanokobalaminy (witaminy B<sub>12</sub>) jak i kwasu foliowego w produkcie CERNEVIT może być wystarczające, by spowodować wzrost ilości czerwonych krwinek, retikulocytów oraz hemoglobiny u niektórych pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> z towarzyszącą anemią megaloblastyczną. Może to maskować niedobór witaminy B<sub>12</sub>. Skuteczne leczenie niedoboru witaminy B<sub>12</sub> wymaga wyższych dawek cyjanokobalaminy niż jest dostarczana w produkcie CERNEVIT.

Suplementacja kwasu foliowego u pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, którzy również nie otrzymują witaminy B<sub>12</sub>, nie zapobiega rozwojowi ani postępowi zmian neurologicznych związanych z niedoborem witaminy B<sub>12</sub>. Sugeruje się nawet możliwość pogorszenia stanu neurologicznego.

Podczas interpretacji poziomu witaminy B<sub>12</sub> należy wziąć pod uwagę, że niedawne przyjmowanie witaminy B<sub>12</sub> może powodować prawidłowy poziom pomimo niedoboru w tkankach.

#### Zaburzenia testów laboratoryjnych

Biotyna może wpływać na badania laboratoryjne oparte na interakcji biotyny i streptawidyny, prowadząc do fałszywie obniżonych lub fałszywie podwyższonych wyników badań, w zależności od próby. Ryzyko interferencji jest większe u dzieci i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wzrasta w przypadku większych dawek. Interpretując wyniki badań laboratoryjnych należy wziąć pod uwagę możliwą interferencję biotyny, zwłaszcza jeżeli obserwuje się brak zgodności z prezentacją kliniczną (np. wyniki badania tarczycy imitujące wyniki wskazujące na chorobę Gravesa-Basedowa u przyjmujących biotynę pacjentów bez objawów tej choroby lub fałszywie negatywne wyniki testów troponinowych u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego przyjmujących biotynę). W przypadkach, w których podejrzewa się wystąpienie interferencji, należy wykonać alternatywne, niepodatne na interferencję z biotyną, badania, jeżeli są one dostępne. Jeśli zleca się badania laboratoryjne u pacjentów przyjmujących biotynę, należy skonsultować się z personelem laboratorium.

W zależności od stosowanych odczynników, obecność kwasu askorbinowego w surowicy krwi i moczu może powodować fałszywie wysokie lub niskie odczyty stężenia glukozy w niektórych systemach badania poziomu glukozy we krwi i moczu, w tym przenośnych paskach testowych i przenośnych glukometrach. Należy zapoznać się z danymi technicznym dla każdego testu laboratoryjnego w celu określenia potencjalnych zaburzeń wywołanych witaminami.

#### Równoczesne stosowanie z lekami przeciwpadaczkowymi:

Ze względu na obecność kwasu foliowego, łączne podawanie preparatu CERNEVIT z lekami przeciwpadaczkowymi zawierającymi fenobarbital, fenytoinę lub prymidon wymaga zachowania szczególnej ostrożności (patrz „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

#### Równoczesne stosowanie z lewodopą:

Ze względu na obecność pirydoksyny w produkcie CERNEVIT, równoczesne stosowanie z lewodopą wymaga zachowania środków ostrożności, gdyż może to zmniejszać skuteczność L-dopy (patrz „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży

CERNEVIT jest wskazany u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 11 lat (patrz również punkt 4.4: Hiperwitaminoza A).

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Zazwyczaj, należy rozważyć dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (zmniejszenie dawki i (lub) wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami) uwzględniając większą częstotliwość pogorszenia czynności wątroby, nerek lub serca oraz występowanie chorób współistniejących lub terapii lekowej.

#### Zawartość sodu

CERNEVIT zawiera 24 mg sodu (1 mmol) na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę, jeżeli pacjenci są na diecie kontrolującej ilość sodu.

Należy sprawdzić zgodność produktu przed zmieszaniem z innymi roztworami do wlewów, zwłaszcza, gdy CERNEVIT jest dodawany do worków zawierających podwójne mieszaniny do żywienia pozajelitowego, łączące glukozę, elektrolity i roztwór aminokwasów, jak również potrójne mieszaniny łączące glukozę, elektrolity i roztwór aminokwasów oraz tłuszcze (patrz również punkt 6.2 „Niezgodności farmaceutyczne”).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Należy odpowiednio uwzględnić interakcje pomiędzy poszczególnymi witaminami w produkcie CERNEVIT i innymi czynnikami.

Interakcje te obejmują:

- czynniki mogące powodować wystąpienie pseudoguza mózgu (w tym pewne tetracykliny): ryzyko wystąpienia pseudoguza mózgu wzrasta przy jednoczesnym podawaniu witaminy A,
- alkohol (przewlekłe nadużywanie): podnosi ryzyko hepatotoksycznego wpływu witaminy A,
- leki przeciwdrgawkowe: kwas foliowy może zwiększyć metabolizm niektórych leków przeciwpadaczkowych, np.: fenobarbitalu, fenytoiny, fosfenytoiny i prymidonu, co zwiększa ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego. Powinno się monitorować stężenie leków przeciwdrgawkowych w surowicy krwi przy równoczesnym stosowaniu folianów oraz po zakończeniu terapii nimi,
- leki przeciwplatekcyjne (np.: aspiryna): witamina E może nasilać wpływ hamujący na czynność płytek,
- aspiryna (terapia dużymi dawkami): może redukować poziom kwasu foliowego przez zwiększenie wydalania moczu,
- niektóre leki przeciwdrgawkowe (np.: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, walproinian): mogą powodować niedobór folianów, pirydoksyny i witaminy D,
- niektóre leki antyretrowirusowe: obniżone poziomy witaminy D są związane np. z efawirenzem czy zydowoduną. Zmniejszone tworzenie aktywnych metabolitów witaminy D jest związane z inhibitorami proteaz,
- chloramfenikol: może hamować odpowiedź hematologiczną na leczenie witaminą B<sub>12</sub>,
- deferoksamina: zwiększa ryzyko niewydolności serca indukowanej żelazem z powodu zwiększonej mobilizacji żelaza przez większą niż fizjologiczna suplementację witaminy C. W celu zapoznania się ze specyficznymi środkami ostrożności, patrz informacja o produkcie deferoksaminy,
- etionamid: może powodować niedobór pirydoksyny,

- fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina, tegafur): zwiększona cytotoksyczność w połączeniu z kwasem foliowym,
- antagoniści folianów, np.: metotreksat, sulfasalazyna, pirymetamina, triamteren, trimetoprim oraz wysokie stężenia katechin zawartych w herbacie: blokują przemianę folianów do ich aktywnych metabolitów i zmniejszają skuteczność suplementacji,
- antymetabolity folianów (metotreksat, raltitrexed): suplementacja kwasem foliowym może obniżyć skuteczność działania antymetabolicznego,
- lewodopa: witamina B<sub>6</sub> może zmniejszać skuteczność lewodopy, ponieważ dekarboksylacja lewodopy wymaga enzymu zależnego od witaminy B<sub>6</sub>. Aby zapobiec tej interakcji, można dodać inhibitor dopa-dekarboksylazy, np. karbidopę.
- antagoniści pirydoksyny, w tym cykloseryna, hydralazyna, izoniazyd, penicylamina, fenelzyna: mogą powodować niedobór pirydoksyny,
- retinoidy, w tym beksaroten: wzrasta ryzyko ich toksyczności, jeżeli są podawane wraz z witaminą A (patrz punkt 4.4: Hiperwitaminoza A),
- teofilina: może powodować niedobór pirydoksyny,
- roztwór doustny tipranawiru: zawiera 116 j.m/ml witaminy E, co przekracza zalecaną podaż dobową,
- antagoniści witaminy K (np.: warfaryna): nasilają przeciwkrzepliwie działanie witaminy E.

#### Produkty lecznicze łączące się z kwaśną alfa-1-glikoproteina (AAG):

W badaniu in vitro z użyciem ludzkiej surowicy, około 4-krotnie wyższe stężenie kwasu glikocholowego niż stężenie kwasu glikocholowego w surowicy, które mogło być rezultatem wstrzyknięcia w bolusie osobie dorosłej produktu CERNEVIT, zwiększało o 50-80% frakcję wybranych produktów leczniczych wiążących się z kwaśną alfa-1-glikoproteina (AAG).

Nie wiadomo, czy efekt ten jest istotny klinicznie, jeżeli ilość kwasu glikocholowego zawarta w standardowej dawce CERNEVIT (jako składnik zmieszanych miceli) jest podawana w powolnej iniekcji dożylniej, powolnej iniekcji domięśniowej lub w infuzji przez dłuższy czas.

Pacjenci otrzymujący CERNEVIT oraz produkty lecznicze wiążące się z AAG powinni być ściśle monitorowani pod kątem zwiększonego działania tych leków. Należą do nich propranolol, prazosyna i wiele innych.

#### Interakcje związane z suplementacją innych witamin:

Niektóre produkty lecznicze mogą wchodzić w interakcje z niektórymi witaminami w dawkach znacznie przekraczających dawki zawarte w produkcie CERNEVIT. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów przyjmujących witaminy z wielu źródeł, a gdy ma to miejsce, należy monitorować pacjentów pod kątem tych interakcji i odpowiednio postępować.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Przed przepisaniem produktu CERNEVIT, lekarze powinni dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści dla każdego pacjenta.

### **Ciąża**

Brak danych odnośnie bezpieczeństwa podawania preparatu CERNEVIT w okresie ciąży i karmienia piersią. Jeżeli jest to konieczne, preparat może być przepisany kobiecie w ciąży, pod warunkiem ścisłego przestrzegania wskazań i dawkowania, aby uniknąć przedawkowania witamin.

### **Laktacja**

Ze względu na niebezpieczeństwo przedawkowania witaminy A u noworodka, podawanie preparatu podczas karmienia piersią jest niewskazane.

## Płodność

Brak wystarczających danych ze stosowania produktu CERNEVIT odnośnie płodności mężczyzn lub kobiet.

### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane produktów leczniczych, które wystąpiły po podaniu CERNEVIT są przedstawiane z ich względną częstotliwością; obejmują one działania niepożądane udokumentowane w badaniach klinicznych oraz pochodzące ze zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu. CERNEVIT podawano w 3 badaniach klinicznych u 267 dorosłych pacjentów wymagających pozajelitowego uzupełniania witamin.

Częstotliwości działań niepożądanych są zgłaszane, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $<1/100$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $<1/1000$ ); bardzo rzadko ( $<1/10000$ ); i nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu produktu CERNEVIT:

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowane terminy wg MedDRA	Częstotliwość
Zaburzenia układu immunologicznego	Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości z objawami, takimi jak zaburzenia oddychania, dyskomfort w klatce piersiowej, obrzęk krtani, pokrzywka, wysypka, zaczerwienienia, dyskomfort w nadbrzuszu, jak również zatrzymanie akcji serca ze skutkiem śmiertelnym	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Wzrost stężenia witaminy A <sup>a,b</sup> Wzrost stężenia białek wiążących retinol <sup>b</sup>	Nieznana <sup>c</sup> Nieznana <sup>c</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (metaliczny posmak)	Nieznana
Zaburzenia serca	Tachykardia	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przyspieszony oddech	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Mdłości	Rzadko
	Wymioty	Rzadko
	Biegunka	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności transaminaz	Nieznana <sup>c</sup>
	Izolowany wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>d</sup>	Nieznana <sup>c</sup>
	Wzrost aktywności dehydrogenazy glutaminianowej	Nieznana <sup>c</sup>
	Wzrost aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Nieznana <sup>c</sup>
	Wzrost stężenia kwasów żółciowych <sup>e</sup>	Nieznana <sup>c</sup>
	Wzrost aktywności gamma glutamylotransferazy	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wkłucia/wlewu	Często
	Gorączka	Nieznana
	Ból uogólniony	Nieznana



	Reakcje w miejscu infuzji, tj. uczucie pieczenia, wysypka	Nieznana
--	---	----------

<sup>a</sup> Nie odnotowano objawów hiperwitaminozy A.

<sup>b</sup> Podwyższone stężenie witaminy A w osoczu zgłaszano u 8 z 20 pacjentów otrzymujących CERNEVIT w żywieniu pozajelitowym w 45 dniu podawania. Od 45 do 90 dnia podawania produktu wysokie wartości witaminy A utrzymywały się na stałym poziomie (maksymalne obserwowane wartości 3,6  $\mu\text{mol/l}$  w 90 dniu; normalne wartości: 1 do 2,6  $\mu\text{mol/l}$ ). Ponadto, zaobserwowano również średni wzrost białka wiążącego retinol (RBP). Odnotowane maksymalne wartości RBP to 60 mg/l w 90 dniu (normalne wartości: 30 do 50 mg/l)

<sup>c</sup> Częstotliwość nie może być ustalona lub całkowita liczba pacjentów w poszczególnych badaniach jest zbyt mała, aby umożliwić prawidłowe oszacowanie częstotliwości.

<sup>d</sup> Izolowany wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej odnotowano w chorobach zapalnych jelit. CERNEVIT podawano drogą iniekcji dożylniej bez dodatkowego żywienia pozajelitowego.

<sup>e</sup> zgłaszano przypadki wzrostu całkowitego stężenia i poszczególnych kwasów żółciowych, w tym kwasu glikocholowego na początku podawania żywienia pozajelitowego u pacjentów otrzymujących CERNEVIT.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Ostre lub przewlekłe przedawkowanie witamin (w szczególności A, B<sub>6</sub>, D i E) może powodować objawowe hiperwitaminozy.

Ryzyko przedawkowania jest szczególnie wysokie, jeżeli pacjent otrzymuje witaminy z wielu źródeł, a ogólna suplementacja witaminy nie odpowiada indywidualnym potrzebom pacjenta oraz u pacjentów ze zwiększoną podatnością na hiperwitaminozy (patrz punkt 4.4).

Objawy przedawkowania preparatu CERNEVIT wynikają głównie z podania zbyt dużych dawek witaminy A.

##### Objawy kliniczne ostrego przedawkowania witaminy A (dawki przekraczające 150 000 j.m.)

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból głowy, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia psychiczne, nadmierna pobudliwość a nawet drgawki. Jako późny objaw reakcji organizmu na przedawkowanie obserwowano uogólnione łuszczenie się skóry.

##### Objawy kliniczne toksyczności witaminy A przy przedawkowaniu przewlekłym (długotrwałe podawanie wyższych niż fizjologiczne dawek witaminy A u pacjentów niewymagających uzupełnienia niedoboru)

- wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nadmierny wzrost warstwy korowej kości długich oraz przedwczesne kostnienie części nasadowych kości. Rozpoznanie jest oparte na obecności tkliwych uciskowo lub bolesnych podskórnych obrzęków w obrębie kończyn. W obrazie rentgenowskim występują zgrubienia okostnej trzonu kości łokciowej, strzałkowej, obojczyków oraz żeber.

Leczenie przedawkowania witamin zazwyczaj polega na zaprzestaniu suplementacji witamin i innych działaniach zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (jak ograniczenie podaży wapnia, zwiększenie diurezy i nawodnienie).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: dodatki do roztworów do podawania dożylnego; witaminy.  
Kod ATC: B05XC

CERNEVIT to zbilansowany zestaw witamin rozpuszczalnych w wodzie i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, który pokrywa dzienne zapotrzebowanie w trakcie żywienia pozajelitowego.

Właściwości farmakodynamiczne preparatu CERNEVIT wynikają z właściwości 12 witamin wchodzących w skład preparatu.

Podstawowe właściwości:

witamina A	uczestniczy we wzroście i różnicowaniu komórek oraz w procesie fizjologicznym widzenia;
witamina D	reguluje metabolizm wapnia i fosforu w nerkach i kościach;
witamina E	ma właściwości antyoksydacyjne, zapobiega tworzeniu toksycznych produktów utleniania i chroni struktury komórkowe;
witamina B <sub>1</sub> (tiamina)	po połączeniu z ATP jest koenzymem działającym w metabolizmie węglowodanów;
witamina B <sub>2</sub> (ryboflawina)	działa jako koenzym w metabolizmie energetycznym komórki, systemach oddechowych tkanek i metabolizmie makroskładników odżywczych;
witamina B <sub>3</sub> (PP)	działa jako składnik koenzymów NAD i NADP w procesach utleniania i redukcji niezbędnych w metabolizmie makroskładników odżywczych i oddychaniu tkankowym;
witamina B <sub>5</sub> (kwas pantotenowy)	prekursor koenzymu A, związanego z metabolizmem węglowodanów, glukoneogenezą, syntezą kwasów tłuszczowych, steroli, hormonów steroidowych i porfiryn;
witamina B <sub>6</sub> (pirydoksyna)	działa jako koenzym w metabolizmie białek, węglowodanów i tłuszczów;
witamina B <sub>12</sub>	ze źródeł egzogennych - potrzebna do syntezy białek jądrowych i mieliny, reprodukcji komórek, prawidłowego wzrostu i utrzymania prawidłowej erytropoezy;
witamina C	ma właściwości antyoksydacyjne, jest niezbędna w tworzeniu i ochronie substancji międzykomórkowej i kolagenu, biosyntezie katecholamin, syntezie karnityny i steroidów, metabolizmie kwasu foliowego i tyrozyny;
kwas foliowy	ze źródeł egzogennych - potrzebny do syntezy białek jądrowych i utrzymania prawidłowej erytropoezy;
Biotyna	w połączeniu z co najmniej czterema enzymami, uczestniczy w metabolizmie energetycznym, w tym glukoneogenezie.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów przyjmujących CERNEVIT, stężenia witamin A, D i E w osoczu powracają do normy i utrzymują się w zakresie prawidłowych wartości w czasie długotrwałego żywienia pozajelitowego.

Właściwości farmakokinetyczne preparatu CERNEVIT wynikają z właściwości 12 witamin wchodzących w skład preparatu.

Podstawowe właściwości:

witamina A	- prawidłowe stężenia w surowicy wynoszą 80-300 j.m./ml, związana z białkami, wydalana głównie z żółcią, a także w moczu;
witamina D	- aktywna po hydroksylacji w wątrobie i nerkach, związana z białkami, wydalana głównie z żółcią, a także w moczu;
witamina E	- przenoszona we krwi przez lipoproteiny, przekształcana w lakton w wątrobie i wydalana głównie w moczu;
witamina B <sub>1</sub> (tiamina)	- w 90% przenoszona przez eryocyty, w osoczu związana z albuminami, wydalana głównie w moczu;
witamina B <sub>2</sub> (ryboflawina)	- związana z białkami w osoczu, stężenia w osoczu bardzo zróżnicowane, wydalana głównie w moczu w postaci wolnej lub jako metabolity;
witamina B <sub>3</sub> (PP)	- w osoczu występuje w postaci kwasu i amidu, wydalana w moczu w postaci wolnej lub jako metabolity;
witamina B <sub>5</sub> (kwas pantotenowy)	- występuje w postaci wolnej lub jako koenzym A w osoczu i w erytrocytach, wydalana w moczu;
witamina B <sub>6</sub> (pirydoksyna)	- metabolizowana w wątrobie, wydalana w moczu;
witamina B <sub>12</sub>	- prawidłowe stężenia w surowicy wynoszą 200-900 pg/ml, związana z białkami, magazynowana w wątrobie, przenika do mleka, 50-90% dawki wydalane w moczu;
witamina C	- przy stężeniach prawidłowych (8 – 14 mg/l) zachodzi całkowite wchłanianie zwrotne w kanalikach nerkowych; powyżej tych stężeń - nadmiar wydalany jest w moczu;
kwas foliowy	- prawidłowe stężenia w surowicy wynoszą 0,005 – 0,015 µg/ml, dystrybuowany do wszystkich tkanek, metabolizowany i magazynowany w wątrobie; przy dużych dawkach przekroczony zostaje próg wchłaniania zwrotnego w nerkach i dochodzi do wydalania w moczu;
Biotyna	- występuje w postaci wolnej lub związanej z białkami w osoczu, głównie magazynowana w wątrobie, wydalana głównie w formie niezmienionej w moczu.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono specyficznych badań przedklinicznych preparatu CERNEVIT.

Przedkliniczne badania bezpieczeństwa przeprowadzone dla każdego ze składników preparatu nie wykazały żadnego ryzyka użycia u ludzi.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna, kwas glikocholowy, lecytyna sojowa, sodu wodorotlenek, kwas solny

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

- Dodatki mogą być niezgodne z żywnością zawierającą CERNEVIT.

- Nie należy dodawać innych produktów leczniczych lub substancji bez uprzedniego potwierdzenia ich zgodności i stabilności powstałego preparatu.
- W przypadku konieczności równoczesnego podawania leków, które wykazują niezgodność w miejscu łącznika Y należy podawać je za pomocą oddzielnych linii dożylnych.
- Witamina A i tiamina zawarte w produkcie CERNEVIT mogą reagować z wodorosiarczynami zawartymi w roztworach do żywienia pozajelitowego (np. w wyniku dodatku), co może prowadzić do degradacji witaminy A i tiaminy.
- Zwiększenie pH roztworu może nasilać degradację niektórych witamin. Należy to uwzględnić podczas dodawania roztworów alkalicznych do mieszaniny zawierającej CERNEVIT.
- Stabilność kwasu foliowego może być zmniejszona z powodu zwiększonego stężenia wapnia w mieszaninie.
- Opisanych zostało jeszcze wiele innych niezgodności między witaminami a innymi produktami leczniczymi, w tym z niektórymi antybiotykami i pierwiastkami śladowymi.

Jeśli potrzeba, należy odnieść się do odpowiednich referencji dotyczących zgodności oraz wytycznych. Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, chyba że wykazano ich zgodność i stabilność; w celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze pokojowej, tj. od 15°C do 25°C, chronić od światła.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Po rozpuszczeniu preparat zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast po rozpuszczeniu. W przeciwnym razie, za czas i warunki przechowywania do momentu użycia odpowiada osoba podająca preparat, a przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że rozpuszczanie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki z oranżowego szkła zawierające po 750 mg proszku, w tekturowym pudełku. Opakowania 10 i 20 fiolek.

Fiolki z oranżowego szkła zawierające po 750 mg proszku, z systemem BIO-SET, w tekturowym pudełku. Opakowania 10 i 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

- Podczas przygotowywania roztworu i dodawania składnika do mieszaniny do żywienia pozajelitowego, należy przestrzegać warunków aseptycznych.
- Delikatnie wymieszać, aby rozpuścić liofilizowany proszek.
- CERNEVIT musi być całkowicie rozpuszczony zanim zostanie przeniesiony z fiolek.

- Nie używać produktu, jeżeli przygotowany roztwór nie jest klarowny a oryginalne zamknięcie jest naruszone.
- Po dodaniu CERNEVIT do roztworu do żywienia pozajelitowego, należy sprawdzić czy nie występuje nieprawidłowa zmiana koloru i (lub) czy nie są obecne osady nierozpuszczalnych kompleksów lub kryształów.
- Należy dokładnie wymieszać końcowy roztwór, jeżeli CERNEVIT jest stosowany jako składnik mieszaniny do żywienia pozajelitowego.
- Niewykorzystany rozpuszczony produkt CERNEVIT należy wyrzucić i nie należy przechowywać go do późniejszego użycia.
- Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego przed podaniem należy ocenić wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych i nieprawidłowej zmiany zabarwienia roztworu, gdy roztwór oraz opakowanie na to pozwala.
- Podczas podawania wszystkich rodzajów żywienia pozajelitowego zaleca się stosowanie filtra na końcu linii.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem sytuacji, gdy wykazano zgodność i trwałość takiej mieszaniny (patrz punkt 4.2). W celu uzyskania dalszych informacji należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym.

Należy sprawdzić zgodność roztworów podawanych jednocześnie przez tą samą linię (patrz punkt 6.2).

### ***CERNEVIT (fiolki bez BIO-SET)***

#### **Podanie dożylnie**

Przy użyciu strzykawki wstrzyknąć 5 ml wody do wstrzykiwań lub roztworu glukozy 5% lub 0,9% roztworu chlorku sodu do fiolki.

Delikatnie wymieszać, aż do rozpuszczenia proszku.

Otrzymany roztwór ma kolor żółto-pomarańczowy.

#### **Podanie domięśniowe**

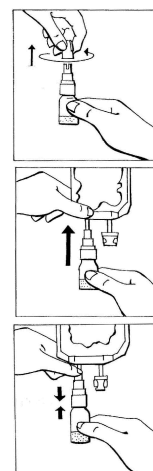
Rozpuścić proszek w 2,5 ml wody do wstrzykiwań w sposób opisany powyżej.

#### ***CERNEVIT BIO-SET***

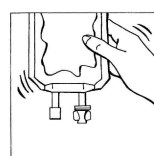
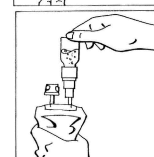
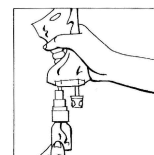
CERNEVIT z systemem BIO-SET umożliwia bezpośrednie rozpuszczenie preparatu w workach (jedno i wielokomorowych) z wejściem iniekcyjnym.

#### Worek jednokomorowy:

1. Zdjąć zatyczkę, przekręcając ją a następnie ciągnąć, aby przerwać pierścień zabezpieczający.
2. Połączyć BIO-SET bezpośrednio z wejściem iniekcyjnym worka.
3. Aktywować BIO-SET dociskając przezroczystą, ruchomą część. Pozwala to przekłuć gumowy korek fiolki.



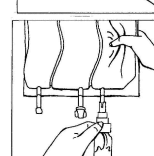
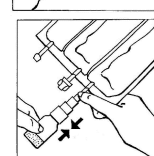
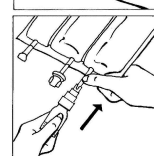
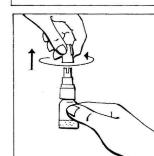
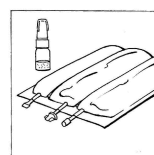
4. Ustawić w pozycji pionowej złączone elementy (CERNEVIT z BIO-SET i worek z płynem do wlewu), trzymając worek na górze. Delikatnie ścisnąć worek kilka razy, aby spowodować przepływ płynu do fiolki (ok. 5 ml). Wstrząsnąć fiolką w celu rozpuszczenia proszku.
5. Odwrócić złączone elementy i przytrzymać je w pozycji pionowej z fiolką na górze. Delikatnie ścisnąć worek kilka razy, aby przemieścić powietrze z worka do fiolki. Spowoduje to zwrotny przepływ płynu do worka.
6. Powtórzyć kroki 4 i 5, aż do opróżnienia fiolki.
7. Odłączyć i wyrzucić fiolkę z BIO-SET.
8. Zawartość worka delikatnie wymieszać.



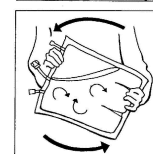
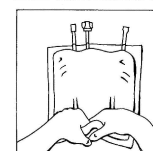
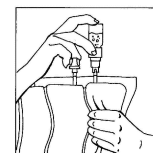
#### Worek wielokomorowy:

Rozpuszczenie preparatu CERNEVIT z zestawem BIO-SET należy wykonać przed aktywacją worka wielokomorowego (przed otwarciem rozrywalnych spawów i przed wymieszaniem zawartości wszystkich komór).

1. Umieścić worek wielokomorowy na stole.
2. Zdjąć zatyczkę, przekręcając ją a następnie ciągnąć, aby przerwać pierścień zabezpieczający.
3. Połączyć BIO-SET bezpośrednio z wejściem iniekcyjnym worka.
4. Aktywować BIO-SET dociskając przezroczystą, ruchomą część. Pozwala to przekłuć gumowy korek fiolki.
5. Przytrzymać fiolkę w pozycji pionowej. Delikatnie ścisnąć komorę worka kilka razy, aby spowodować przepływ płynu do fiolki (ok. 5 ml). Wstrząsnąć fiolką w celu rozpuszczenia proszku.



6. Odwrócić złączone elementy i przytrzymać je w pozycji pionowej fiolką na górze. Delikatnie ścisnąć komorę worka kilka razy, aby przemieścić powietrze z worka do fiolki. Spowoduje to zwrotny przepływ płynu do worka.
7. Powtórzyć kroki 5 i 6, aż do opróżnienia fiolki.
8. Odłączyć i wyrzucić fiolkę z CERNEVIT BIO-SET.
9. Przerwać spawy komór worka. Ostatecznie aktywować worek wielokomorowy.
10. Zawartość worka delikatnie wymieszać, obracając go co najmniej 3 razy.



#### OSTRZEŻENIE:

Należy uważać, aby nie doszło do odłączenia zestawu BIO-SET od wejścia iniekcyjnego worka w trakcie rozpuszczania preparatu.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Baxter Polska Sp. z o.o.  
ul. Kruczkowskiego 8  
00-380 Warszawa

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/6576

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.03.1996  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.03.2011

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26.03.2019