

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NUMETA G13E, 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%
300 ml	80 ml	160 ml	60 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 medicinale dopo la miscelazione dei due (aminoacidi e glucosio, sacca a 2 compartimenti attivati, soluzione da 240 ml) o tre (aminoacidi, glucosio e lipidi, sacca a 3 compartimenti attivati, emulsione da 300 ml) compartimenti viene fornita nella tabella che segue.

Composizione		
Principio attivo	2CB attivati (240 ml)	3CB attivati (300 ml)
Compartimento Amminoacidi		
Alanina	0,75 g	0,75 g
Arginina	0,78 g	0,78 g
Acido aspartico	0,56 g	0,56 g
Cisteina	0,18 g	0,18 g
Acido glutammico	0,93 g	0,93 g
Glicina	0,37 g	0,37 g
Istidina	0,35 g	0,35 g
Isoleucina	0,62 g	0,62 g
Leucina	0,93 g	0,93 g
Lisina monoidrata (come lisina)	1,15 g (1,03 g)	1,15 g (1,03 g)
Metionina	0,22 g	0,22 g
Ornitina cloridrata (come ornitina)	0,30 g (0,23 g)	0,30 g (0,23 g)
Fenilalanina	0,39 g	0,39 g
Prolina	0,28 g	0,28 g
Serina	0,37 g	0,37 g
Taurina	0,06 g	0,06 g
Treonina	0,35 g	0,35 g
Triptofano	0,19 g	0,19 g
Tirosina	0,07 g	0,07 g
Valina	0,71 g	0,71 g
Potassio acetato	0,61 g	0,61 g
Calcio cloruro biidrato	0,55 g	0,55 g
Magnesio acetato tetraidrato	0,10 g	0,10 g
Sodio glicerofosfato idrato	0,98 g	0,98 g
Compartimento Glucosio		
Glucosio monoidrato (come glucosio anidro)	44,00 g (40,00 g)	44,00 g (40,00 g)

Compartimento Lipidi		
Olio di oliva purificato (circa 80%) + olio di soia purificato (circa 20%)	-	7,5 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				
	2CB attivati		3CB attivati	
Per unità di volume (ml)	240	100	300	100
Azoto (g)	1,4	0,59	1,4	0,47
Amminoacidi (g)	9,4	3,9	9,4	3,1
Glucosio (g)	40,0	16,7	40,0	13,3
Lipidi (g)	0	0	7,5	2,5
<u>Energia</u>				
Calorie totali (kcal)	198	82	273	91
Calorie non proteiche (kcal)	160	67	235	78
Calorie da glucosio (kcal)	160	67	160	53
Calorie lipidiche (kcal) ^a	0	0	75	25
Calorie non proteiche/azoto (kcal/g N)	113	113	165	165
Calorie lipidiche (cal non proteiche %)	ND	ND	32	32
Calorie lipidiche (calorie totali %)	ND	ND	28	28
<u>Elettroliti</u>				
Sodio (mmol)	6,4	2,7	6,6	2,2
Potassio (mmol)	6,2	2,6	6,2	2,1
Magnesio (mmol)	0,47	0,20	0,47	0,16
Calcio (mmol)	3,8	1,6	3,8	1,3
Fosfato (mmol) ^b	3,2	1,3	3,8	1,3
Acetato (mmol)	7,2	3,0	7,2	2,4
Malato (mmol)	3,2	1,3	3,2	1,1

Cloruro (mmol)	9,3	3,9	9,3	3,1
pH (appross.)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolarità appross. (mOsm/L)	1400	1400	1150	1150

^a Include calorie da fosfolipidi di uovo per preparazioni iniettabili

^b Include fosfato da fosfolipidi di uovo per preparazioni iniettabili componente dell'emulsione lipidica

Agenzia Italiana del Farmaco

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione:

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Numeta G13E è indicato per la nutrizione parenterale nei neonati pretermine, 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).

Non superare la dose massima giornaliera. A causa della composizione fissa della sacca a compartimenti multipli, è possibile che non tutto il fabbisogno nutritivo del paziente venga soddisfatto. Potrebbero esistere delle situazioni cliniche in cui i pazienti richiedano quantità di elementi nutritivi diverse dalla composizione fissa.

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 (240 ml)	3CB attivati (300 ml)
Velocità massima di	5,1	6,4

infusione in ml/kg/ora		
Corrispondente a:		
Amminoacidi in g/kg/ora	0,20 ^a	0,20 ^a
Glucosio in g/kg/ora	0,85	0,85
Lipidi in g/kg/ora	0	0,16
Quantità massima in ml/kg/die	102,3	127,9
Corrispondente a:		
Amminoacidi in g/kg/die	4,0 ^a	4,0 ^a
Glucosio in g/kg/die	17,1	17,1
Lipidi in g/kg/die	0	3,2

^a Parametro limitante conformemente alle linee guida ESPEN-ESPGHAN

Numeta G13E potrebbe non essere appropriato per alcuni neonati pretermine, in quanto la condizione clinica del paziente potrebbe richiedere la somministrazione di formule personalizzate per soddisfare il fabbisogno specifico del paziente in base alla valutazione del clinico.

Modo di Somministrazione

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

Quando impiegata in neonati e bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

Per la sua alta osmolarità, Numeta G13E non diluito può essere somministrato solo attraverso una vena centrale. Tuttavia, una sufficiente diluizione di Numeta G13E con acqua per preparazioni iniettabili riduce l'osmolarità e permette l'infusione periferica. La formula che segue indica l'effetto della diluizione sull'osmolarità delle sacche.

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

La tabella che segue mostra esempi di osmolarità per miscele di 2CB attivati e 3CB attivati dopo l'aggiunta di acqua per preparazioni iniettabili:

	Amminoacidi e glucosio (2CB attivati)	Amminoacidi, glucosio e lipidi (3CB attivati)
Volume iniziale nella sacca (ml)	240	300
Osmolarità iniziale (appross. mOsm/L)	1400	1150
Volume di acqua aggiunta (ml)	240	300
Volume finale dopo l'aggiunta (ml)	480	600
Osmolarità dopo l'aggiunta (mOsm/L appross.)	700	575

La velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora. Dopo la cessazione di Numeta G13E 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.

Nei lattanti pretermine si raccomanda solitamente la somministrazione parenterale continua nel corso delle 24 ore. Tuttavia, 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 medicinale contiene elettroliti e può essere ulteriormente integrato utilizzando preparati di elettroliti 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.

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

- Trattamento in concomitanza con ceftriaxone, anche se vengono usate linee di infusione separate. Vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 6.2.
- Grave iperglicemia

L'aggiunta di lipidi (somministrazione di Numeta G13E 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 G13E contiene glucosio prodotto dall'amido di mais. Pertanto, Numeta G13E deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con allergia nota al mais o ai prodotti del mais.

Sono stati descritti casi di reazioni fatali con precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni in neonati prematuri.

Nei lattanti pretermine, il trattamento concomitante con ceftriaxone è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati precipitati vascolari polmonari che hanno causato embolia vascolare polmonare e distress respiratorio in pazienti in nutrizione parenterale. In alcuni casi si sono verificati esiti letali. Un'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 all'ispezione della soluzione, occorre anche provvedere al controllo periodico del set di infusione e del catetere per escludere la presenza di precipitati.

Qualora si verificano segni di distress respiratorio, l'infusione deve essere interrotta e si deve procedere con 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 medicinali per la nutrizione parenterale. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in Numeta può causare 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 G13E può essere somministrato solo attraverso una vena centrale, a meno che non venga effettuata una diluizione adeguata (vedere paragrafo 4.2). 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 onde evitare la possibilità 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 altre sostanze a uno dei tre compartimenti della sacca o alla soluzione/emulsione ricostituita senza aver prima verificato la compatibilità e la stabilità della preparazione risultante (in particolare, la stabilità dell'emulsione lipidica) (vedere paragrafi 6.2 e 6.6).

L'esposizione alla luce di soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può avere effetti avversi sull'esito clinico nei neonati, a causa della generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegata in neonati e bambini di età inferiore a 2 anni, Numeta G13E deve essere protetta dalla luce ambientale fino al completamento della somministrazione (vedere i paragrafi 4.2, 6.3 e 6.6).

Nel corso del trattamento monitorare di routine l'equilibrio di acqua ed elettroliti, incluso il magnesio, l'osmolarità sierica, i trigliceridi sierici, l'equilibrio acido/base, la glicemia, la funzionalità epatica e renale, la conta ematica, comprese le piastrine e 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 G13E deve essere mantenuta sotto controllo e regolata per rispettare le necessità cliniche del paziente.

Ci sono pochi dati sulla somministrazione di Numeta G13E in neonati pretermine con età gestazionale inferiore alle 28 settimane.

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 l'equilibrio di acqua ed elettroliti, incluso il magnesio, deve essere attentamente monitorato.

Gravi alterazioni dell'equilibrio idrosalino, 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 G13E 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 monitorati attentamente.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacodinamica con Numeta G13E.

Numeta G13E non deve essere somministrato contemporaneamente con il sangue per mezzo dello stesso set d'infusione a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

Come per altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento in concomitanza con ceftriaxone e Numeta G13E è controindicato nei neonati pretermine (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 6.2).

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 G13E, 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, a causa del 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 quando non vengono somministrati lipidi aggiuntivi.

Vedere anche il paragrafo 6.2.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

Non applicabile in quanto il medicinale è destinato a neonati pretermine.

Allattamento

Non applicabile in quanto il medicinale è destinato a neonati pretermine.

Fertilità

Il medicinale contiene glucosio, una soluzione di amminoacidi pediatrica, elettroliti e una emulsione di lipidi. Gli effetti sulla fertilità sono improbabili.

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	Ipofosfatemia ^a	Comune
	Iperglicemia ^a	Comune
	Ipercalcemia ^a	Comune
	Ipertrigliceridemi a ^a	Comune

Reazioni avverse nella sperimentazione clinica e nell'esperienza Post-marketing		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termini MedDRA preferito	Frequenza^b
	Iperlipidemia	Non comune
	Iponatriemia ^a	Comune
PATOLOGIE EPATOBIILIARI	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

Sono state segnalate le seguenti reazioni indesiderate con altre miscele di nutrizione parenterale

- **Sindrome da sovraccarico di grassi:** può essere causata dalla somministrazione non corretta (per es., sovradosaggio e/o velocità di infusione maggiore di quanto raccomandato, vedere paragrafo 4.9); tuttavia i segni e i sintomi di questa sindrome possono manifestarsi anche quando il medicinale viene somministrato in base alle istruzioni. La ridotta o limitata capacità di metabolizzare i lipidi contenuti in Numeta G13E accompagnata da clearance plasmatica prolungata, può causare una "sindrome da sovraccarico di grassi". Questa sindrome è associata a un improvviso peggioramento delle condizioni cliniche del paziente ed è caratterizzata da

manifestazioni quali iperlipidemia, febbre, infiltrazione lipidica epatica (epatomegalia), deterioramento della funzionalità epatica, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione e manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (coma). La sindrome è generalmente reversibile dopo l'interruzione dell'infusione dell'emulsione lipidica.

- Precipitati vascolari polmonari (emboli vascolari polmonari e distress polmonare) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio 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, alterazioni elettrolitiche e segni di ipervolemia o acidosi, che possono avere conseguenze fatali. Se ciò dovesse accadere, interrompere immediatamente l'infusione. Se necessario dal punto di vista medico, 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 grassi", i cui effetti sono solitamente reversibili in seguito all'interruzione dell'infusione di lipidi, 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 le specifiche anomalie devono essere trattate appropriatamente.

5. **PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Soluzioni per nutrizione parenterale/associazione

Codice ATC: B05BA10

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

I componenti dell'emulsione per infusione (amminoacidi, elettroliti, glucosio, lipidi) vengono distribuiti, metabolizzati ed escreti nello stesso modo di quando vengono infusi individualmente. Il medicinale 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 d'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.

Come per le altre soluzioni per infusione contenenti calcio, il trattamento in concomitanza con ceftriaxone e Numeta G13E è controindicato nei neonati pretermine (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Per il rischio di precipitazione, Numeta G13E non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione con ampicillina, fosfenitoina o furosemide.

Numeta G13E non deve essere somministrato contemporaneamente a sangue tramite lo stesso set di infusione, vedere paragrafo 4.5.

Numeta G13E contiene ioni calcio che aumentano il rischio di precipitati coagulati nei citrati anticoagulanti/conservanti del sangue o componenti.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Quando impiegata in neonati e in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

Periodo di validità dopo la ricostituzione

Si raccomanda di utilizzare il medicinale immediatamente dopo l'apertura delle membrane non permanenti tra i due o tre compartimenti. Tuttavia, dai dati di stabilità la miscela ricostituita è stabile per 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 miscelazioni, la stabilità fisica della formulazione Numeta è stata dimostrata a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C per 7 giorni, seguita da 48 ore a 30°C. Le informazioni su queste aggiunte sono specificate nel paragrafo 6.6.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale 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 superare le 24 ore, a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione /diluizione/integrazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Vedere anche il paragrafo 4.2 e il paragrafo 6.6.

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 interamente 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 300 ml: 10 unità per scatola in cartone

1 sacca da 300 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 medicinale 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.

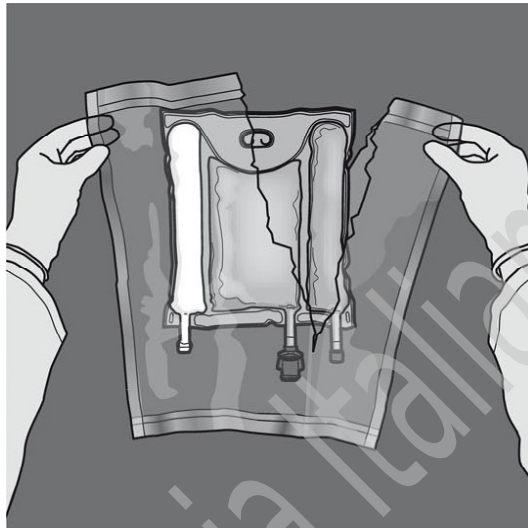


Figura 1

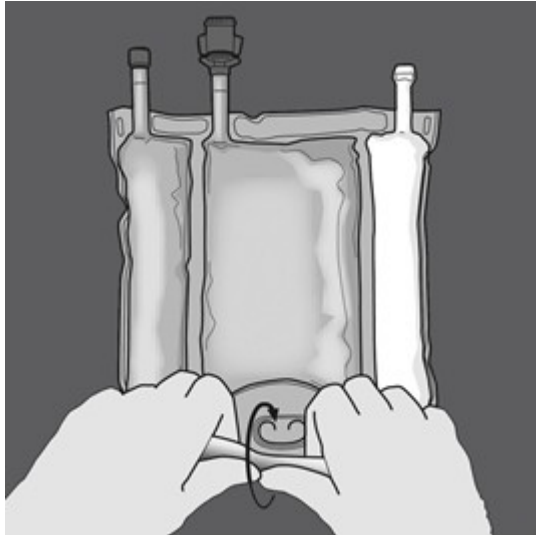
Figura 2

Preparazione dell'emulsione miscelata:

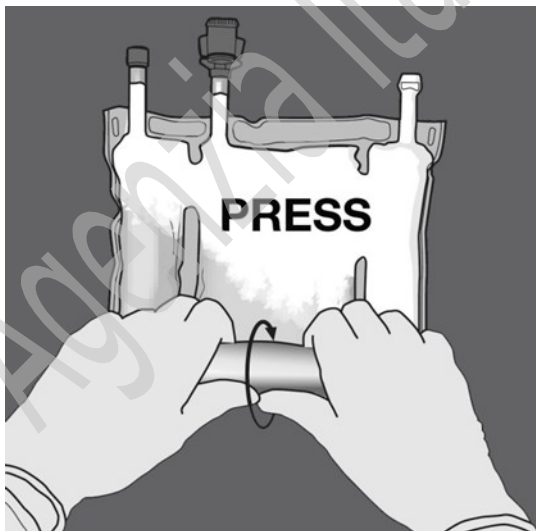
- Accertarsi che il medicinale sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.
- Porre la sacca su una superficie piana e pulita.

Attivazione della sacca a tre compartimenti (rottura delle due membrane non permanenti)

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



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



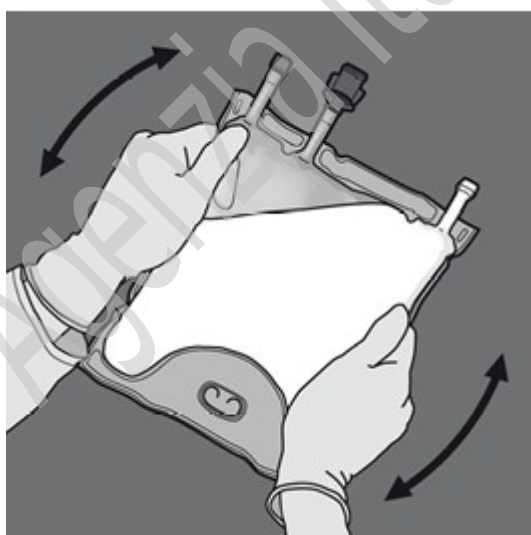
Step 3: Cambiare direzione arrotolando la sacca verso l'occhiello a D. Continuare fino a che la membrana è completamente aperta.

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



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.

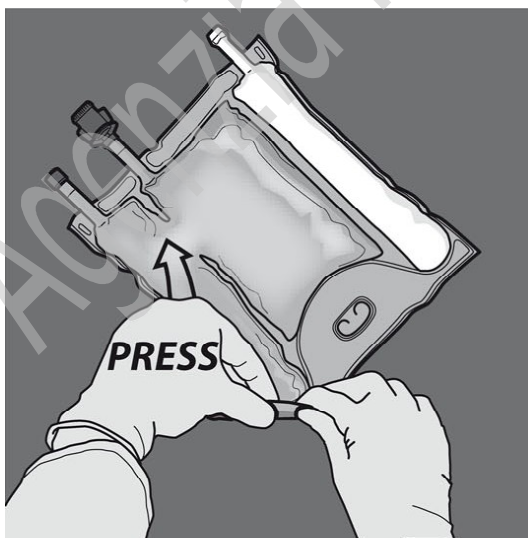


Step 5: Rimuovere il cappuccio protettivo dal punto di somministrazione e inserire il set di infusione per via endovenosa.

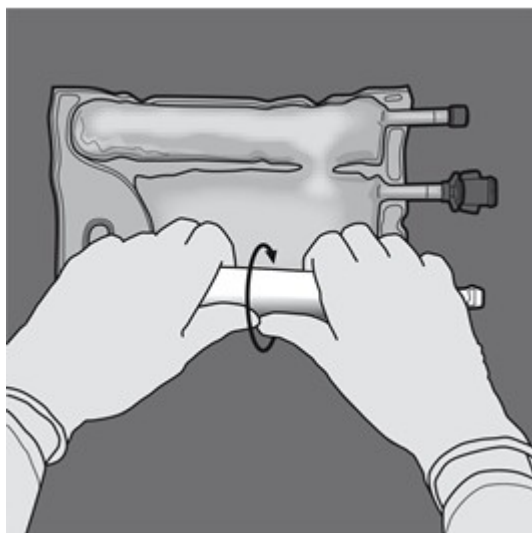


Attivazione della sacca a due compartimenti (rottura della membrana non permanente tra il compartimento degli aminoacidi e il compartimento con glucosio)

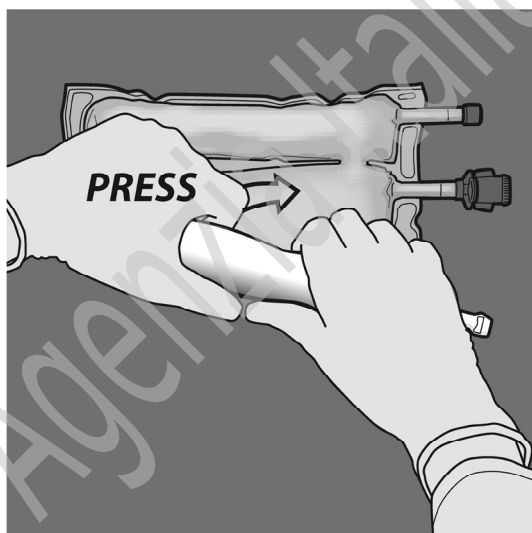
Step 1: Per rompere solamente la membrana di separazione tra aminoacidi e glucosio, iniziare arrotolando la sacca dall'angolo dell'occhiello a D della membrana che separa i compartimenti di aminoacidi e di glucosio e fare pressione per aprire la membrana che separa i compartimenti di glucosio e aminoacidi.



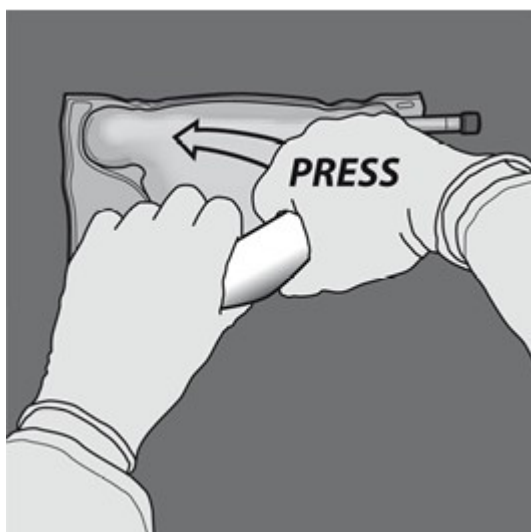
Step 2: Posizionare la sacca in modo che il compartimento contenente l'emulsione lipidica sia il più vicino all'operatore e arrotolare la sacca proteggendo il compartimento dell'emulsione lipidica con i palmi delle mani.



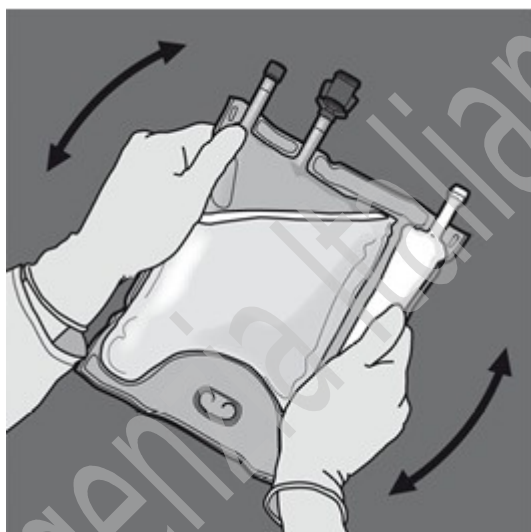
Step 3: Con una mano, fare pressione arrotolando la sacca verso i punti di iniezione.



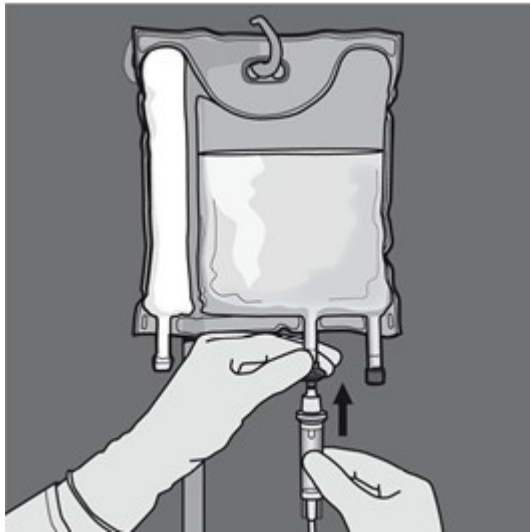
Step 4: Quindi cambiare direzione arrotolando la sacca verso l'occhiello a D, premendo con l'altra mano, continuando fino a che la membrana che separa le soluzioni di amminoacidi e la soluzione glucosio è completamente aperta.



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.



Aggiunte di additivi:

Quando impiegata in neonati e bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione.

L'esposizione di Numeta G13E alla luce ambientale, specialmente dopo miscelazione con oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall'esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4. e 6.3).

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 e TE4), vitamine (identificate come liofilizzato V1 e emulsione V2), e elettroliti disponibili in commercio in quantità definite sono mostrate nelle tabelle 1-4.

1. Compatibilità con TE4, V1 e V2

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

Per 300 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)	6,6	5,0	11,6	6,6	5,0	11,6
Potassio (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	4,2	10,4
Magnesio (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,83	1,3
Calcio (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	3,5	7,3
Fosfato* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	2,5	6,3
Oligoelementi e vitamine	-	15 mL TE4 + 1,5 fiala V1 + 25 mL V2	15 mL TE4 + 1,5 fiala V1 + 25 mL V2	-	15 mL TE4 + 1,5 fiala V1 + 25 mL V2	15 mL TE4 + 1,5 fiala V1 + 25 mL V2
Acqua per soluzioni iniettabili	-	-	-	-	300 mL	300 mL

* Fosfato organico

Tabella 2: Compatibilità della sacca 2-in-1 (2CB attivati) con e senza diluizione con acqua

Per 240 mL (2 in 1 miscela senza 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)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Potassio (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnesio	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47

(mmol)						
Calcio (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8
Fosfato* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Oligoelementi e vitamine	-	2,5 mL TE4 + ¼ fiala V1	2,5 mL TE4 + ¼ fiala V1	-	2,5 mL TE4 + ¼ fiala V1	2,5 mL TE4 + ¼ fiala V1
Acqua per soluzioni iniettabili	-	-	-	-	240 mL	240 mL

* Fosfato organico

2. Compatibilità con TE1, V1 e V2

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

Per 300 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)	6,6	5,0	11,6	6,6	0,0	6,6
Potassio (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	0,0	6,2
Magnesio (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,0	0,47
Calcio (mmol)	3,8	1,9	5,7	3,8	0,0	3,8
Fosfato* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	0,0	3,8
Oligoelementi e vitamine	-	2,5 mL TE1 + ¼ fiala V1 + 2,5 mL V2	2,5 mL TE1 + ¼ fiala V1 + 2,5 mL V2	-	2,5 mL TE1 + ¼ fiala V1 + 2,5 mL V2	2,5 mL TE1 + ¼ fiala V1 + 2,5 mL V2
Acqua per soluzioni iniettabili	-	-	-	-	300 mL	300 mL

* Fosfato organico

Tabella 4: Compatibilità della sacca 2-in-1 (2CB attivati) con e senza diluizione con acqua

Per 240 mL (2 in 1 miscela senza 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)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Potassio (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnesio (mmol)	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47
Calcio (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8
Fosfato* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Oligoelementi e vitamine	-	2,5 mL TE1 + ¼ fiala V1	2,5 mL TE1 + ¼ fiala V1	-	2,5 mL TE1 + ¼ fiala V1	2,5 mL TE1 + ¼ fiala V1
Acqua per soluzioni iniettabili	-	-	-	-	240 mL	240 mL

3. * Fosfato organico

La composizione delle preparazioni di vitamine e oligoelementi sono illustrate nelle tabelle 5 e 6.

Tabella 5: Composizione del preparato commerciale di oligoelementi utilizzato:

Composizione per fiala	TE1 (10 ml)	TE4 (10 ml)
Zinco	38,2 µmol o 2,5 mg	15,3 µmol o 1 mg
Selenio	0,253 µmol o 0,02 mg	0,253 µmol o 0,02 mg
Rame	3,15 µmol o 0,2 mg	3,15 µmol o 0,2 mg
Iodio	0,0788 µmol o 0,01 mg	0,079 µmol o 0,01 mg
Fluoro	30 µmol o 0,57 mg	-
Manganese	0,182 µmol o 0,01 mg	0,091 µmol o 0,005 mg

Tabella 6: 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

Per eseguire un'aggiunta:

- Operare in condizioni asettiche
- Preparare il punto d'iniezione della sacca
- Forare il punto di iniezione e iniettare le aggiunte 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 medicinale 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 attivati non mostri alcuna presenza di particelle
- Dopo la rottura delle membrane non permanenti, il contenuto si deve usare immediatamente. Numeta G13E 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

Piazzale dell'Industria 20

00144 Roma

Italia

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

AIC N. 040774073 - " G13E Emulsione Per Infusione" 10 Sacche Da 300 ml a 3 Camere Non Pvc

AIC N. 040774085 - " G13E Emulsione Per Infusione" 1 Sacca Da 300 ml a 3 Camere Non Pvc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Numeta G16E, 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%
500 mL	155 mL	221 mL	124 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 amminoacidi/elettroliti e quello di glucosio, lasciando intatta la membrana di separazione tra compartimento di amminoacidi e lipidi. Quindi il contenuto della sacca può essere infuso con o senza lipidi. La composizione del prodotto medicinale dopo la miscelazione dei due (amminoacidi e glucosio, sacca a 2 compartimenti attivati, soluzione da 376 mL) o tre (amminoacidi, glucosio e lipidi, sacca a 3 compartimenti attivati, emulsione da 500 mL) compartimenti viene fornita nella tabella che segue.

Agenzia Italiana del Farmaco

Composizione		
Principio attivo	2CB attivati (376 mL)	3CB attivati (500 mL)
Compartimento Amminoacidi		
Alanina	1,03 g	1,03 g
Arginina	1,08 g	1,08 g
Acido aspartico	0,77 g	0,77 g
Cisteina	0,24 g	0,24 g
Acido glutammico	1,29 g	1,29 g
Glicina	0,51 g	0,51 g
Istidina	0,49 g	0,49 g
Isoleucina	0,86 g	0,86 g
Leucina	1,29 g	1,29 g
Lisina monoidrata (come lisina)	1,59 g (1,42 g)	1,59 g (1,42 g)
Metionina	0,31 g	0,31 g
Ornitina cloridrata (come ornitina)	0,41 g (0,32 g)	0,41 g (0,32 g)
Fenilalanina	0,54 g	0,54 g
Prolina	0,39 g	0,39 g
Serina	0,51 g	0,51 g
Taurina	0,08 g	0,08 g
Treonina	0,48 g	0,48 g
Triptofano	0,26 g	0,26 g
Tirosina	0,10 g	0,10 g
Valina	0,98 g	0,98 g
Sodio cloruro	0,30 g	0,30 g
Potassio acetato	1,12 g	1,12 g
Calcio cloruro biidrato	0,46 g	0,46 g
Magnesio acetato tetraidrato	0,33 g	0,33 g
Sodio glicerofosfato idrato	0,98 g	0,98 g
Compartimento Glucosio		
Glucosio monoidrato	85,25 g	85,25 g

(come glucosio anidro)	(77,50 g)	(77,50 g)
Compartimento Lipidi		
Olio di oliva purificato (circa 80%) + olio di soia purificato (circa 20%)	-	15,5 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				
	2CB attivati		3CB attivati	
Per unità di volume (mL)	376	100	500	100
Azoto (g)	2,0	0,52	2,0	0,39
Amminoacidi (g)	13,0	3,5	13,0	2,6
Glucosio (g)	77,5	20,6	77,5	15,5
Lipidi (g)	0	0	15,5	3,1
<u>Energia</u>				
Calorie totali (kcal)	362	96	517	103
Calorie non proteiche (kcal)	310	82	465	93
Calorie da glucosio (kcal)	310	82	310	62
Calorie lipidiche (kcal) ^a	0	0	155	31
Calorie non proteiche/azoto (kcal/g N)	158	158	237	237
Calorie lipidiche/ (%) calorie non proteiche	ND	N/D	33	33
Calorie lipidiche/(%) calorie totali	ND	N/D	30	30
<u>Elettroliti</u>				
Sodio (mmol)	11,6	3,1	12,0	2,4
Potassio (mmol)	11,4	3,0	11,4	2,3
Magnesio (mmol)	1,6	0,41	1,6	0,31
Calcio (mmol)	3,1	0,82	3,1	0,62
Fosfato (mmol) ^b	3,2	0,85	4,4	0,87
Acetato (mmol)	14,5	3,9	14,5	2,9

Malato (mmol)	4,3	1,1	4,3	0,86
Cloruro (mmol)	13,8	3,7	13,8	2,8
pH (appross.)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolarità appross. (mOsm/L)	1585	1585	1230	1230

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione.

Aspetto prima della ricostituzione:

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Numeta G16E è indicato per la nutrizione parenterale nei lattanti a termine e nei bambini fino a due anni di età 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 (376 mL)	3CB attivati (500 mL)
Velocità massima di infusione in mL/kg/ora	5,8	5,5
Corrispondente a:		

Amminoacidi in g/kg/ora	0,20 ^a	0,14
Glucosio in g/kg/ora	1,2	0,85
Lipidi in g/kg/ora	0	0,17 ^a
Quantità massima in mL/kg/die	72,3	96,2
Corrispondente a:		
Amminoacidi in g/kg/die	2,5 ^a	2,5 ^a
Glucosio in g/kg/die	14,9	14,9
Lipidi in g/kg/die	0	3,0

^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.

Quando impiegata in neonati e bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.4, 6.3 e 6.6).

Per la sua alta osmolarità, Numeta G16E non diluito può essere somministrato solo attraverso una vena centrale. Tuttavia, una sufficiente diluizione di Numeta G16E con acqua per preparazioni iniettabili riduce l'osmolarità e permette l'infusione periferica. La formula che segue indica l'effetto della diluizione sull'osmolarità delle sacche:

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

La tabella che segue mostra esempi di osmolarità per miscele di 2CB attivati e 3CB attivati dopo l'aggiunta di acqua per preparazioni iniettabili:

	Amminoacidi e glucosio (2CB attivati)	Amminoacidi, glucosio e lipidi (3CB attivati)
Volume iniziale nella	376	500

sacca (mL)		
Osmolarità iniziale (appross. mOsm/L)	1585	1230
Volume di acqua aggiunta (mL)	376	500
Volume finale dopo l'aggiunta (mL)	752	1000
Osmolarità dopo l'aggiunta (mOsm/L appross.)	792,5	615

La velocità del flusso deve essere aumentata gradualmente durante la prima ora. Dopo la cessazione di Numeta G16E 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.

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
- Come per le altre soluzioni per infusione contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate (rischio di precipitazione fatale del sale di calcio ceftriaxone nel flusso sanguigno del neonato). Vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 6.2
- Grave iperglicemia

L'aggiunta di lipidi (somministrazione di Numeta G16E 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 G16E contiene glucosio prodotto dall'amido di mais. Pertanto, Numeta G16E deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con allergia nota al mais o ai prodotti del mais.

Sono stati descritti casi di reazioni fatali con precipitati di calcio-ceftriaxone nei polmoni e nei reni in neonati a termine di età inferiore a 1 mese.

In pazienti di qualsiasi età ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato simultaneamente con soluzioni contenenti calcio per via endovenosa, tra cui Numeta, 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, ceftriaxone e soluzioni contenenti calcio possono essere somministrati in sequenza uno dopo l'altro, se le linee di infusione in siti diversi sono utilizzate o se le linee di infusione sono sostituite o accuratamente lavate tra le infusioni con soluzione fisiologica salina per evitare precipitazioni.

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 sofferenza 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 o limitata capacità di metabolizzare 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 G16E può essere somministrato solo attraverso una vena centrale a meno che sia effettuata una appropriata diluizione (vedere paragrafo 4.2). 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 stravaso 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).

L'esposizione alla luce di soluzioni per nutrizione parenterale endovenosa, specialmente dopo aggiunta di oligoelementi e/o vitamine, può avere effetti avversi sull'esito clinico nei neonati, a causa della generazione di perossidi e altri prodotti di degradazione. Quando impiegata in neonati e bambini di età inferiore a 2 anni, Numeta G16E deve essere protetta dalla luce fino al completamento della somministrazione (vedere i paragrafi 4.2, 6.3 e 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 G16E 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 i liquidi e lo stato elettrolitico incluso il magnesio (vedere lpermagnesemia) devono essere attentamente controllati.

Gravi alterazioni dell'equilibrio idrico ed elettrolitico, gravi stati di sovraccarico di liquidi e gravi disordini metabolici si devono correggere prima di iniziare l'infusione (vedere paragrafo 4.3).

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 G16E 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.

Ipermagnesemia

Numeta G16E fornisce una dose di magnesio pari a 0,3 mmol/kg/die quando somministrato alla dose massima (vedere paragrafo 4.2). Esiste il rischio che ciò determini lo sviluppo di ipermagnesemia. Tra i segni di ipermagnesemia si riscontrano debolezza generalizzata, iporeflessia, nausea, vomito, ipocalcemia, insufficienza respiratoria, ipotensione e aritmia. Poiché i segni di ipermagnesemia potrebbero non essere identificati, è necessario un monitoraggio del livello di magnesio basale e successivamente a intervalli appropriati, in accordo con la normale pratica clinica e con le necessità individuali del paziente. Questo è importante specialmente nei pazienti con aumentato rischio di sviluppare ipermagnesemia, tra cui i pazienti con funzionalità renale ridotta, i pazienti in terapia con altri farmaci che li pongono a rischio di ipermagnesemia o pazienti che ricevono

magnesio da altre fonti, compresi i neonati le cui madri hanno assunto recentemente magnesio prima del parto.

Se il livello di magnesio sierico è elevato (sopra i valori normali di riferimento), l'infusione di Numeta G16E deve essere interrotta o la velocità di infusione deve essere ridotta secondo quanto ritenuto clinicamente opportuno e sicuro.

Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacodinamica con Numeta G16E.

Numeta G16E non deve essere somministrato contemporaneamente con il sangue per mezzo dello stesso set d'infusione a causa del rischio di pseudoagglutinazione.

Come per le altre soluzioni contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone e Numeta G16E è controindicato nei neonati a termine (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate (rischio fatale di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio nel flusso sanguigno del neonato).

Nei pazienti di qualsiasi età (compresi gli adulti), il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato contemporaneamente ad eventuali soluzioni contenenti calcio per via endovenosa, tra cui Numeta G16E, anche per diverse linee di infusione o in differenti siti di infusione a causa del rischio di precipitazione di sale di ceftriaxone-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 G16E 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 quando non vengono assunti ulteriori lipidi.

Fare riferimento anche al paragrafo 6.2 "Incompatibilità".

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non rilevante

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 EPATOBILIARI	Colestasi	Non commune
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 G16E, 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 lipidica.
- **Precipitati vascolari polmonari (embolia polmonare vascolare e sofferenza respiratoria)** (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio 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, 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'infusione 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	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.

Come per le altre soluzioni contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone e Numeta G16E è controindicato nei neonati a termine (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate (rischio fatale di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio nel flusso sanguigno del neonato, vedere Paragrafo 4.5).

In pazienti di qualsiasi età il ceftriaxone non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio, incluso Numeta G16E, anche per vie differenti di

infusione o differenti siti di iniezione a causa del rischio di precipitazione di sale di ceftriaxone-calcio.

Per il rischio di precipitazione, Numeta G16E non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione con ampicillina, fosfenitoina o furosemide.

Numeta G16E non deve essere somministrato contemporaneamente con il sangue tramite lo stesso set di infusione, vedere paragrafo 4.5.

Numeta G16E contiene ioni calcio che aumentano il rischio di precipitati coagulati nei citrati anticoagulanti/conservanti del sangue o componenti.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Quando impiegata in neonati e in bambini di età inferiore a 2 anni, la soluzione (nelle sacche e nei set per la somministrazione) deve essere protetta dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione (vedere paragrafi 4.2,4.4 e 6.6).

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 per 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/ integrazione 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 500 mL: 6 unità per scatola in cartone.

1 sacca da 500 mLÈ 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.

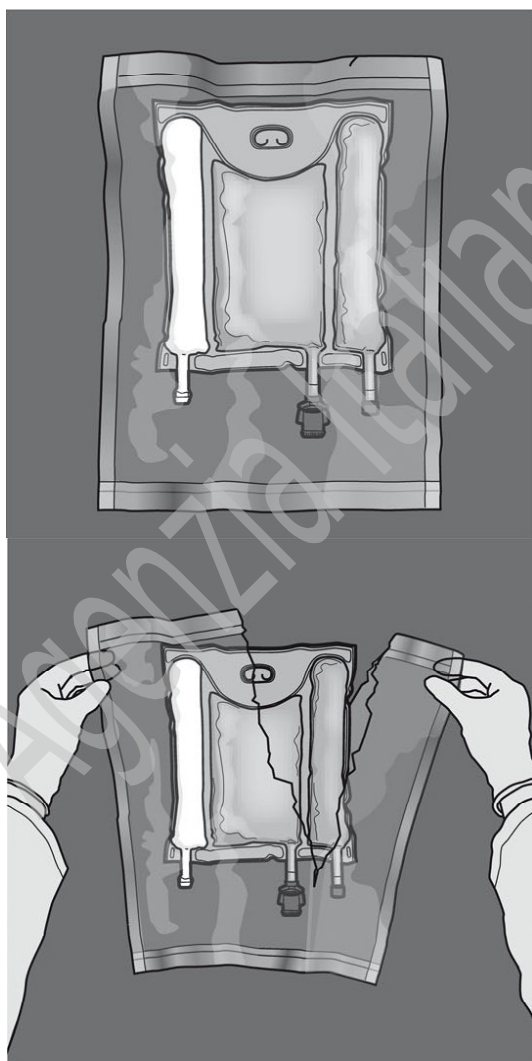


Figura 1

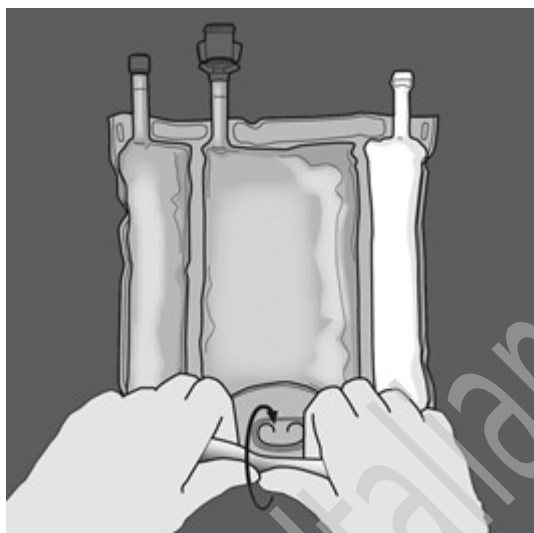
Figura 2

Preparazione dell'emulsione miscelata:

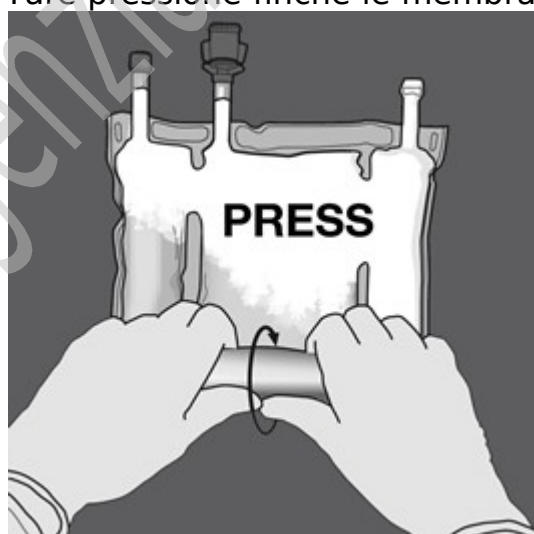
- Accertarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.
- Porre la sacca su una superficie piana e pulita.

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

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



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



aperte.

Step 3:

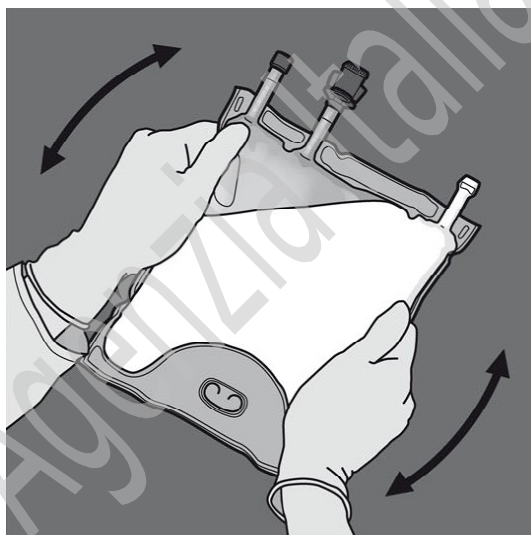
Cambiare direzione arrotolando la sacca verso l'occhiello a D.
Continuare finché la membrana non è completamente aperta.

Procedere nello stesso modo per completare l'apertura della

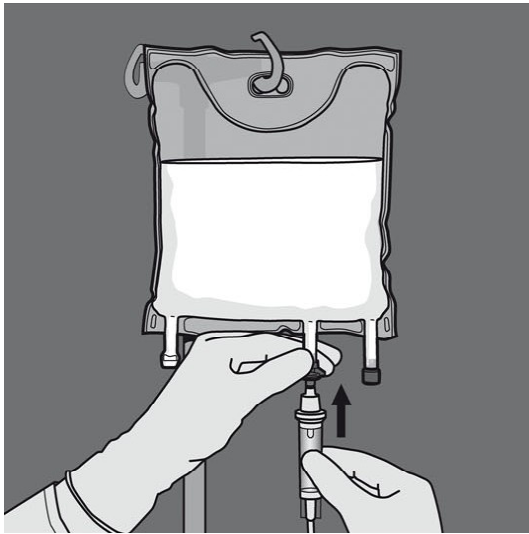


seconda membrana.

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

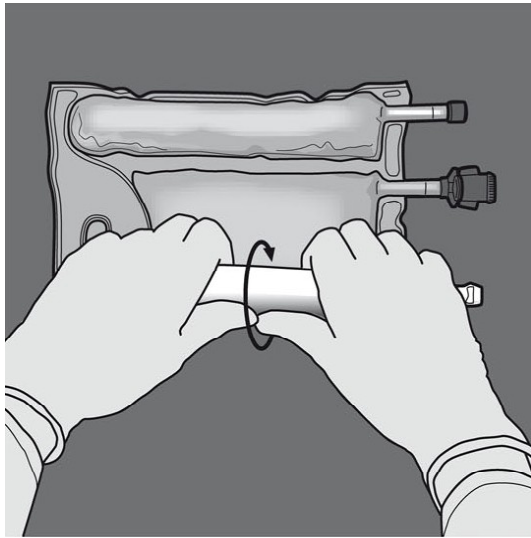


Attivazione del 2CB (rottura della membrana non permanente tra il compartimento degli aminoacidi ed il compartimento con glucosio)

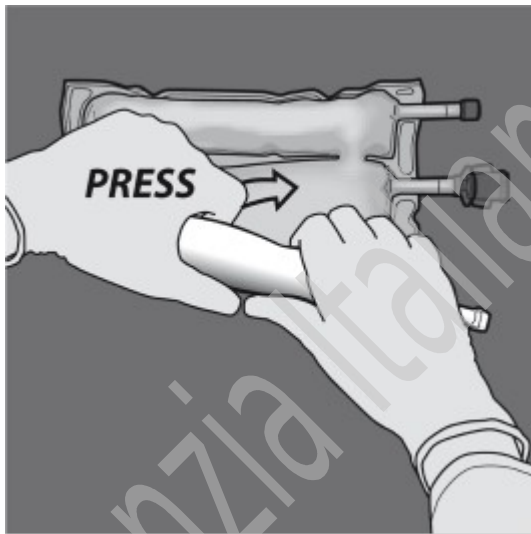
Step 1: Per rompere solamente la membrana di separazione tra aminoacidi e glucosio, iniziare arrotolando la sacca dall'angolo dell'occhiello a D della membrana che separa i compartimenti di aminoacidi e di glucosio e fare pressione per aprire la membrana che separa i compartimenti di glucosio e aminoacidi.



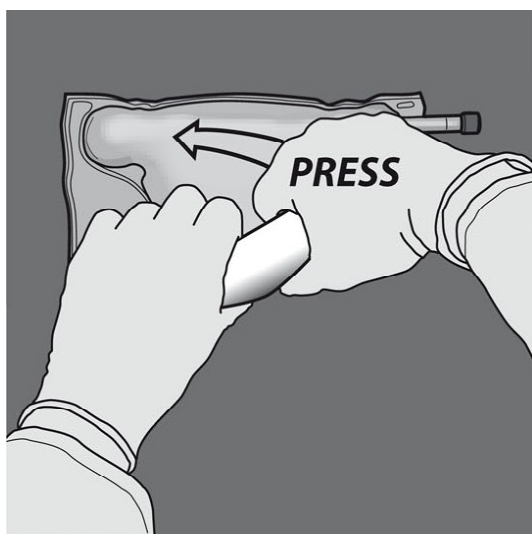
Step 2: Posizionare la sacca in modo che il compartimento contenente l'emulsione lipidica sia il più vicino all'operatore e arrotolare la sacca proteggendo il compartimento dell'emulsione lipidica con i palmi delle mani.



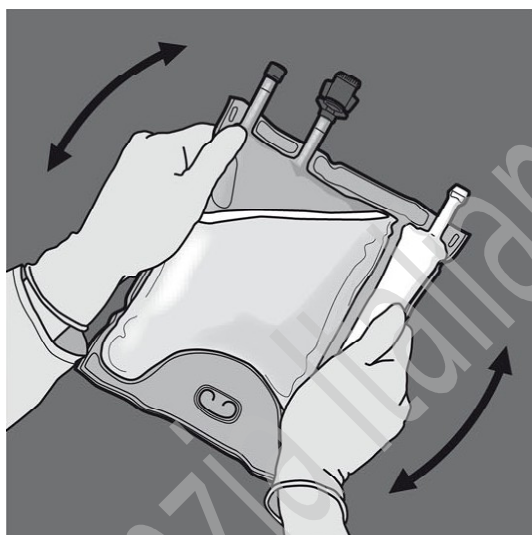
Step 3: Con una mano, fare pressione arrotolando la sacca verso i punti di iniezione.



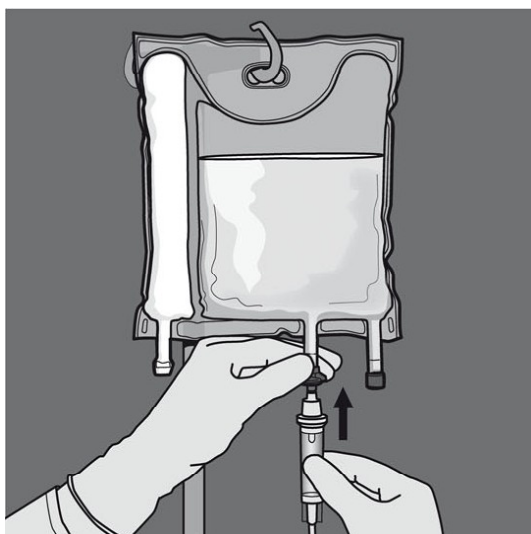
Step 4: Quindi cambiare direzione arrotolando la sacca verso l'occhiello a D, premendo con l'altra mano, continuando fino a che la membrana che separa le soluzioni di amminoacidi e di glucosio è completamente aperta.



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.



Aggiunte di additivi:

Quando impiegata in neonati e bambini di età inferiore a 2 anni, proteggere dall'esposizione alla luce fino al completamento della somministrazione.

L'esposizione di Numeta G16E alla luce ambientale, specialmente dopo miscelazione con oligoelementi e/o vitamine, genera perossidi e altri prodotti di degradazione che possono essere ridotti con la protezione dall'esposizione alla luce (vedere paragrafi 4.2, 4.4. e 6.3).

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 500 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)	12,0	25,6	37,6	12,0	25,6	37,6
Potassio (mmol)	11,4	26,2	37,6	11,4	26,2	37,6
Magnesio (mmol)	1,6	3,6	5,2	1,6	3,6	5,2
Calcio (mmol)	3,1	16,4	19,5	3,1	8,2	11,3
Fosfato* (mmol)	4,4	6,9	11,3	4,4	6,9	11,3
Oligoelementi e vitamine	-	10 mL TE4 + 1 fiala V1 + 30 mL V2	10 mL TE4 + 1 fiala V1 + 30 mL V2	-	5 mL TE4 + ½ fiala V1 + 5 mL V2	5 mL TE4 + ½ fiala V1 + 5 mL V2
Acqua per soluzioni iniettabili	-	-	-	-	350 mL	350 mL

* Fosfato organico

Tabella 2: Compatibilità della sacca 2-in-1 (2CB attivati) con e senza diluizione

Per 376 mL (2 in 1 miscela senza 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)	11,6	26,0	37,6	11,6	0,0	11,6
Potassio (mmol)	11,4	26,2	37,6	11,4	0,0	11,4
Magnesio (mmol)	1,6	3,6	5,2	1,6	0,0	1,6

Calcio (mmol)	3,1	8,2	11,3	3,1	0,0	3,1
Fosfato* (mmol)	3,2	8,1	11,3	3,2	0,0	3,2
Oligoelementi e vitamine	-	5 mL TE4 + ½ fiala V1	5 mL TE4 + ½ fiala V1	-	5 mL TE4 + ½ fiala V1	5 mL TE4 + ½ fiala V1
Acqua per soluzioni iniettabili	-	-	-	-	450 mL	450 mL

* Fosfato organico

2. Compatibilità con TE1, V1 e V2

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

Per 500 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)	12,0	4,0	16,0	12,0	0,0	12,0
Potassio (mmol)	11,4	6,2	17,6	11,4	0,0	11,4
Magnesio (mmol)	1,6	0	1,6	1,6	0,0	1,6
Calcio (mmol)	3,1	2,1	5,2	3,1	0,0	3,1
Fosfato* (mmol)	4,4	2,0	6,4	4,4	0,0	4,4
Oligoelementi e vitamine	-	5 mL TE1 + ½ fiala V1 + 5 mL V2	5 mL TE1 + ½ fiala V1 + 5 mL V2	-	5 mL TE1 + ½ fiala V1 + 5 mL V2	5 mL TE1 + ½ fiala V1 + 5 mL V2
Acqua per soluzioni iniettabili	-	-	-	-	350 mL	350 mL

*Fosfato organico

Tabella 4: Compatibilità della sacca 2-in-1 (2CB attivati) con e senza diluizione con acqua

Per 376 mL (2 in 1 miscela senza 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)	11,6	26,0	37,6	11,6	0,0	11,6
Potassio (mmol)	11,4	26,2	37,6	11,4	0,0	11,4
Magnesio (mmol)	1,6	3,6	5,2	1,6	0,0	1,6
Calcio (mmol)	3,1	8,2	11,3	3,1	0,0	3,1
Fosfato* (mmol)	3,2	8,1	11,3	3,2	0,0	3,2
Oligoelementi e vitamine	-	5 mL TE1 + ½ fiala V1	5 mL TE1 + ½ fiala V1	-	5 mL TE1 + ½ fiala V1	5 mL TE1 + ½ fiala V1
Acqua per soluzioni iniettabili	-	-	-	-	450 mL	450 mL

* Fosfato organico

3 Compatibilità con TE2, V1 e V2

Tabella 5: Compatibilità della sacca 3-in-1 (3CB attivati) con e senza diluizione con acqua

Per 500 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)	12,0	4,0	16,0	12,0	0,0	12,0
Potassio (mmol)	11,4	6,2	17,6	11,4	0,0	11,4
Magnesio (mmol)	1,6	0	1,6	1,6	0,0	1,6
Calcio (mmol)	3,1	2,1	5,2	3,1	0,0	3,1
Fosfato* (mmol)	4,4	2,0	6,4	4,4	0,0	4,4
Oligoelementi e vitamine	-	5 mL TE2 + ½ fiala V1	5 mL TE2 + ½ fiala V1	-	5 mL TE2 + ½ fiala V1 +	5 mL TE2 + ½ fiala V1 +

		+ 5 mL V2	+ 5 mL V2		5 mL V2	5 mL V2
Acqua per soluzioni iniettabili	-	-	-	-	350 mL	350 mL

*Fosfato organico

Tabella 6: Compatibilità della sacca 2-in-1 (2CB attivati) con e senza diluizione con acqua

Per 376 mL (2 in 1 miscela senza 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)	11,6	26,0	37,6	11,6	0,0	11,6
Potassio (mmol)	11,4	26,2	37,6	11,4	0,0	11,4
Magnesio (mmol)	1,6	3,6	5,2	1,6	0,0	1,6
Calcio (mmol)	3,1	8,2	11,3	3,1	0,0	3,1
Fosfato* (mmol)	3,2	8,1	11,3	3,2	0,0	3,2
Oligoelementi e vitamine	-	5 mL TE2 + ½ fiala V1	5 mL TE2 + ½ fiala V1	-	5 mL TE2 + ½ fiala V1	5 mL TE2 + ½ fiala V1
Acqua per soluzioni iniettabili	-	-	-	-	450 mL	450 mL

* Fosfato organico

La composizione delle preparazioni di vitamine e oligoelementi sono illustrate nelle tabelle 7 e 8.

Table 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 1mg
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 0,2mg	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
Cobalto	-	2,5 µmol o 0,15 mg	-
Cromo	-	0,4 µmol o 0,02 mg	-

Table 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

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
- Assicursi 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 attivati non mostri alcuna presenza di particelle
- Dopo la rottura delle membrane non permanenti, il contenuto si deve usare immediatamente. Numeta G16E 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
Piazzale dell'industria 20
00144 Roma

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

G16E emulsione per infusione 6 sacche 500 ml 3 camere non PVC
AIC Nr 040774022;

G16E emulsione per infusione 1 sacca 500 ml 3 camere non PVC
AIC Nr 040774059

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data Prima Autorizzazione: 19/07/2011

Data Rinnovo: Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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 amminoacidi 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 amminoacidi/elettroliti e quello di glucosio, lasciando intatta la membrana di separazione tra il compartimento di amminoacidi 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 (amminoacidi e glucosio, sacca a 2 compartimenti attivati, soluzione da 775 mL) o tre (amminoacidi, 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 Amminoacidi		
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
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	210,65 g	210,65 g

(come glucosio anidro)	(191,50 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				
	2CB attivati		3CB attivati	
Per unità di volume (mL)	775	100	1000	100
Azoto (g)	3,5	0,45	3,5	0,35
Amminoacidi (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
<u>Energia</u>				
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
Calorie lipidiche/ (%) calorie non proteiche	ND	N/D	27	27
Calorie lipidiche/ (%) calorie totali	ND	N/D	25	25
<u>Elettroliti</u>				
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 amminoacidi 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	4,7	4,6

infusione in mL/kg/ora		
Corrispondente a:		
Amminoacidi 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:		
Amminoacidi 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 di Numeta G19E con acqua per preparazioni iniettabili riduce l'osmolarità e permette l'infusione periferica. La formula che segue indica l'effetto della diluizione sull'osmolarità delle sacche.

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

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

	Amminoacidi, 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.

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 idrosalino.

Gravi alterazioni dell'equilibrio idrosalino, 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

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	Ipofosfatemia ^a	Comune
	Iperglicemia ^a	Comune
	Ipercalcemia ^a	Comune
	Ipertrigliceridemia ^a	Comune
	Iperlipidemia	Non comune
	Iponatriemia ^a	Comune
PATOLOGIE EPATOBILIARI	Colestasi	Non comune
PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	Necrosi della cute ^c	Non nota
	Lesione dei tessuti molli ^c	Non nota

Reazioni Avverse nella sperimentazione clinica e nell'esperienza Post-marketing		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA preferito-	Frequenza^b
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, 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)

Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

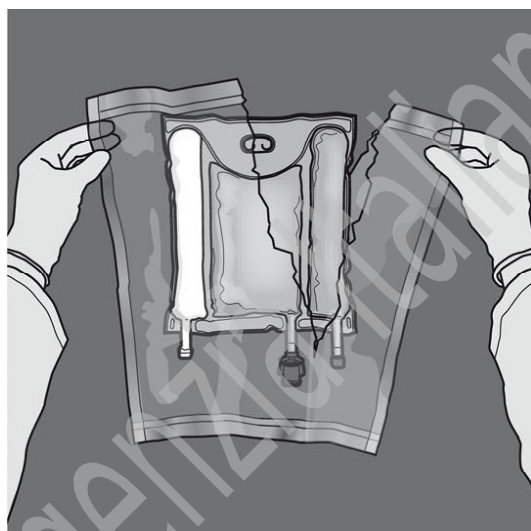
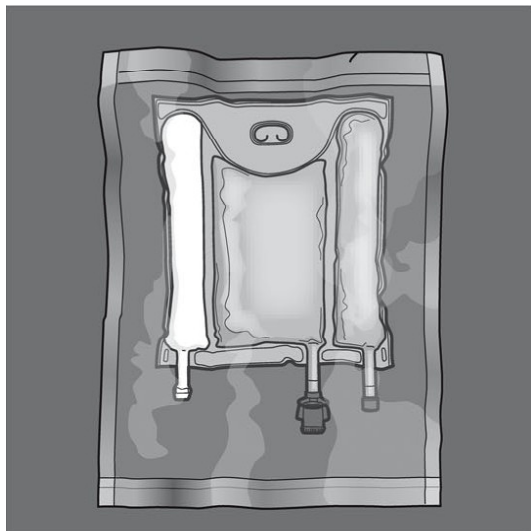


Figura 1

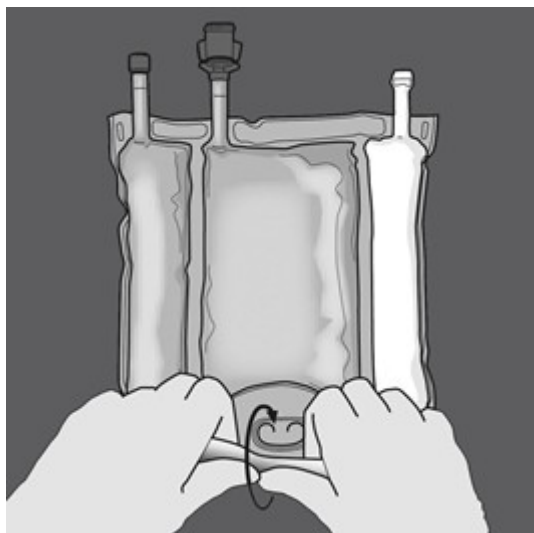
Figura 2

Preparazione dell'emulsione miscelata:

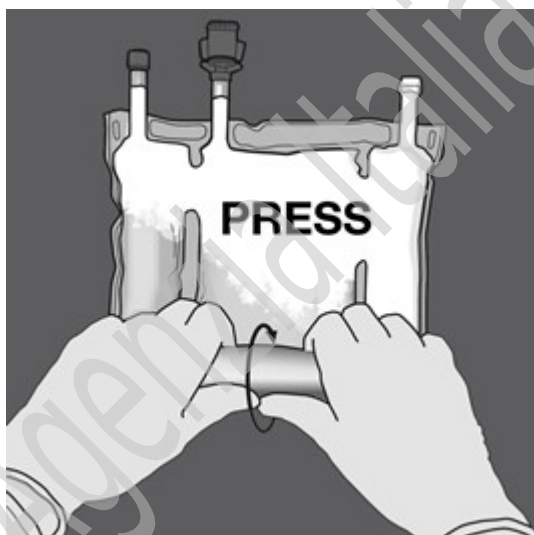
- Accertarsi che il prodotto sia a temperatura ambiente quando si rompono le membrane di separazione non permanenti.

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'occhiello a D .



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



Step 3:

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

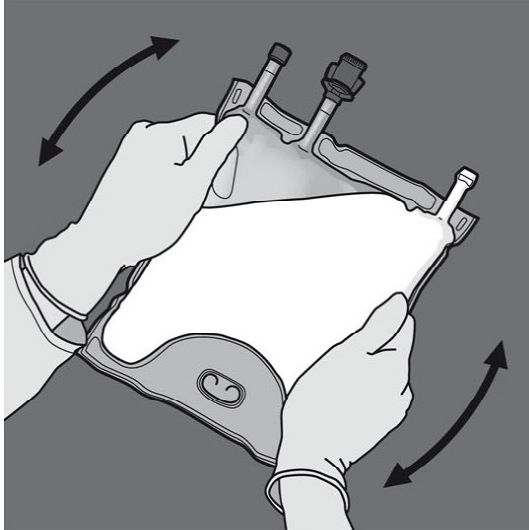
Continuare finché la membrana non è completamente aperta.

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

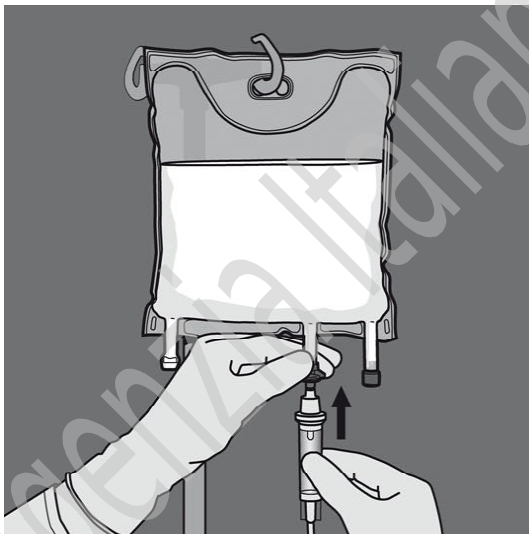


Agenzia Italiana del Farmaco

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

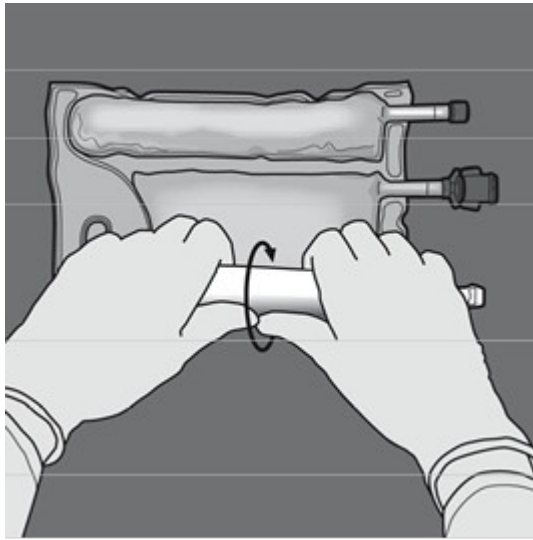


Attivazione dei due compartimenti della sacca (rottura della membrana non permanente tra il compartimento degli aminoacidi e il compartimento con glucosio)

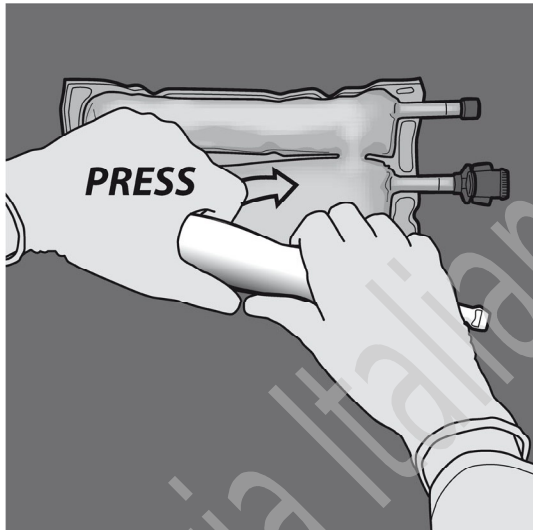
Step 1: Per rompere solamente la membrana di separazione tra aminoacidi e glucosio, iniziare arrotolando la sacca dall'angolo dell'occhiello a D della membrana che separa i compartimenti di aminoacidi e glucosio e fare pressione per aprire la membrana che separa i compartimenti di glucosio e aminoacidi.



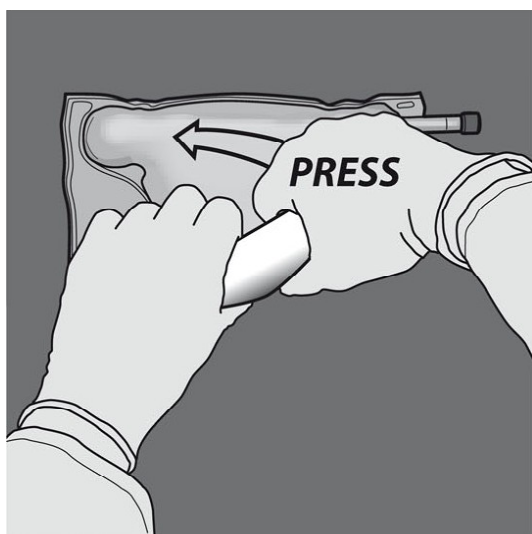
Step 2: Posizionare la sacca in modo che il compartimento contenente l'emulsione lipidica sia il più vicino all'operatore e arrotolare la sacca proteggendo il compartimento dell'emulsione lipidica con i palmi delle mani.



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

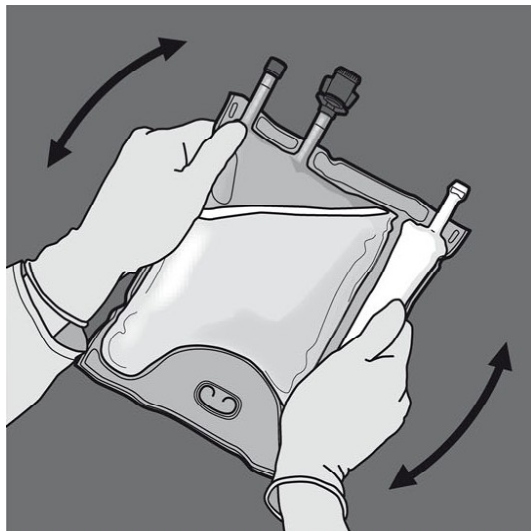


Step 4: Quindi cambiare direzione arrotolando la sacca verso l'occhiello a D, premendo con l'altra mano, continuando fino a che la membrana che separa le soluzioni di amminoacidi e glucosio è completamente aperta.

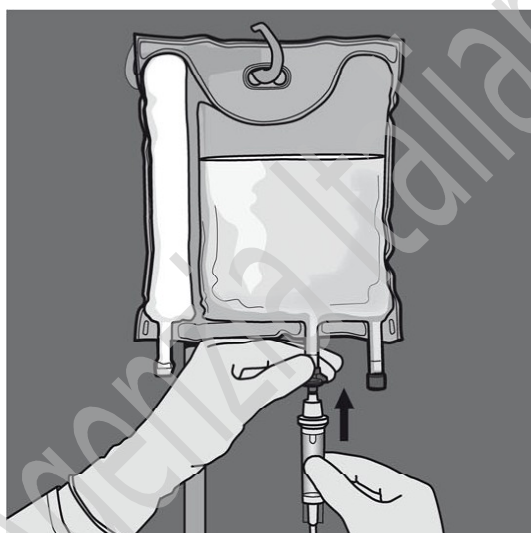


Agenzia Italiana del Farmaco

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.



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	-	-	-	-	1450 mL	1450 mL

soluzioni iniettabili						
-----------------------	--	--	--	--	--	--

* 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

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 o 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

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

Piazzale dell'industria 20

00144 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