

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nutriflex Lipid special, 56 g/l Amino + 144 g/l G, émulsion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L'émulsion pour perfusion intraveineuse prête à l'emploi contient, après mélange du contenu des différents compartiments :

compartiment supérieur (solution de glucose)	Poche de 1 000 ml	Poche de 625 ml	Poche de 1 250 ml	Poche de 1 875 ml
Glucose monohydraté	158,4 g	99,00 g	198,0 g	297,0 g
soit glucose	144,0 g	90,00 g	180,0 g	270,0 g
Phosphate monosodique dihydraté	2,496 g	1,560 g	3,120 g	4,680 g
Acétate de zinc dihydraté	7,024 mg	4,390 mg	8,780 mg	13,17 mg

compartiment central (émulsion lipidique)	Poche de 1 000 ml	Poche de 625 ml	Poche de 1 250 ml	Poche de 1 875 ml
Huile de soja raffinée	20,00 g	12,50 g	25,00 g	37,50 g
Triglycérides à chaîne moyenne	20,00 g	12,50 g	25,00 g	37,50 g

compartiment inférieur (solution d'acides aminés)	Poche de 1 000 ml	Poche de 625 ml	Poche de 1 250 ml	Poche de 1 875 ml
Isoleucine	3,284 g	2,053 g	4,105 g	6,158 g
Leucine	4,384 g	2,740 g	5,480 g	8,220 g
Chlorhydrate de lysine	3,980 g	2,488 g	4,975 g	7,463 g
soit lysine	3,186 g	1,991 g	3,982 g	5,973 g
Méthionine	2,736 g	1,710 g	3,420 g	5,130 g
Phénylalanine	4,916 g	3,073 g	6,145 g	9,218 g
Thréonine	2,540 g	1,588 g	3,175 g	4,763 g
Tryptophane	0,800 g	0,500 g	1,000 g	1,500 g
Valine	3,604 g	2,253 g	4,505 g	6,758 g
Arginine	3,780 g	2,363 g	4,725 g	7,088 g
Chlorhydrate d'histidine monohydraté	2,368 g	1,480 g	2,960 g	4,440 g
soit histidine	1,753 g	1,095 g	2,191 g	3,286 g
Alanine	6,792 g	4,245 g	8,490 g	12,73 g
Acide aspartique	2,100 g	1,313 g	2,625 g	3,938 g
Acide glutamique	4,908 g	3,068 g	6,135 g	9,203 g
Glycine	2,312 g	1,445 g	2,890 g	4,335 g
Proline	4,760 g	2,975 g	5,950 g	8,925 g
Sérine	4,200 g	2,625 g	5,250 g	7,875 g
Hydroxyde de sodium	1,171 g	0,732 g	1,464 g	2,196 g
Chlorure de sodium	0,378 g	0,237 g	0,473 g	0,710 g
Acétate de sodium trihydraté	0,250 g	0,157 g	0,313 g	0,470 g
Acétate de potassium	3,689 g	2,306 g	4,611 g	6,917 g
Acétate de magnésium tétrahydraté	0,910 g	0,569 g	1,137 g	1,706 g
Chlorure de calcium dihydraté	0,623 g	0,390 g	0,779 g	1,169 g

Electrolytes [mmol]	Poche de 1 000 ml	Poche de 625 ml	Poche de 1 250 ml	Poche de 1 875 ml
Sodium	53,6	33,5	67	100,5
Potassium	37,6	23,5	47	70,5
Magnésium	4,2	2,65	5,3	7,95
Calcium	4,2	2,65	5,3	7,95
Zinc	0,03	0,02	0,04	0,06
Chlorure	48	30	60	90
Acétate	48	30	60	90
Phosphate	16	10	20	30

	Poche de 1 000 ml	Poche de 625 ml	Poche de 1 250 ml	Poche de 1 875 ml
Teneur en acides aminés [g]	56,0	35,0	70,1	105,1
Teneur en azote [g]	8	5	10	15
Teneur en glucides [g]	144	90	180	270
Teneur en lipides [g]	40	25	50	75

Excipient(s) à effet notoire :

La quantité totale de sodium par dose de 1 000 ml dans l'émulsion prête à l'emploi est de 53,8 mmol (1 237 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion pour perfusion

Solutions d'acides aminés et de glucose : solutions limpides, incolores à jaune pâle

Émulsion lipidique : émulsion d'huile dans l'eau, d'aspect blanc laiteux

	Poche de 1 000 ml	Poche de 625 ml	Poche de 1 250 ml	Poche de 1 875 ml
Valeur énergétique sous forme de lipides (kJ [kcal])	1 590 (380)	995 (240)	1 990 (475)	2 985 (715)
Valeur énergétique sous forme de glucides (kJ [kcal])	2 415 (575)	1 510 (360)	3 015 (720)	4 520 (1 080)
Valeur énergétique sous forme d'acides aminés (kJ [kcal])	940 (225)	585 (140)	1 170 (280)	1 755 (420)
Valeur énergétique non protéinique (kJ [kcal])	4 005 (955)	2 505 (600)	5 005 (1 195)	7 505 (1 795)
Valeur énergétique totale (kJ [kcal])	4 945 (1 180)	3 090 (740)	6 175 (1 475)	9 260 (2 215)

Osmolalité [mOsm/kg]	2 115	2 115	2 115	2 115
Osmolarité théorique [mOsm/l]	1 545	1 545	1 545	1 545
pH	5,0 – 6,0	5,0 – 6,0	5,0 – 6,0	5,0 – 6,0

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Apport en énergie, acides gras essentiels, acides aminés, électrolytes et apport hydrique pour l'alimentation parentérale des patients en état de catabolisme modéré à sévère lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

Nutriflex Lipid special est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de deux ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être ajustée en fonction des besoins spécifiques du patient.

Il est recommandé d'administrer ce médicament en continu. L'augmentation du débit de perfusion par paliers au cours des 30 premières minutes jusqu'à atteindre le débit de perfusion souhaité permet d'éviter d'éventuelles complications.

Adultes

La dose quotidienne maximale est de 35 ml/kg de masse corporelle, soit :

2,0 g d'acides aminés	/kg de masse corporelle par jour
5,04 g de glucose	/kg de masse corporelle par jour
1,4 g de lipides	/kg de masse corporelle par jour

Le débit de perfusion maximal est de 1,7 ml/kg de masse corporelle par heure, soit :

0,1 g d'acides aminés	/kg de masse corporelle par heure
0,24 g de glucose	/kg de masse corporelle par heure
0,07 g de lipides	/kg de masse corporelle par heure

Pour un patient pesant 70 kg, ceci correspond à un débit de perfusion maximal de 119 ml par heure. La quantité de substrat administrée est alors de 6,8 g d'acides aminés par heure, 17,1 g de glucose par heure et 4,8 g de lipides par heure.

Population pédiatrique

Nouveau-nés, nourrissons et jeunes enfants âgés de moins de deux ans

Nutriflex Lipid special est contre-indiqué chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants âgés de < 2 ans chez lesquels l'acide aminé cystéine peut être considérée comme essentielle à certaines conditions (voir rubrique 4.3).

Enfants de 2 à 18 ans

Aucune étude clinique n'a été réalisée dans la population pédiatrique.

Ce médicament peut constituer, pour les patients pédiatriques, uniquement la nutrition de base et l'apport énergétique.

Selon les besoins individuels, une supplémentation en carnitine peut être envisagée chez les patients pédiatriques sensés recevoir une NP pendant plus de 4 semaines.

La posologie exacte dépend des dépenses énergétiques du patient et de sa capacité à métaboliser les ingrédients actifs contenus dans ce médicament. Elle doit donc être adaptée individuellement en fonction de l'âge, du poids corporel, de l'état clinique et de la maladie sous-jacente.

Pour prévenir un déficit en acides gras essentiels (AGE), une émulsion lipidique procurant un apport minimum en acide linoléique de 0,1 g/kg/jour peut être administrée, ce qui constitue également un apport adéquat avec toutes les émulsions lipidiques à 20 % enregistrée pour une utilisation pédiatrique.

Compte tenu des besoins individuels de chaque patient pédiatrique, ce médicament pourrait ne pas couvrir suffisamment la totalité des besoins en énergie, en nutriments, en électrolytes et en liquide.

Dans ce cas, des acides aminés, des glucides et/ou des lipides, des minéraux et/ou des liquides doivent être apportés en complément, selon le cas.

Le niveau d'hydratation du patient pédiatrique doit être pris en compte dans le calcul de la posologie. La poche doit être choisie en conséquence.

Par ailleurs, les besoins quotidiens en liquides, glucose et énergie diminuent avec l'âge. C'est pourquoi deux groupes d'âge, de 2 à ≤ 12 ans et de 12 à 18 ans, sont pris en compte.

Dose journalière maximale

Selon les recommandations pédiatriques, la dose dépend non seulement de l'âge, mais aussi de l'état de santé (affection en phase aiguë, stable, de récupération) du patient.

Pour Nutriflex Lipid special, dans le groupe d'âge de 2 à ≤ 12 ans, la concentration en magnésium est le facteur limitant pour la dose journalière maximale, quelle que soit l'affection médicale.

Pour le groupe d'âge de 12 à 18 ans, la concentration en glucose devient le facteur limitant pour les phases aiguë et stable, alors que la concentration en magnésium est le facteur limitant pour la phase de récupération.

Les doses journalières maximales sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

	2 à ≤ 12 ans				12 à 18 ans			
	Recommandé	Nutriflex Lipid special			Recommandé	Nutriflex Lipid special		
		Phase aiguë	Phase stable	Phase de récupération		Phase aiguë	Phase stable	Phase de récupération
Dose journalière maximale [ml/kg/j]		24				9,5	20	24
		correspondant à				correspondant à		
Liquides [ml/kg/j]	60 - 100	24			50 - 70	9,5	20	24
Acides aminés [g/kg/j]	1,0 – 2,0 (2,5)	1,34			1,0 – 2,0	0,53	1,12	1,34
Glucose [g/kg/j]								
<i>Phase aiguë</i>	1,4 – 3,6	3,46			0,7 – 1,4	1,37	-	-
<i>Phase stable</i>	2,2 – 5,8				1,4 – 2,9	-	2,88	-
<i>Phase de récupération</i>	4,3 – 8,6				2,9 – 4,3	-	-	3,46
Lipides [g/kg/j]	≤ 3	0,96			≤ 3	0,38	0,8	0,96
Énergie [kcal/kg/j]								
<i>Phase aiguë</i>	30 - 45	28,3			20 - 30	11,2	-	-
<i>Phase stable</i>	40 - 60				25 - 40	-	23,6	-
<i>Phase de récupération</i>	55 - 75				30 - 55	-	-	28,3

	2 à ≤ 12 ans			12 à 18 ans				
	Recommandé	Nutriflex Lipid special			Recommandé	Nutriflex Lipid special		
		Phase aiguë	Phase stable	Phase de récupération		Phase aiguë	Phase stable	Phase de récupération
Dose journalière maximale [ml/kg/j]		24				9,5	20	24
		correspondant à				correspondant à		
Sodium [mmol/kg/j]	1 - 3	1,29			1 - 3	0,51	1,07	1,29
Potassium [mmol/kg/j]	1 - 3	0,9			1 - 3	0,36	0,75	0,90
Calcium [mmol/kg/j]	0,25 – 0,4	0,10			0,25 – 0,4	0,04	0,08	0,10
Magnésium [mmol/kg/j]	0,1	0,10			0,1	0,04	0,08	0,10
Chlorure [mmol/kg/j]	2 - 4	1,15			2 - 4	0,46	0,96	1,15
Phosphate [mmol/kg/j]	0,2 – 0,7	0,38			0,2 – 0,7	0,15	0,32	0,38

Phase aiguë = phase de réanimation lorsque le patient nécessite un soutien de ses organes vitaux (sédation, ventilation mécanique, vasopresseurs, réanimation liquidienne) ; Phase stable = le patient est stable et peut être sevré de son soutien des organes vitaux ; Phase de récupération = le patient est mobilisé.

Chez les enfants, il peut être nécessaire de débiter le traitement nutritionnel à la moitié de la posologie ciblée. La dose doit ensuite être augmentée par paliers en fonction de la capacité métabolique du patient jusqu'à atteindre la posologie maximale.

Vitesse de perfusion maximale

Selon les recommandations pédiatriques, la vitesse de perfusion maximale dépend non seulement de l'âge, mais aussi de l'état de santé (affection en phase aiguë, stable, de récupération) du patient.

Pour Nutriflex Lipid special, la vitesse de perfusion du glucose constitue le facteur limitant pour les deux groupes d'âge pédiatrique, quelle que soit l'affection médicale.

Les vitesses de perfusion maximales par heure sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

	2 à ≤ 12 ans			12 à 18 ans				
	Recommandé	Nutriflex Lipid special			Recommandé	Nutriflex Lipid special		
		Phase aiguë	Phase stable	Phase de récupération		Phase aiguë	Phase stable	Phase de récupération
Vitesse de perfusion maximale [ml/kg/h]		0,63	1,25	1,67		0,42	0,83	1,25
		correspondant à				correspondant à		
Acides aminés [g/kg/h]	≤ 0,1	0,035	0,07	0,094	≤ 0,1	0,024	0,046	0,07
Glucose [g/kg/h]								
<i>Phase aiguë</i>	0,09	0,09	-	-	0,03 – 0,06	0,06	-	-

<i>Phase stable</i>	0,09 – 0,18	-	0,18	-	0,06 – 0,12	-	0,12	-
<i>Phase de récupération</i>	0,18 – 0,24	-	-	0,24	0,12 – 0,18	-	-	0,18
Lipides [g/kg/h]	≤ 0,15	0,025	0,05	0,067	≤ 0,15	0,017	0,033	0,05

Patients atteints d'insuffisance rénale/hépatique

La posologie doit être ajustée au cas par cas chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir également rubrique 4.4).

Durée du traitement

La durée du traitement dans le cadre des indications stipulées n'est pas limitée. Lors de l'administration de Nutriflex Lipid special, il est nécessaire d'apporter des oligo-éléments et des vitamines en quantités appropriées.

Durée de la perfusion pour une poche unique

La durée de perfusion recommandée pour une poche d'alimentation parentérale est de 24 h maximum.

Mode d'administration

Voie intraveineuse. À administrer exclusivement en perfusion dans une voie veineuse centrale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou hypersensibilité aux œufs, aux arachides ou aux protéines de soja ;
- Anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés ;
- Hyperlipidémie sévère caractérisée par une hypertriglycéridémie ($\geq 1\ 000$ mg/dl ou 11,4 mmol/l) ;
- Coagulopathie sévère ;
- Hyperglycémie ne répondant pas à des doses d'insuline allant jusqu'à 6 unités d'insuline/heure ;
- Acidose ;
- Cholestase intrahépatique ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Insuffisance rénale sévère en l'absence de traitement de substitution rénale ;
- Diathèse hémorragique en voie d'aggravation ;
- Événements thromboemboliques aigus, embolie lipidique.

En raison de sa composition, ce médicament ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants âgés de moins de 2 ans.

Les contre-indications générales à l'alimentation parentérale comprennent :

- Circulation instable avec menace vitale (collapsus et état de choc) ;
- Phases aiguës de l'infarctus du myocarde et de l'AVC ;
- Instabilité du métabolisme (par exemple, syndrome sévère postagressif, coma d'origine inconnue) ;
- Approvisionnement inadéquat des cellules en oxygène ;
- Troubles de l'équilibre hydro-électrolytique ;
- Œdème pulmonaire aigu ;
- Insuffisance cardiaque décompensée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est de rigueur en cas d'osmolarité sérique accrue.

Les troubles de l'équilibre hydro-électrolytique ou acido-basique doivent être corrigés avant de débiter la perfusion.

Une perfusion trop rapide pourrait entraîner une surcharge hydrique accompagnée de concentrations sériques pathologiques en électrolytes, d'une hyperhydratation et d'un œdème pulmonaire.

Tout signe ou symptôme de réaction anaphylactique (tel qu'une fièvre, des tremblements, une éruption cutanée ou une dyspnée) doit conduire à l'arrêt immédiat de la perfusion.

La concentration sérique en triglycérides doit être surveillée lors de la perfusion de ce médicament.

Selon la situation métabolique du patient, une hypertriglycéridémie peut occasionnellement se produire. Si la concentration plasmatique des triglycérides dépasse 4,6 mmol/l (400 mg/dl) au cours de l'administration des lipides, il est recommandé de réduire le débit de perfusion. La perfusion doit être interrompue si la concentration plasmatique des triglycérides dépasse 11,4 mmol/l (1 000 mg/dl) car ces taux ont été associés à des cas de pancréatite aiguë.

Patients présentant des troubles du métabolisme lipidique

Ce médicament doit être administré avec précaution chez les patients présentant des troubles du métabolisme lipidique avec augmentation des triglycérides sériques, par exemple une insuffisance rénale, un diabète, une pancréatite, une altération de la fonction hépatique, une hypothyroïdie (avec hypertriglycéridémie), une sepsie et un syndrome métabolique. En cas d'administration de ce médicament chez des patients présentant ces affections, une surveillance plus fréquente des triglycérides sériques est nécessaire pour s'assurer de l'élimination des triglycérides et du maintien de taux de triglycérides stables inférieurs à 11,4 mmol/l (1 000 mg/dl).

En cas d'hyperlipidémies combinées et en cas de syndrome métabolique, les taux de triglycérides réagissent au glucose, aux lipides et à la suralimentation. La dose doit être ajustée en conséquence. Les autres sources de lipides et de glucose doivent être évaluées et surveillées, ainsi que les médicaments interférant avec leur métabolisme.

La présence d'une hypertriglycéridémie 12 heures après l'administration de lipides est également indicatrice d'un trouble du métabolisme lipidique.

Comme avec toutes les solutions contenant des glucides, l'administration de ce médicament peut provoquer une hyperglycémie. La glycémie doit être surveillée. En cas d'hyperglycémie, le débit de perfusion doit être réduit ou de l'insuline doit être administrée. Si le patient reçoit simultanément d'autres solutions de glucose intraveineuses, la quantité supplémentaire de glucose administrée doit être prise en compte.

Une interruption de l'administration de l'émulsion peut être indiquée en cas d'augmentation de la glycémie au-delà de 14 mmol/l (250 mg/dl) au cours de l'administration.

En raison du risque d'apparition d'une acidose lactique sévère et/ou d'une encéphalopathie de Wernicke, les patients malnutris à risque de déficit en thiamine (vitamine B1) doivent recevoir des doses adéquates de thiamine par voie parentérale dès que possible.

La réalimentation ou la renutrition des patients dénutris ou en état de malnutrition peut provoquer une hypokaliémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie. Des compléments électrolytiques adéquats devront être apportés en fonction de l'écart par rapport aux valeurs normales.

Les électrolytes sériques, l'équilibre hydrique, l'équilibre acido-basique, ainsi que les numérations sanguines, la coagulation et les fonctions hépatique et rénale doivent faire l'objet de contrôles.

Un apport substitutif en électrolytes, vitamines et oligo-éléments peut être nécessaire, au besoin. Dans la mesure où Nutriflex Lipid special contient du zinc, du magnésium, du calcium et du phosphate, la

prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de solutions contenant ces mêmes substances.

Ce médicament ne doit pas être administré en même temps que des produits sanguins dans la même ligne de perfusion en raison du risque de pseudo-agglutination (voir également rubrique 4.5).

Ce médicament est une préparation de composition complexe. Il est donc fortement conseillé de ne pas lui adjoindre d'autres solutions (dont la compatibilité n'a pas été démontrée ; voir rubrique 6.2).

Comme pour toute solution intraveineuse, en particulier celles destinées à l'alimentation parentérale, la perfusion de ce médicament doit être effectuée dans des conditions d'asepsie strictes.

Patients âgés

En règle générale, la posologie est la même que chez l'adulte, mais la prudence est de rigueur lorsque les patients présentent d'autres affections, telles qu'une insuffisance cardiaque ou rénale, fréquentes chez les personnes âgées.

Patients atteints de diabète, de troubles de la fonction cardiaque ou rénale

Comme toutes les solutions pour perfusion en grand volume, ce médicament doit être administré avec précaution chez les patients dont la fonction cardiaque ou rénale est altérée.

L'expérience concernant l'utilisation du produit chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale est limitée.

Mises en garde spéciales/précautions concernant les excipients

Ce médicament contient 1,237 mg de sodium par ml, ce qui équivaut à 0,062 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Pour un adulte de 70 kg, la dose quotidienne maximale de ce produit équivaut à 104 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS.

Nutriflex Lipid special est considéré comme ayant une teneur élevée en sodium. Cela doit être particulièrement pris en compte pour les patients qui suivent un régime pauvre en sel.

Interférences avec les analyses biologiques

Les lipides contenus dans le produit peuvent interférer avec certaines analyses de laboratoire (par exemple, bilirubine, lactico-déshydrogénase, saturation en oxygène) si le sang est prélevé avant que les lipides aient été suffisamment éliminés de la circulation sanguine.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Certains médicaments, comme l'insuline, peuvent interférer avec le système des lipases dans l'organisme. Ce type d'interaction semble toutefois n'avoir qu'une importance clinique limitée.

L'héparine administrée aux doses cliniques provoque une libération transitoire de lipoprotéine lipase dans la circulation. Ceci peut entraîner dans un premier temps une augmentation de la lipolyse plasmatique, suivie d'une réduction transitoire de la clairance des triglycérides.

L'huile de soja est une source naturelle de vitamine K₁. Ceci peut interférer avec les effets thérapeutiques des dérivés coumariniques, lesquels doivent être étroitement surveillés chez les patients traités par ces médicaments.

Les solutions contenant du potassium, comme Nutriflex Lipid special, doivent être utilisées avec précaution chez les patients recevant des médicaments qui augmentent la concentration sérique en potassium, tels que les diurétiques d'épargne potassique (triamtérène, amiloride, spironolactone), les IEC (par exemple, captopril, énalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (par exemple, losartan, valsartan), la ciclosporine et le tacrolimus.

Les corticostéroïdes et l'ACTH sont associés à une rétention sodique et hydrique.

Ce médicament ne doit pas être administré simultanément avec du sang dans la même ligne de perfusion en raison du risque de pseudo-agglutination (voir également rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Nutriflex Lipid special chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Une alimentation parentérale peut s'avérer nécessaire pendant la grossesse. Nutriflex Lipid special ne devra être administré chez la femme enceinte qu'après une soigneuse évaluation.

Allaitement

Les composants/métabolites de Nutriflex Lipid special sont excrétés dans le lait maternel mais, aux doses thérapeutiques, aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est anticipé. Cependant, l'allaitement n'est pas recommandé chez les mères recevant une alimentation parentérale.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible quant à l'utilisation de ce médicament.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nutriflex Lipid special n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Dans le cadre d'une utilisation correcte, en termes de surveillance de la posologie et de respect des restrictions de sécurité et des instructions, la survenue d'effets indésirables reste possible. La liste suivante comprend un certain nombre de réactions systémiques pouvant être associées à l'utilisation de Nutriflex Lipid special.

Les effets indésirables sont classés par fréquence, selon la convention suivante :

Très fréquent	($\geq 1/10$)
Fréquent	($\geq 1/100, < 1/10$)
Peu fréquent	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Rare	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Très rare	(< 1/10 000)
Fréquence indéterminée	(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

<u>Rare :</u>	Hypercoagulation
<u>Fréquence indéterminée :</u>	Leucopénie, thrombopénie

Affections du système immunitaire

<u>Rare :</u>	Réactions allergiques (par exemple, réactions anaphylactiques, éruptions cutanées, œdème laryngé, buccal et facial)
---------------	---

Troubles du métabolisme et de la nutrition

<u>Peu fréquent :</u>	Perte d'appétit
<u>Très rare :</u>	Hyperlipidémie, hyperglycémie, acidose métabolique

La fréquence de ces effets indésirables dépend de la dose et peut être plus élevée dans des circonstances de surdosage lipidique absolu ou relatif.

Affections du système nerveux

Rare : Céphalées, somnolences

Affections vasculaires

Rare : Hypertension ou hypotension, bouffées de chaleur

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : Dyspnée, cyanose

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Nausées, vomissements

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : Cholestase

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : Érythème, sudation

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare : Douleur dorsale, osseuse, thoracique ou lombaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : Élévation de la température corporelle, sensation de froid, frissons

Très rare : Syndrome de surcharge lipidique (voir les précisions ci-dessous)

Si des effets indésirables surviennent, la perfusion doit être interrompue.

Si le taux de triglycérides augmente au-delà de 11,4 mmol/l (1 000 mg/dl) pendant la perfusion, la perfusion doit être interrompue. En cas de taux supérieurs à 4,6 mmol/l (400 mg/dl), la perfusion peut être poursuivie à dose réduite (voir rubrique 4.4).

En cas de reprise de la perfusion, le patient devra être placé sous étroite surveillance, en particulier au début, et les triglycérides sériques devront être mesurés à intervalles rapprochés.

Informations relatives à certains effets indésirables particuliers

Les nausées, les vomissements et le manque d'appétit sont des symptômes fréquemment liés à des affections constituant des indications pour l'alimentation parentérale et peuvent en même temps être associés à l'alimentation parentérale elle-même.

Syndrome de surcharge lipidique

L'altération de la capacité à éliminer les triglycérides peut engendrer un « syndrome de surcharge lipidique », pouvant être dû à un surdosage. Les signes éventuels d'une surcharge métabolique doivent être observés. La cause peut être génétique (métabolisme individuel différent) ou le métabolisme lipidique peut avoir été affecté par des affections en cours ou antérieures. Ce syndrome peut également apparaître lors d'une hypertriglycémie sévère, y compris au débit de perfusion recommandé, et en association avec une modification soudaine de l'état clinique du patient telle qu'une altération de la fonction rénale ou une infection. Le syndrome de surcharge lipidique est caractérisé par une hyperlipidémie, une fièvre, une infiltration lipidique, une hépatomégalie avec ou sans ictère, une splénomégalie, une anémie, une leucopénie, une thrombopénie, un trouble de la coagulation, une

hémolyse et une réticulocytose, des anomalies du bilan hépatique et un coma. Les symptômes sont habituellement réversibles si la perfusion de l'émulsion lipidique est interrompue.

En cas d'apparition de signes d'un syndrome de surcharge lipidique, la perfusion de ce médicament doit être immédiatement interrompue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes d'un surdosage hydro-électrolytique

Hyperhydratation, déséquilibre électrolytique et œdème pulmonaire

Symptômes d'un surdosage des acides aminés

Pertes rénales d'acides aminés entraînant un déséquilibre des acides aminés, nausées, vomissements et tremblements

Symptômes d'un surdosage du glucose

Hyperglycémie, glycosurie, déshydratation, hyperosmolalité, coma hyperglycémique/hyperosmolaire

Symptômes d'un surdosage lipidique

Voir rubrique 4.8.

Traitement

La perfusion doit être immédiatement interrompue en cas de surdosage. Les autres mesures thérapeutiques à prendre dépendent des symptômes spécifiquement présents et de leur sévérité. En cas de reprise de la perfusion après résorption des symptômes, il est recommandé d'augmenter progressivement le débit de perfusion en effectuant de fréquents contrôles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : solutions pour l'alimentation parentérale, associations

Code ATC : B05BA10

Mécanisme d'action

L'objectif de l'alimentation parentérale est d'apporter tous les nutriments et l'énergie nécessaires à la croissance et/ou à la régénérescence des tissus, ainsi qu'au maintien de l'ensemble des fonctions de l'organisme.

Les acides aminés jouent un rôle particulièrement important dans la mesure où certains d'entre eux sont des composants essentiels à la synthèse des protéines. L'administration simultanée de sources

d'énergie (glucides/lipides) est nécessaire afin de réserver les acides aminés à la régénérescence des tissus et à l'anabolisme et afin d'éviter leur utilisation comme source d'énergie.

Le glucose est métabolisé de façon ubiquitaire au sein de l'organisme. Certains tissus et organes, tels que le SNC, la moelle osseuse, les érythrocytes, l'épithélium tubulaire, comblent leurs besoins énergétiques exclusivement à partir du glucose. En outre, le glucose joue un rôle d'élément constitutif structurel de base de diverses substances cellulaires.

Grâce à leur forte valeur énergétique, les lipides constituent une source d'énergie efficace. Les triglycérides à chaîne longue apportent à l'organisme les acides gras essentiels à la synthèse des composants cellulaires. Dans ces buts, l'émulsion lipidique contient des triglycérides à chaîne moyenne et à chaîne longue (dérivés de l'huile de soja).

Les triglycérides à chaîne moyenne sont plus rapidement hydrolysés, éliminés de la circulation et complètement oxydés, par comparaison avec les triglycérides à chaîne longue. Ils sont le substrat énergétique privilégié, en particulier lorsqu'un trouble de la dégradation et/ou de l'utilisation des triglycérides à longue chaîne est présent, par exemple en cas de déficit en lipoprotéine lipase et/ou de déficit en cofacteurs de la lipoprotéine lipase.

Les acides gras insaturés dérivés de la fraction des triglycérides à longue chaîne sont utilisés principalement pour la prophylaxie et le traitement du déficit en acides gras essentiels.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Ce médicament est perfusé par voie intraveineuse. Par conséquent, tous les substrats sont immédiatement disponibles pour la métabolisation.

Distribution

La dose, le débit de perfusion, la situation métabolique et les facteurs individuels propres au patient (niveau de jeûne) ont un impact décisif sur les concentrations maximales de triglycérides atteintes. Lorsque le produit est utilisé conformément aux instructions, dans le respect des recommandations posologiques, les concentrations des triglycérides ne dépassent généralement pas 4,6 mmol/l (400 mg/dl).

Les acides gras à chaîne moyenne ont une faible affinité pour l'albumine. Les expérimentations effectuées chez l'animal en administrant des émulsions pures de triglycérides à chaîne moyenne ont montré que les acides gras à chaîne moyenne pouvaient franchir la barrière hémato-encéphalique en cas de surdosage. Aucun effet indésirable n'a été observé avec une émulsion mixte de triglycérides à chaîne moyenne et de triglycérides à chaîne longue, les triglycérides à chaîne longue exerçant un effet inhibiteur sur l'hydrolyse des triglycérides à chaîne moyenne. Par conséquent, les effets toxiques sur le cerveau peuvent être exclus après administration de ce médicament.

Les acides aminés sont incorporés dans de nombreuses protéines différentes au sein de divers organes corporels. Par ailleurs, chaque acide aminé est également conservé sous forme libre dans le sang et à l'intérieur des cellules.

Le glucose étant hydrosoluble, il est distribué dans l'ensemble de l'organisme par l'intermédiaire du sang. Dans un premier temps, la solution de glucose est distribuée dans le compartiment intravasculaire, puis elle est absorbée dans le compartiment intracellulaire.

Aucune donnée n'est disponible concernant le franchissement de la barrière placentaire par les composants.

Biotransformation

Lorsqu'ils n'entrent pas en jeu dans la synthèse des protéines, les acides aminés sont métabolisés de la façon suivante. Le groupement aminé est séparé du squelette carboné par transamination. La chaîne carbonée est soit oxydée directement en CO₂, soit utilisée comme substrat pour la néoglucogenèse dans le foie. Le groupement aminé est également métabolisé en urée dans le foie.

Le glucose est métabolisé en CO₂ et H₂O par l'intermédiaire des voies métaboliques connues. Une partie du glucose est utilisée pour la synthèse lipidique.

Après la perfusion, les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras. Ces derniers sont tous deux incorporés dans les voies physiologiques de la production d'énergie, de la synthèse de molécules biologiques actives, de la néoglucogenèse et de la re-synthèse lipidique.

Élimination

Seules des quantités mineures d'acides aminés sont excrétées sous forme inchangée dans les urines.

Le surplus de glucose est excrété dans les urines uniquement si le seuil rénal de rétention du glucose est atteint.

Les triglycérides de l'huile de soja et les triglycérides à chaîne moyenne sont tous deux métabolisés complètement en CO₂ et H₂O. De petites quantités de lipides sont perdues exclusivement lors de la desquamation des cellules cutanées et autres membranes épithéliales. Pratiquement aucune excrétion rénale ne se produit.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude préclinique n'a été réalisée avec ce médicament.

Aucun effet toxique n'est attendu lors de l'utilisation des mélanges de nutriments administrés comme traitement substitutif à la posologie recommandée.

Toxicité sur la reproduction

Des phyto-œstrogènes tels que le β -sitostérol peuvent être présents dans diverses huiles végétales, en particulier l'huile de soja. Une altération de la fertilité a été mise en évidence chez le rat et le lapin après administration sous-cutanée et intra-vaginale de β -sitostérol. En l'état actuel des connaissances, les effets observés chez l'animal ne semblent pas avoir de pertinence dans la pratique clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté (pour l'ajustement du pH)

Glycérol

Phospholipides d'œuf pour préparations injectables

Oléate de sodium

All-rac- α -tocophérol

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dont la compatibilité n'a pas été documentée. Voir rubrique 6.6.

Ce médicament ne doit pas être administré en même temps que des produits sanguins ; voir rubriques 4.4 et 4.5.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture

2 ans

Après retrait de l'emballage protecteur et mélange des contenus de la poche

La stabilité chimique et physico-chimique en cours d'utilisation du mélange d'acides aminés, de glucose et de lipides a été démontrée pendant 7 jours à une température comprise entre 2 et 8 °C ainsi que pendant 2 jours supplémentaires à 25 °C.

Après ajout d'additifs compatibles

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ajout des additifs. S'il n'est pas utilisé immédiatement après l'ajout des additifs, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

Après première ouverture (perforation du port de perfusion)

L'émulsion doit être utilisée immédiatement après ouverture du conditionnement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler. En cas de congélation accidentelle, jeter la poche.

Conserver la poche dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Nutriflex Lipid special est fourni dans des poches souples multicompartiments constituées de plusieurs couches. La couche interne en contact avec la solution est composée de polypropylène. La paire de ports à la base de la poche est constituée de polypropylène et de styrène-éthylène/butylène-styrène (SEBS). Les poches multicompartiments contiennent :

- 625 ml (250 ml de solution d'acides aminés + 125 ml d'émulsion lipidique + 250 ml de solution de glucose)
- 1 250 ml (500 ml de solution d'acides aminés + 250 ml d'émulsion lipidique + 500 ml de solution de glucose)
- 1 875 ml (750 ml de solution d'acides aminés + 375 ml d'émulsion lipidique + 750 ml de solution de glucose)

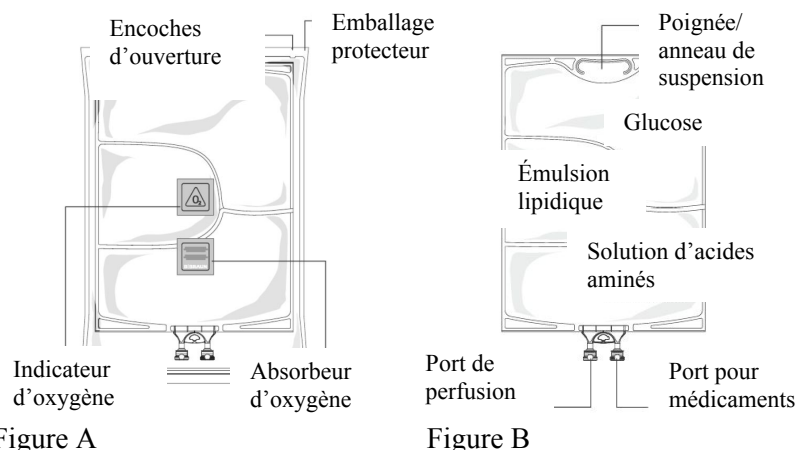


Figure A

Figure B

Figure A : La poche multicompartiments est conditionnée dans un emballage protecteur. Un absorbant d'oxygène et un indicateur d'oxygène sont placés entre la poche et l'emballage protecteur ; le sachet d'absorbant d'oxygène est constitué d'une substance inerte et contient de l'hydroxyde de fer.

Figure B : Le compartiment supérieur contient une solution de glucose, le compartiment central contient une émulsion lipidique et le compartiment inférieur contient une solution d'acides aminés.

Le compartiment supérieur et le compartiment central peuvent être connectés au compartiment inférieur en ouvrant la jointure intermédiaire (jointure détachable).

La conception de la poche permet de mélanger les acides aminés, le glucose, les lipides et les électrolytes dans un compartiment unique. L'ouverture de la jointure détachable aboutit à un mélange stérile formant une émulsion.

Les différents formats de conditionnement sont présentés dans des boîtes contenant cinq poches. Présentations : 5 x 625 ml, 5 x 1 250 ml et 5 x 1 875 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

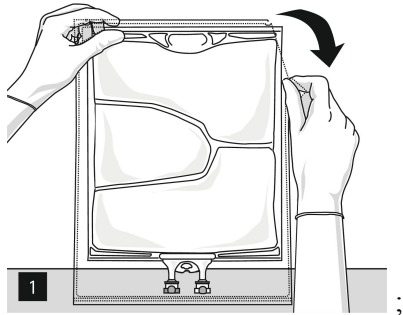
Les produits d'alimentation parentérale doivent être visuellement inspectés avant utilisation afin de vérifier l'absence de détérioration, de changement de coloration et d'instabilité de l'émulsion. Ne pas utiliser les poches en cas de détérioration. L'emballage protecteur, le conditionnement primaire (poche) et les jointures détachables entre les compartiments doivent être intacts. Utiliser uniquement si les solutions d'acides aminés et de glucose sont limpides et incolores à jaune pâle, et si l'émulsion lipidique forme un liquide homogène d'apparence blanc laiteux. Ne pas utiliser si les solutions contiennent des particules. Après mélange des trois compartiments, ne pas utiliser si l'émulsion présente un changement de coloration ou des signes de séparation de phase (gouttes d'huile, film huileux). Cesser immédiatement la perfusion en cas de changement de coloration ou de signes de séparation de phase.

Avant d'ouvrir l'emballage protecteur, contrôler la couleur de l'indicateur d'oxygène (voir la figure A). Ne pas utiliser le produit si l'indicateur d'oxygène est devenu rose. Ne l'utiliser que si l'indicateur d'oxygène est jaune.

Préparation de l'émulsion mélangée

Les règles d'asepsie doivent être strictement respectées lors de la manipulation du produit.

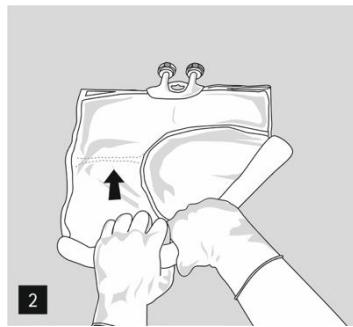
Pour ouvrir : Déchirer l'emballage protecteur en utilisant les encoches d'ouverture (fig. 1). Sortir la poche de son emballage protecteur. Jeter l'emballage protecteur, l'indicateur d'oxygène et l'absorbant d'oxygène.



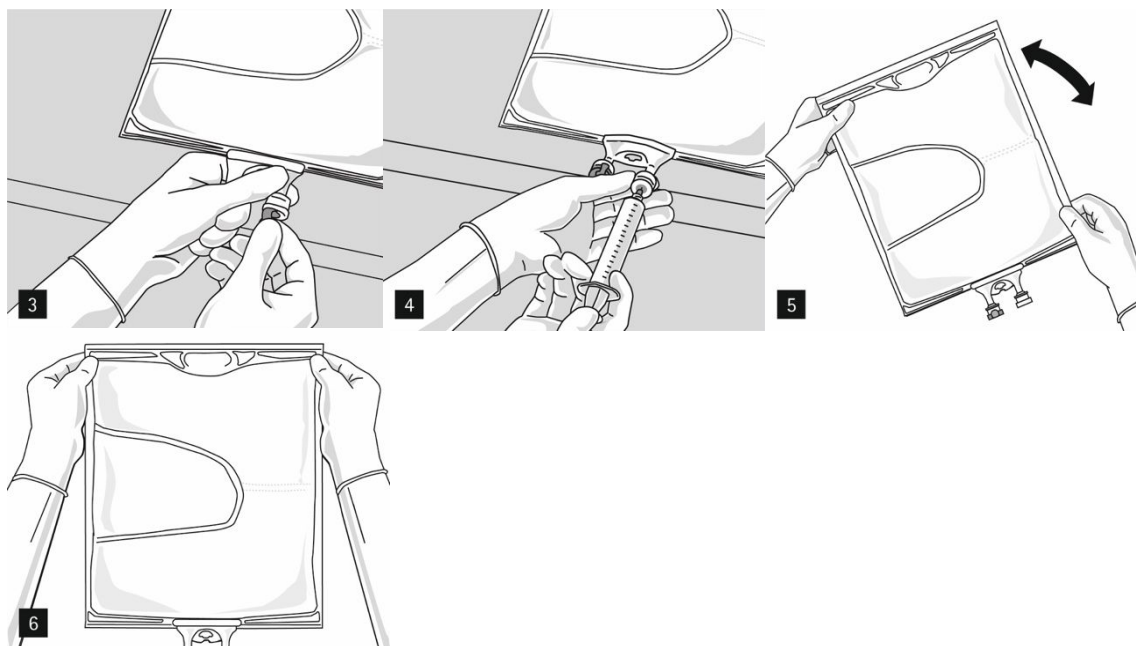
Inspecter visuellement le conditionnement primaire (poche) afin de vérifier l'absence de fuite. En cas de fuite, la poche doit être éliminée car sa stérilité ne peut être garantie.

Mélange de la poche et ajout d'additifs

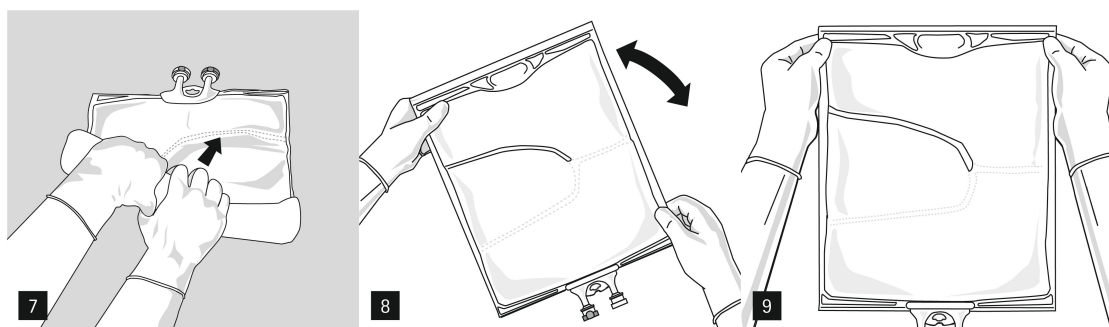
Pour ouvrir et mélanger successivement les compartiments, enrouler la poche avec les deux mains, en commençant par ouvrir la jointure détachable séparant le compartiment supérieur (glucose) du compartiment inférieur (acides aminés) (fig. 2).



Après avoir retiré l'opercule en aluminium (fig. 3), il est possible d'ajouter des additifs hydrosolubles compatibles aux solutions aqueuses transparentes via le port pour médicaments (fig. 4). Mélanger soigneusement les contenus (fig. 5) et inspecter visuellement le mélange pour déceler les éventuelles précipitations (fig. 6). Seule une solution transparente doit être utilisée.



Continuer ensuite à exercer une pression de façon à ouvrir la soudure pelable séparant le compartiment central (lipides) du compartiment inférieur (fig. 7). Le mélange est une émulsion d'huile dans l'eau d'apparence homogène et de couleur blanc laiteux. Lorsque tous les compartiments sont mélangés, les additifs compatibles peuvent être ajoutés par le port pour médicaments (fig. 4). Mélanger soigneusement les contenus (fig. 8) et inspecter visuellement le mélange (fig. 9).



Les données concernant la compatibilité des différents additifs (par exemple, électrolytes, oligo-éléments, vitamines) et les durées de conservation des mélanges ainsi obtenus peuvent être fournies par le fabricant sur demande.

Préparation de la perfusion

L'émulsion doit être systématiquement ramenée à température ambiante avant la perfusion.

Retirer l'opercule en aluminium (fig. 10) du port de perfusion et fixer la ligne de perfusion (fig. 11). Utiliser une ligne de perfusion sans événement ou fermer l'événement si une ligne de perfusion avec événement est utilisée. suspendre la poche sur une potence pour perfusion (fig. 12) et procéder à la perfusion selon la technique standard.



À usage unique strict. Le conditionnement et les résidus de produit inutilisés doivent être éliminés après utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ne pas reconnecter des conditionnements partiellement utilisés.

Si des filtres sont utilisés, ils doivent être perméables aux lipides (pores $\geq 1,2 \mu\text{m}$).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Allemagne

Adresse postale
34209 Melsungen, Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 625 ml : BE502551
- 1 250 ml : BE502560
- 1 875 ml : BE502577

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 mai 2016
Date de dernier renouvellement : 16 avril 2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2025