

NUMETA G19E

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NUMETA G19E, emulsione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Questo medicinale si presenta sotto forma di sacca a tre compartimenti. Ogni sacca contiene una combinazione sterile apirogena di una soluzione di glucosio, una soluzione pediatrica di aminoacidi con elettroliti e un'emulsione lipidica, come descritto di seguito:

| Dimensioni contenitore | Soluzione di glucosio al 50% | Soluzione di aminoacidi al 5,9% con elettroliti | Emulsione lipidica al 12,5% |
|------------------------|------------------------------|---|-----------------------------|
| 1000 mL | 383 mL | 392 mL | 225 mL |

Qualora non si desideri somministrare i lipidi, la sacca è ideata in modo da permettere l'attivazione della sola membrana di separazione tra il compartimento di aminoacidi/elettroliti e quello di glucosio, lasciando intatta la membrana di separazione tra il compartimento di aminoacidi e quello di lipidi. Il contenuto della sacca può essere infuso successivamente con o senza lipidi. La composizione del prodotto medicinale dopo la miscelazione dei due (aminoacidi e glucosio, sacca a 2 compartimenti attivati, soluzione da 775 mL) o tre (aminoacidi, glucosio e lipidi, sacca a 3 compartimenti attivati, emulsione da 1000 mL) compartimenti viene fornita nella tabella che segue.

| Composizione | | |
|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Principio attivo | 2CB attivati (775 mL) | 3CB attivati (1000 mL) |
| Compartimento Aminoacidi | | |
| Alanina | 1,83 g | 1,83 g |
| Arginina | 1,92 g | 1,92 g |
| Acido aspartico | 1,37 g | 1,37 g |
| Cisteina | 0,43 g | 0,43 g |
| Acido glutammico | 2,29 g | 2,29 g |
| Glicina | 0,91 g | 0,91 g |
| Istidina | 0,87 g | 0,87 g |
| Isoleucina | 1,53 g | 1,53 g |
| Leucina | 2,29 g | 2,29 g |
| Lisina monoidrata (come lisina) | 2,82 g (2,51 g) | 2,82 g (2,51 g) |
| Metionina | 0,55 g | 0,55 g |
| Ornitina cloridrata (come ornitina) | 0,73 g (0,57 g) | 0,73 g (0,57 g) |
| Fenilalanina | 0,96 g | 0,96 g |
| Prolina | 0,69 g | 0,69 g |

| Composizione | | |
|---|-----------------------|------------------------|
| Principio attivo | 2CB attivati (775 mL) | 3CB attivati (1000 mL) |
| Serina | 0,91 g | 0,91 g |
| Taurina | 0,14 g | 0,14 g |
| Treonina | 0,85 g | 0,85 g |
| Triptofano | 0,46 g | 0,46 g |
| Tirosina | 0,18 g | 0,18 g |
| Valina | 1,74 g | 1,74 g |
| Sodio cloruro | 1,79 g | 1,79 g |
| Potassio acetato | 3,14 g | 3,14 g |
| Calcio cloruro biidrato | 0,56 g | 0,56 g |
| Magnesio acetato tetraidrato | 0,55 g | 0,55 g |
| Sodio glicerofosfato idrato | 2,21 g | 2,21 g |
| Compartimento Glucosio | | |
| Glucosio monoidrato (come glucosio anidro) | 210,65 g (191,50 g) | 210,65 g (191,50 g) |
| Compartimento Lipidi | | |
| Olio di oliva purificato (circa 80%) + olio di soia purificato (circa 20%) | - | 28,1 g |

2CB = sacca a due compartimenti,
3CB = sacca a tre compartimenti.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
La soluzione/emulsione ricostituita fornisce quanto segue:

| Composizione | | | | |
|--|--------------|------|--------------|------|
| Per unità di volume (mL) | 2CB attivati | | 3CB attivati | |
| | 775 | 100 | 1000 | 100 |
| Azoto (g) | 3,5 | 0,45 | 3,5 | 0,35 |
| Aminoacidi (g) | 23,0 | 3,0 | 23,0 | 2,3 |
| Glucosio (g) | 192 | 24,7 | 192 | 19,2 |
| Lipidi (g) | 0 | 0 | 28,1 | 2,8 |
| Energia | | | | |
| Calorie totali (kcal) | 858 | 111 | 1139 | 114 |
| Calorie non proteiche (kcal) | 766 | 99 | 1047 | 105 |
| Calorie da glucosio (kcal) | 766 | 99 | 766 | 77 |
| Calorie lipidiche (kcal) ^a | 0 | 0 | 281 | 28 |
| Calorie non proteiche/azoto (kcal/g N) | 220 | 220 | 301 | 301 |

| Composizione | | | | |
|--|------|------|------|------|
| Calorie lipidiche/ (%) calorie non proteiche | N/D | N/D | 27 | 27 |
| Calorie lipidiche/ (%) calorie totali | N/D | N/D | 25 | 25 |
| Elettroliti | | | | |
| Sodio (mmol) | 45,1 | 5,8 | 45,8 | 4,6 |
| Potassio (mmol) | 32,0 | 4,1 | 32,0 | 3,2 |
| Magnesio (mmol) | 2,6 | 0,33 | 2,6 | 0,26 |
| Calcio (mmol) | 3,8 | 0,50 | 3,8 | 0,38 |
| Fosfato (mmol) ^b | 7,2 | 0,93 | 9,4 | 0,93 |
| Acetato (mmol) | 37,1 | 4,8 | 37,1 | 3,71 |
| Malato (mmol) | 8,8 | 1,1 | 8,8 | 0,88 |
| Cloruro (mmol) | 42,6 | 5,5 | 42,6 | 4,3 |
| pH (appross.) | 5,5 | 5,5 | 5,5 | 5,5 |
| Osmolarità appross. (mOsm/L) | 1835 | 1835 | 1460 | 1460 |

(a) Include calorie da fosfolipidi di uovo per preparazioni iniettabili

(b) Include fosfato da fosfolipidi di uovo per preparazioni iniettabili componente lipidico dell'emulsione

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione:

- Le soluzioni nei compartimenti di aminoacidi e glucosio sono limpide, incolori o leggermente gialle
- L'emulsione lipidica è omogenea e color latte,

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Numeta G19E è indicato per la nutrizione parenterale nei bambini di età superiore a due anni e negli adolescenti di età compresa tra 16 e 18 anni quando la nutrizione orale o enterale è impossibile, insufficiente o controindicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio dipende dal dispendio di energie, dal peso, dall'età e dallo stato clinico del paziente e dalla capacità di metabolizzare i costituenti di Numeta, oltre che dall'energia o dalle proteine aggiuntive fornite per via orale/enterale. La composizione totale in elettroliti e macronutrienti dipende dal numero di compartimenti attivati (vedere paragrafo 2).

La dose massima giornaliera non deve essere superata. A causa della composizione fissa della sacca a più compartimenti la capacità di soddisfare simultaneamente tutte le esigenze nutrizionali del paziente può non essere possibile. Possono esistere situazioni cliniche nelle quali i pazienti hanno bisogno di quantità di sostanze nutritive che variano dalla composizione fissa della sacca.

La velocità oraria massima di infusione e il volume giornaliero raccomandati dipendono dal costituente. Il primo di questi limiti a essere raggiunto fissa la dose massima giornaliera. Le linee guida per la velocità oraria massima di infusione e il volume giornaliero sono:

| | 2CB attivati (775 mL) | 3CB attivati (1000 mL) |
|---|-----------------------|------------------------|
| Velocità massima di infusione in mL/kg/ora | 4,7 | 4,6 |
| Corrispondente a: | | |
| Aminoacidi in g/kg/ora | 0,14 ^a | 0,11 |
| Glucosio in g/kg/ora | 1,17 | 0,89 |
| Lipidi in g/kg/ora | 0 | 0,13 ^a |
| Quantità massima in mL/kg/die | 64,8 | 83,6 |
| Corrispondente a: | | |
| Aminoacidi in g/kg/die | 1,9 | 1,9 |
| Glucosio in g/kg/die | 16,0 ^a | 16,0 ^a |
| Lipidi in g/kg/die | 0 | 2,3 |

^a Parametro limitante conformemente alle linee guida ESPEN-ESPGHAN

Modo di Somministrazione

Per istruzioni sulla preparazione e la manipolazione della soluzione/emulsione per infusione, vedere paragrafo 6.6.

La soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce dal momento della miscelazione fino alla somministrazione (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).

Per la sua alta osmolarità, Numeta G19E non diluito può essere somministrato solo attraverso una vena centrale. Tuttavia, una sufficiente diluizione.

$$\text{Osmolarità finale} = \frac{\text{Volume della sacca} * \text{Osmolarità iniziale}}{\text{Acqua aggiunta} + \text{Volume della sacca}}$$

La tabella che segue mostra esempi di osmolarità per miscele di 3CB attivati dopo l'aggiunta di acqua per preparazioni iniettabili.

| | Aminoacidi, glucosio e lipidi (3CB attivati) |
|--|--|
| Volume iniziale nella sacca (mL) | 1000 |
| Osmolarità iniziale (appross. mOsm/L) | 1460 |
| Volume di acqua aggiunta (mL) | 1000 |
| Volume finale dopo l'aggiunta (mL) | 2000 |
| Osmolarità dopo l'aggiunta (mOsm/L appross.) | 730 |

La velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora. Dopo la cessazione di Numeta G19E la velocità del flusso deve essere diminuita gradualmente durante l'ultima ora. Si deve regolare la velocità del flusso di somministrazione tenendo conto della dose da somministrare, i volumi da assumere quotidianamente e la durata dell'infusione, vedere paragrafo 4.9.

Non si deve attivare, appendere e infondere la stessa sacca più a lungo di 24 ore. È necessario gestire le infusioni cicliche conformemente alla tolleranza metabolica del paziente.

Il trattamento con nutrizione parenterale può proseguire per tutto il tempo richiesto dalle condizioni cliniche del paziente.

Questo prodotto contiene elettroliti e può essere ulteriormente integrato utilizzando preparati elettrolitici presenti in commercio conformemente al giudizio del medico e alle necessità cliniche del paziente, vedere paragrafo 6.6. Vitamine ed oligoelementi possono essere aggiunti conformemente al giudizio del medico e alle necessità cliniche del paziente, vedere paragrafo 6.6.

NUMETA G19E

4.3 Controindicazioni

Le controindicazioni generali per la somministrazione di Numeta come sacca a 2 compartimenti attivati per infusione endovenosa sono le seguenti:

- Ipersensibilità alle proteine delle uova, soia, o arachide o ad uno qualsiasi dei principi attivi, eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o componenti del contenitore
- Anomalia congenita del metabolismo degli amminoacidi
- Concentrazioni plasmatiche patologicamente elevate di sodio, potassio, magnesio, calcio e/o fosforo
- Grave iperglicemia

L'aggiunta di lipidi (somministrazione di Numeta G19E come sacca a 3 compartimenti attivati per emulsione per via endovenosa) è inoltre controindicata nelle seguenti situazioni cliniche:

- Grave iperlipidemia, o gravi disturbi del metabolismo lipidico caratterizzati da ipertrigliceridemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'infusione deve essere interrotta immediatamente in caso di sviluppo di segni o sintomi di reazione allergica (ad esempio febbre, sudorazione, brividi, cefalea, rash cutanei o dispnea).

Numeta G19E contiene glucosio prodotto dall'amido di mais. Pertanto, Numeta G19E deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con allergia nota al mais o ai prodotti del mais.

In pazienti di qualsiasi età (inclusi gli adulti) ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato simultaneamente con qualsiasi soluzione contenente calcio per via endovenosa, tra cui Numeta G19E, anche attraverso diverse linee di infusione o in siti diversi di infusione a causa del rischio di precipitazione di ceftriaxone-sale di calcio.

Tuttavia, nei pazienti di età superiore a 28 giorni il ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio possono essere somministrate in sequenza una dopo l'altra se sono utilizzate linee di infusione poste in siti diversi o se le linee di infusione sono sostituite o lavate accuratamente tra un'infusione e l'altra con soluzione fisiologica per evitare la precipitazione.

Sono stati riportati precipitati vascolari polmonari che causano embolia vascolare polmonare e sofferenza respiratoria in pazienti trattati con nutrizione parenterale. In alcuni casi, si sono verificati esiti fatali. L'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato aumenta il rischio di formazione di precipitati di fosfato di calcio (vedere paragrafo 6.2). È stata anche segnalata la sospetta formazione di precipitati nel flusso ematico.

Oltre al controllo della soluzione, il set di infusione ed il catetere dovrebbero essere controllati periodicamente per escludere la presenza di precipitati. Se si verificano segni di insufficienza respiratoria, l'infusione deve essere interrotta e deve essere avviata una valutazione medica.

Non si devono effettuare aggiunte alla sacca senza prima controllarne la compatibilità, poiché la formazione di precipitati o la destabilizzazione dell'emulsione lipidica potrebbe causare un'occlusione vascolare, vedere paragrafo 6.2 e 6.6.

Si possono verificare casi di infezione e sepsi come conseguenza dell'utilizzo di cateteri per via endovenosa per somministrare le formulazioni parenterali, o per la cattiva manutenzione dei cateteri. Gli effetti immunosoppressivi della malattia o i farmaci possono favorire infezione e sepsi. Un attento monitoraggio sintomatico e di laboratorio di febbre/brividi, leucocitosi, complicazioni tecniche con il dispositivo di accesso e iperglicemia possono aiutare a riconoscere l'insorgenza precoce di infezioni. I pazienti che necessitano di nutrizione parenterale sono spesso predisposti a complicanze infettive a causa della malnutrizione e/o del loro sottostante stato patologico. È possibile ridurre il verificarsi di complicanze settiche con un aumento dell'attenzione sulla tecnica asettica di posizionamento del catetere e sua manutenzione, oltre che sulla tecnica asettica di preparazione della formula nutrizionale.

La sindrome da sovraccarico di grassi è stata riportata con altri prodotti per nutrizione parenterale. La ridotta capacità di rimuovere i lipidi presenti in

Numeta può provocare una "sindrome da sovraccarico di grassi".

La rialimentazione di pazienti gravemente malnutriti può causare la sindrome da rialimentazione, caratterizzata dallo spostamento intracellulare di potassio, fosforo e magnesio, con il paziente che diventa anabolico. È possibile inoltre uno sviluppo di deficit di tiamina e ritenzione idrica. Si raccomanda un avvio attento e graduale della nutrizione parenterale, assieme a uno stretto monitoraggio di fluidi, elettroliti, oligoelementi e vitamine. Numeta può essere somministrato solo attraverso una vena centrale a meno che sia effettuata una appropriata diluizione (vedere paragrafo 4.4.). Nell'effettuare aggiunte alla formulazione, prima della somministrazione in vena periferica calcolare l'osmolarità finale della miscela per evitare l'irritazione della vena o il danneggiamento dei tessuti in caso di stravasamento della soluzione. La somministrazione periferica di Numeta ha provocato stravasamento causando lesione dei tessuti molli e necrosi cutanea.

Non collegare le sacche in serie in modo da evitare fenomeni di embolia gassosa a causa del gas residuo nella sacca primaria.

Lipidi, vitamine, elettroliti aggiuntivi ed oligoelementi devono essere somministrati come richiesto.

PRECAUZIONI

Non aggiungere altri medicinali o sostanze ad una delle tre camere della sacca, o alla soluzione/emulsione ricostituita prima di averne confermato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare la stabilità dell'emulsione lipidica) (vedere i paragrafi 6.2 e 6.6).

Numeta G19E deve essere protetto dalla luce dal momento della miscelazione fino alla somministrazione (vedere paragrafo 6.6)

Nel corso del trattamento monitorare di routine l'equilibrio di acqua ed elettroliti, l'osmolarità sierica, i trigliceridi sierici, l'equilibrio acido/base, la glicemia, la funzionalità epatica e renale e la conta ematica, comprese le piastrine ed i fattori di coagulazione.

In caso di condizioni non stabili (per esempio, a seguito di gravi condizioni post-traumatiche, diabete mellito non compensato, fase acuta di shock circolatorio, infarto miocardico acuto, grave acidosi metabolica, grave sepsi e coma iperosmolare) la somministrazione di Numeta G19E deve essere mantenuta sotto controllo e regolata per rispettare le necessità cliniche del paziente.

Cardiovascolare

Utilizzare con cautela in pazienti con edema polmonare o insufficienza cardiaca. L'equilibrio idrico deve essere mantenuto sotto stretto controllo.

Renale

Utilizzare con cautela in pazienti con insufficienza renale. In questi pazienti si consiglia di monitorare con particolare attenzione l'equilibrio idrosalinico. Gravi alterazioni dell'equilibrio idrosalinico, gravi stati di sovraccarico idrico e gravi disturbi del metabolismo si devono correggere prima di iniziare l'infusione.

Epatico/gastrointestinale

Utilizzare con cautela nei pazienti con grave insufficienza epatica, compresa la colestasi, o l'innalzamento degli enzimi epatici. I parametri di funzionalità epatica devono essere mantenuti sotto stretto controllo.

Endocrino e metabolismo

Se l'apporto nutrizionale non viene adattato alle necessità del paziente, o se non si valuta con attenzione la capacità metabolica di ciascun componente alimentare somministrato, possono presentarsi complicanze di carattere metabolico. La somministrazione di elementi nutritivi non adatti o eccessivi o la composizione non appropriata di una miscela per le necessità di un paziente particolare può causare effetti metabolici avversi.

Controllare con regolarità le concentrazioni sieriche dei trigliceridi e la capacità dell'organismo di metabolizzare i lipidi. Se si sospetta un'anomalia del metabolismo lipidico il controllo dei trigliceridi sierici è raccomandato come clinicamente necessario.

In caso di iperglicemia, si deve regolare la velocità di infusione di Numeta G19E e/o somministrare insulina, vedere paragrafo 4.9.

Ematologico

Utilizzare con cautela in pazienti con gravi disturbi della coagulazione ematica. I parametri relativi a conta ematica e coagulazione devono essere mantenuti sotto stretto controllo.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacodinamica con Numeta G19E.

Numeta G19E non deve essere somministrato contemporaneamente con il sangue per mezzo dello stesso set d'infusione a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

In pazienti di qualsiasi età (inclusi gli adulti) il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio incluso Numeta G19E anche tramite diverse linee di infusione o in differenti siti di infusione a causa del rischio di precipitazione di ceftriaxone-sale di calcio (vedere paragrafo 4.4).

Tuttavia, nei pazienti di età superiore a 28 giorni di età il ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio possono essere somministrate in sequenza una dopo l'altra, se si utilizzano linee di infusione in siti diversi, o se le linee di infusione sono sostituite o accuratamente lavate tra le infusioni con soluzione salina fisiologica per evitare la precipitazione.

L'olio di oliva e l'olio di soia hanno un contenuto naturale di vitamina K1 che potrebbe contrastare l'attività anticoagulante della cumarina (o dei derivati di cumarina, compreso il warfarin).

A causa del contenuto di potassio di Numeta G19E, è necessario prestare particolare attenzione con i pazienti trattati in concomitanza con diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene) o con ACE-inibitori gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o gli immunosoppressori tacrolimus e ciclosporina per il rischio di iperkaliemia.

I lipidi contenuti in questa emulsione possono interferire con i risultati di determinati test di laboratorio (ad esempio, bilirubina, lattato deidrogenasi, saturazione di ossigeno, emoglobina ematica) se il campione di sangue è prelevato prima che i lipidi vengano eliminati. I lipidi vengono generalmente eliminati dopo un periodo di 5/6 ore dalla loro assunzione.

Fare riferimento anche al paragrafo 6.2 "Incompatibilità".

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Numeta nelle donne in gravidanza o allattamento. Prima di prescrivere Numeta il medico deve analizzare con attenzione i potenziali rischi e benefici per ciascun particolare paziente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non rilevante.

4.8 Effetti indesiderati

4.8.1 Reazioni avverse nella sperimentazione clinica e nell'esperienza Post-marketing

La sicurezza e la somministrazione di Numeta sono state valutate in un singolo studio di fase III. Nello studio sono stati inclusi centocinquantanove (159) pazienti pediatrici ai quali è stato somministrato Numeta.

I dati raccolti dalla sperimentazione clinica e dall'esperienza post-marketing indicano le seguenti reazioni avverse al farmaco (ADR) correlate a Numeta:

| Reazioni Avverse nella sperimentazione clinica e nell'esperienza Post-marketing | | |
|---|--|------------------------|
| Classificazione per sistemi e organi (SOC) | Termine MedDRA preferito- | Frequenza ^b |
| DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE | Ipfosfatemia ^a | Comune |
| | Iperglicemia ^a | Comune |
| | Ipercalcemia ^a | Comune |
| | Ipertrigliceridemia ^a | Comune |
| | Iperlipidemia | Non comune |
| | Iponatriemia ^a | Comune |
| PATOLOGIE EPATOBIARI | Colestasi | Non comune |
| PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO | Necrosi della cute ^c | Non nota |
| | Lesione dei tessuti molli ^c | Non nota |
| PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE | Stravaso | Non nota |

^a Campioni ematici prelevati durante l'infusione (senza condizioni di digiuno).

^{**b} La frequenza si basa sulle categorie che seguono: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

^c Queste reazioni avverse sono state riportate solo per Numeta G13E e G16E quando somministrati per via periferica con diluizione insufficiente (vedere paragrafo 4.4).

4.8.2 Altre (Classi di) Reazioni

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con altre miscele per nutrizione parenterale.

- **Sindrome da sovraccarico di grassi:** può essere causata da una inappropriata somministrazione (es. sovradosaggio e/o velocità di infusione superiore a quella raccomandata vedere paragrafo 4.9); tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome si possono manifestare anche quando il prodotto è somministrato attenendosi alle istruzioni. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in Numeta G19E accompagnata da una prolungata clearance del plasma, può risultare in una "sindrome da sovraccarico di grassi". Questa sindrome è associata ad un improvviso deterioramento delle condizioni cliniche del paziente ed è caratterizzata da manifestazioni quali iperlipidemia, febbre, infiltrazione di grasso nel fegato (epatomegalia), deterioramento della funzionalità epatica, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione e manifestazioni del sistema nervoso centrale (es. coma). La sindrome è solitamente reversibile quando si interrompe l'infusione dell'emulsione di lipidi.
- **Precipitati vascolari polmonari (embolia polmonare vascolare e insufficienza respiratoria)** (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione di sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette infatti il continuo monitoraggio del rapporto rischio/beneficio del medicinale.

Agli operatori sanitari è *richiesto* di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di somministrazione non corretta (sovradosaggio e/o velocità di infusione superiore a quanto raccomandato) possono manifestarsi nausea, vomito, brividi, disturbi elettrolitici e segni di ipervolemia o acidosi, che possono causare conseguenze fatali. Se ciò dovesse accadere, interrompere immediatamente l'infusione. Se necessario dal punto di vista medico,

NUMETA G19E

possono essere indicati ulteriori interventi.

Iperglicemia, glicosuria e sindrome iperosmolare possono svilupparsi nel caso in cui la velocità d'infusione del glucosio superi la clearance.

La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi può avere come conseguenza una "sindrome da sovraccarico di grasso", i cui effetti sono solitamente reversibili con l'interruzione dell'emulsione lipidica (vedere paragrafo 4.8).

Non vi è un antidoto specifico al sovradosaggio. Le procedure di emergenza devono essere misure generali di supporto, con particolare attenzione ai sistemi respiratorio e cardiovascolare. In alcuni casi seri, si possono rendere necessari emodialisi, emofiltrazione o emodiafiltrazione.

È essenziale uno stretto monitoraggio biochimico e specifiche anomalie devono essere trattate propriamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale / associazione

Codice ATC: B05 BA10

Il contenuto di azoto di Numeta (20 amminoacidi serie L, compresi 8 amminoacidi essenziali) e di energia (glucosio e trigliceridi) consente il mantenimento di un adeguato equilibrio azoto/energia. Azoto ed energia sono necessari per il normale funzionamento di tutte le cellule dell'organismo, e sono importanti per la sintesi proteica, la crescita, la guarigione delle ferite, la funzione immunitaria, il funzionamento delle cellule muscolari e molte altre attività cellulari.

Questa formulazione contiene anche elettroliti.

Il profilo degli amminoacidi è il seguente:

- amminoacidi essenziali/amminoacidi totali: 47,5%
- amminoacidi a catena ramificata/amminoacidi totali: 24,0%

L'emulsione lipidica inclusa in Numeta è una miscela di olio di oliva purificato e olio di soia purificato (rapporto circa di 80/20), con la seguente distribuzione relativa di acidi grassi:

- Acidi grassi saturi (SFA) 15%
- Acidi grassi monoinsaturi (MUFA) 65%
- Acidi grassi polinsaturi (PUFA) 20%

Il rapporto fosfolipidi/trigliceridi è 0,06. Il moderato contenuto di acidi grassi essenziali (EFA) ne migliora lo stato dei derivati superiori, correggendo nel contempo il deficit di EFA.

L'olio di oliva contiene quantità significative di α -tocoferolo che, associate a un moderato apporto di PUFA, contribuisce a migliorare il livello di vitamina E ed è importante per la limitazione della perossidazione lipidica.

La fonte di carboidrati è il glucosio. Il glucosio è una fonte primaria di energia dell'organismo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli ingredienti dell'emulsione per infusione (amminoacidi, elettroliti, glucosio, lipidi) vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti nello stesso modo di quando vengono infusi individualmente. Il prodotto viene somministrato per via endovenosa ed è pertanto biodisponibile al 100% e i suoi costituenti vengono distribuiti e metabolizzati da tutte le cellule dell'organismo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici effettuati sui componenti della sacca a 3 compartimenti non hanno rilevato rischi aggiuntivi rispetto a quelli già menzionati negli altri paragrafi dell'RCP. Non sono stati effettuati studi su animali con Numeta (sia per la sacca a doppio che a triplo compartimento attivati).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

| Eccipienti: | Compartimento Amminoacidi | Compartimento Glucosio | Compartimento Lipidi |
|--|---------------------------|------------------------|----------------------|
| Acido L-malico ^a | X | - | - |
| Acido cloridrico ^a | - | X | - |
| Fosfolipidi di uovo per preparazioni iniettabili | - | - | X |
| Glicerolo | - | - | X |
| Sodio oleato | - | - | X |
| Sodio idrossido ^a | - | - | X |
| Acqua per preparazioni iniettabili | X | X | X |

^a per la regolazione del pH

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali, vedere paragrafo 6.6.

Come con qualsiasi altra miscela per la nutrizione parenterale, è necessario tenere in considerazione il rapporto calcio/fosfato. Un'eccessiva aggiunta di calcio e fosfato, in particolar modo sotto forma di sali minerali, può causare la formazione di precipitati di fosfato di calcio.

In pazienti di qualsiasi età il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, incluso Numeta, anche attraverso diverse linee di infusione o in differenti siti di infusione a causa del rischio di precipitazione di ceftriaxone-sale di calcio.

Per il rischio di precipitazione, Numeta G19E non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione con ampicillina, fosfenitoina o furosemide.

Numeta G19E non deve essere somministrato contemporaneamente con il sangue tramite lo stesso set di infusione, vedere paragrafo 4.5.

Numeta G19E contiene ioni calcio che aggiungono ulteriore rischio di precipitati coagulati nei citrati anticoagulanti/conservanti del sangue o componenti.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

Periodo di validità dopo la ricostituzione

Si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo l'apertura delle membrane non permanenti tra i due o tre compartimenti. Tuttavia, dai dati di stabilità la miscela ricostituita è stabile 7 giorni a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, seguiti da 48 ore a 30°C.

Periodo di validità dopo l'integrazione (elettroliti, oligoelementi, vitamine, acqua):

Per specifiche miscele, la stabilità in uso della formulazione di Numeta è stata dimostrata per 7 giorni a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, seguiti da 48 ore a 30°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la miscelazione e prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono durare normalmente oltre 24 ore, a temperature comprese tra 2°C e 8°C, a meno che l'attivazione/diluizione/ l'aggiunta non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Fare riferimento anche ai paragrafi 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Conservare nell'involucro esterno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La sacca a tre compartimenti completamente non in PVC è costituita dai seguenti componenti:

- Un involucro in plastica multistrato.
- Un punto di somministrazione sul compartimento contenente l'emulsione lipidica. Esso viene sigillato dopo il riempimento per impedire aggiunte a questo compartimento.
- Due punti di somministrazione rispettivamente sui compartimenti della soluzione di amminoacidi e della soluzione con glucosio.
 - Un sito di iniezione che chiude il punto di somministrazione del compartimento della soluzione con glucosio.
 - Un sito di somministrazione che chiude il punto di somministrazione del compartimento della soluzione di amminoacidi.

Tutti i componenti sono privi di gomma in lattice naturale.

Per impedire il contatto con l'aria, la sacca è confezionata in un involucro esterno con barriera per l'ossigeno che contiene un assorbitore di ossigeno e un indicatore di ossigeno.

Confezioni disponibili:

sacche da 1000 mL: 6 unità per scatola in cartone.

1 sacca da 1000 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso singolo.

Non utilizzare sacche danneggiate.

Verificare l'integrità della sacca e delle membrane di separazione non permanenti. Utilizzare la sacca solo se la soluzione nel compartimento di amminoacidi e la soluzione nel compartimento di glucosio sono limpide, incolori o lievemente gialle, praticamente prive di particelle visibili, e se l'emulsione lipidica è un liquido omogeneo con aspetto lattiginoso.

Prima di aprire l'involucro esterno, controllare il colore dell'indicatore di ossigeno.

- Confrontarlo con il colore di riferimento stampato accanto al simbolo OK e presente nell'area stampata dell'etichetta dell'indicatore.
- Non usare il prodotto se il colore dell'indicatore di ossigeno non corrisponde al colore di riferimento stampato accanto al simbolo OK.

Le figure 1 e 2 illustrano come rimuovere l'involucro esterno di protezione. Gettare l'involucro esterno, l'indicatore di ossigeno e l'assorbitore di ossigeno.

Figura 1



Figura 2



Preparazione dell'emulsione miscelata:

- Accertarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.

Porre la sacca su una superficie piana e pulita.

Attivazione del 3CB (rottura delle due membrane non permanenti)



Step 1: Iniziare arrotolando la sacca dal lato dell'occhietto a D.



Step 2: Fare pressione finché le membrane di separazione non siano aperte.



Step 3:

Cambiare direzione arrotolando la sacca verso l'occhietto a D.

Continuare finché la membrana non è completamente aperta.

Procedere nello stesso modo per completare l'apertura della seconda membrana.

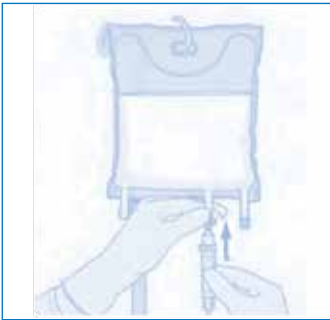
NUMETA G19E



Step 4: Capovolgere la sacca almeno tre volte per miscelare completamente il contenuto. L'aspetto della soluzione miscelata dovrebbe essere simile a un'emulsione di color bianco latte.



Step 3: Con una mano, fare pressione arrotolando la sacca verso i punti di iniezione.



Step 5: Rimuovere il cappuccio protettivo dal punto di somministrazione e inserire il set di infusione per via endovenosa.



Step 4: Quindi cambiare direzione arrotolando la sacca verso l'occhiello a D, premendo con l'altra mano, continuando fino a che la membrana che separa le soluzioni di aminoacidi e glucosio è completamente aperta.

Attivazione dei due compartimenti della sacca (rottura della membrana non permanente tra il compartimento degli aminoacidi e il compartimento con glucosio)



Step 1: Per rompere solamente la membrana di separazione tra aminoacidi e glucosio, iniziare arrotolando la sacca dall'angolo dell'occhiello a D della membrana che separa i compartimenti di aminoacidi e glucosio e fare pressione per aprire la membrana che separa i compartimenti di glucosio e aminoacidi.



Step 5: Capovolgere la sacca almeno tre volte per miscelare completamente il contenuto. L'aspetto della soluzione miscelata dovrebbe essere chiaro, incolore o leggermente giallo.



Step 6: Rimuovere il cappuccio protettivo dal punto di somministrazione e inserire il set di infusione per via endovenosa.

Step 2: Posizionare la sacca in modo che il compartimento contenente l'emulsione lipidica sia il più vicino all'operatore e arrotolare la sacca proteggendo il compartimento dell'emulsione lipidica con i palmi delle mani.

Aggiunta di additivi:

Miscela contenenti oligoelementi e vitamine devono essere protette dalla luce, dal momento della miscelazione fino alla somministrazione. L'esposizione alla luce ambientale genera perossidi e altri prodotti di degradazione che

possono essere ridotti attraverso la fotoprotezione (vedere paragrafo 4.4). Additivi compatibili possono essere aggiunti attraverso il sito di iniezione nella miscela ricostituita (dopo l'apertura delle membrane non permanenti e dopo la miscelazione del contenuto dei due o tre compartimenti). È possibile aggiungere vitamine anche nel compartimento del glucosio prima che la miscela sia ricostituita (prima dell'apertura delle membrane

di separazione non permanenti e prima della miscelazione delle soluzioni e dell'emulsione).

Eventuali aggiunte di soluzioni di oligoelementi (identificati come TE1, TE2 e TE4), vitamine (identificate come liofilizzato V1 e emulsione V2), e elettroliti disponibili in commercio in quantità definite sono mostrate nelle tabelle 1-6.

1. Compatibilità con TE4, V1 e V2

Tabella 1: Compatibilità della sacca 3-in-1 (3CB attivati) con e senza diluizione con acqua

| Per 1000 mL (3 in 1 miscela con lipidi) | | | | | | |
|---|---------------------|---|---|-----------------|---|---|
| Aggiunte | Miscela non diluita | | | Miscela diluita | | |
| | Livello incluso | Aggiunta ulteriore massima | Livello totale massimo | Livello incluso | Aggiunta ulteriore massima | Livello totale massimo |
| Sodio (mmol) | 45,8 | 105 | 151 | 45,8 | 105 | 151 |
| Potassio (mmol) | 32,0 | 118 | 150 | 32,0 | 118 | 150 |
| Magnesio (mmol) | 2,6 | 7,8 | 10,4 | 2,6 | 7,8 | 10,4 |
| Calcio (mmol) | 3,8 | 20,5 | 24,3 | 3,8 | 20,5 | 24,3 |
| Fosfato* (mmol) | 9,4 | 14,6 | 24,0 | 9,4 | 14,6 | 24,0 |
| Oligoelementi e vitamine | - | 34 mL TE4 + 3,4 fiale V1 + 38 mL V2 | 34 mL TE4 + 3,4 fiale V1 + 38 mL V2 | - | 34 mL TE4 + 3,4 fiale V1 + 38 mL V2 | 34 mL TE4 + 3,4 fiale V1 + 38 mL V2 |
| Acqua per soluzioni iniettabili | - | - | - | - | 1450 mL | 1450 mL |

* Fosfato organico

Tabella 2: Compatibilità della sacca 2-in-1 (2CB attivati)

| Per 775 mL (2 in 1 miscela senza lipidi) | | | |
|--|-----------------|----------------------------|------------------------|
| Aggiunte | Livello incluso | Aggiunta ulteriore massima | Livello totale massimo |
| Sodio (mmol) | 45,1 | 32,0 | 77,1 |
| Potassio (mmol) | 32,0 | 45,6 | 77,6 |
| Magnesio (mmol) | 2,6 | 5,2 | 7,8 |
| Calcio (mmol) | 3,8 | 19,4 | 23,2 |
| Fosfato* (mmol) | 7,2 | 16,0 | 23,2 |
| Oligoelementi e vitamine | - | 10 mL TE4 + 1 fiala V1 | 10 mL TE4 + 1 fiala V1 |

* Fosfato organico

2. Compatibilità con TE1, V1 e V2

Tabella 3: Compatibilità della sacca 3-in-1 (3CB attivati)

| Per 1000 mL (3 in 1 miscela con lipidi) | | | |
|---|-----------------|---|---|
| Aggiunte | Livello incluso | Aggiunta ulteriore massima | Livello totale massimo |
| Sodio (mmol) | 45,8 | 0 | 45,8 |
| Potassio (mmol) | 32,0 | 0 | 32,0 |
| Magnesio (mmol) | 2,6 | 0 | 2,6 |
| Calcio (mmol) | 3,8 | 6,4 | 10,2 |
| Fosfato* (mmol) | 9,4 | 0 | 9,4 |
| Oligoelementi e vitamine | - | 15 mL TE1 + 1 fiala V1 + 10 mL V2 | 15 mL TE1 + 1 fiala V1 + 10 mL V2 |

* Fosfato organico

NUMETA G19E

Tabella 4: Compatibilità della sacca 2-in-1 (2CB attivati)

| Per 775 mL (2 in 1 miscela senza lipidi) | | | |
|--|-----------------|----------------------------|---------------------------|
| Aggiunte | Livello incluso | Aggiunta ulteriore massima | Livello totale massimo |
| Sodio (mmol) | 45,1 | 32,0 | 77,1 |
| Potassio (mmol) | 32,0 | 45,6 | 77,6 |
| Magnesio (mmol) | 2,6 | 5,2 | 7,8 |
| Calcio (mmol) | 3,8 | 19,4 | 23,2 |
| Fosfato* (mmol) | 7,2 | 16,0 | 23,2 |
| Oligoelementi e vitamine | - | 10 mL TE1 + 1 fiala V1 | 10 mL TE1 + 1 fiala V1 |

* Fosfato organico

3. Compatibilità con TE2, V1 e V2

Tabella 5: Compatibilità di 2-in-1 (2CB attivati)

| Per 775 mL (2 in 1 miscela senza lipidi) | | | |
|--|-----------------|----------------------------|---------------------------|
| Aggiunte | Livello incluso | Aggiunta ulteriore massima | Livello totale massimo |
| Sodio (mmol) | 45,1 | 32,0 | 77,1 |
| Potassio (mmol) | 32,0 | 45,6 | 77,6 |
| Magnesio (mmol) | 2,6 | 5,2 | 7,8 |
| Calcio (mmol) | 3,8 | 19,4 | 23,2 |
| Fosfato* (mmol) | 7,2 | 16,0 | 23,2 |
| Oligoelementi e vitamine | - | 15 mL TE2 + 1 fiala V1 | 15 mL TE2 + 1 fiala V1 |

* Fosfato organico

Tabella 6: Compatibilità della sacca 3-in-1 (3CB attivati)

| Per 1000 mL (3 in 1 miscela con lipidi) | | | |
|---|-----------------|---|---|
| Aggiunte | Livello incluso | Aggiunta ulteriore massima | Livello totale massimo |
| Sodio (mmol) | 45,8 | 0 | 45,8 |
| Potassio (mmol) | 32,0 | 0 | 32,0 |
| Magnesio (mmol) | 2,6 | 0 | 2,6 |
| Calcio (mmol) | 3,8 | 6,4 | 10,2 |
| Fosfato* (mmol) | 9,4 | 0 | 9,4 |
| Oligoelementi e vitamine | - | 15 mL TE2 + 1 fiala V1 + 10 mL V2 | 15 mL TE2 + 1 fiala V1 + 10 mL V2 |

* Fosfato organico

La composizione dei preparati di vitamine e oligoelementi sono illustrati nelle tabelle 7 e 8

Tabella 7: Composizione del preparato commerciale di oligoelementi utilizzato

| Composizione per 10mL | TE1 | TE2 | TE4 |
|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Ferro | - | 8,9 µmol o 0,5 mg | - |
| Zinco | 38,2 µmol o 2,5 mg | 15,3 µmol o 1 mg | 15,3 µmol o 1 mg |
| Selenio | 0,253 µmol o 0,02 mg | 0,6 µmol o 0,05 mg | 0,253 µmol o 0,02 mg |
| Rame | 3,15 µmol o 0,2 mg | 4,7 µmol o 0,3 mg | 3,15 µmol o 0,2 mg |
| Iodio | 0,0788 µmol o 0,01 mg | 0,4 µmol o 0,05 mg | 0,079 µmol o 0,01 mg |
| Fluoro | 30 µmol o 0,57 mg | 26,3 µmol o 0,5 mg | - |
| Molibdeno | - | 0,5 µmol o 0,05 mg | - |
| Manganese | 0,182 µmol o 0,01 mg | 1,8 µmol o 0,1 mg | 0,091 µmol o 0,005 mg |
| Cromo | - | 0,4 µmol o 0,02 mg | - |
| Cobalto | - | 2,5 µmol o 0,15 mg | - |

Tabella 8: Composizione del preparato commerciale di vitamine utilizzato

| Composizione per fiala | V1 | V2 |
|------------------------|---------|---------|
| Vitamina B1 | 2,5 mg | - |
| Vitamina B2 | 3,6 mg | - |
| Nicotinamide | 40 mg | - |
| Vitamina B6 | 4,0 mg | - |
| Acido Pantotenico | 15,0 mg | - |
| Biotina | 60 µg | - |
| Acido folico | 400 µg | - |
| Vitamina B12 | 5,0 µg | - |
| Vitamina C | 100 mg | - |
| Vitamina A | - | 2300 IU |
| Vitamina D | - | 400 IU |
| Vitamina E | - | 7 IU |
| Vitamina K | - | 200 µg |

NUMETA G19E

Per eseguire un'aggiunta:

- Operare in condizioni asettiche
- Preparare il punto d'iniezione della sacca
- Forare il punto di iniezione e iniettare gli additivi mediante un ago per iniezione o un dispositivo di ricostituzione
- Miscelare il contenuto della sacca e le aggiunte.

Preparazione dell'infusione:

- Operare in condizioni asettiche
- Sospendere la sacca
- Rimuovere la protezione in plastica dal punto di somministrazione
- Inserire saldamente lo spike del set di infusione nel punto di somministrazione.

Somministrazione dell'infusione:

- Somministrare il prodotto solo dopo l'apertura delle membrane di separazione non permanenti tra i due o tre compartimenti e la miscelazione del contenuto dei due o tre compartimenti
- Assicurarsi che l'emulsione finale per infusione dei 3 compartimenti attivati non mostri alcuna prova di separazione delle fasi o che la soluzione per infusione finale dei 2 compartimenti non mostri alcuna presenza di particelle
- Dopo la rottura delle membrane non permanenti, il contenuto si deve usare immediatamente. Numeta G19E non deve essere conservato per un'infusione successiva
- Non collegare eventuali sacche parzialmente utilizzate
- Non collegare le sacche in serie onde evitare la possibilità di embolia gassosa a causa di possibili residui gassosi contenuti nella sacca principale
- Qualsiasi eventuale prodotto non utilizzato, rifiuti derivati e tutti i dispositivi usa e getta necessari devono essere smaltiti correttamente e non riutilizzati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter S.p.A
Via Del Serafico 89
00142 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

G19E emulsione per infusione 6 sacche 1000 ml 3 camere non PVC
AIC Nr 040774034;
G19E emulsione per infusione 1 sacca 1000 ml 3 camere non PVC
AIC Nr 040774061.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima Autorizzazione: 19/07/2011
Data Rinnovo: Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2021

NUMETA G19E 1000 ML.
AIC N. 040774034
Prezzo al pubblico a confezione con IVA € 1.482,56
Classe C

