

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

CLINIMIX N14G30E solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

CLINIMIX N14G30E est présenté en poche plastique à deux compartiments contenant respectivement une solution d'acides aminés avec électrolytes et une solution de glucose avec calcium.

La solution injectable d'acides aminés contient 15 acides aminés de la série L (dont 8 acides aminés essentiels) indispensables à la synthèse protéique.

Le profil des acides aminés est le suivant :

Acides aminés essentiels / Acides aminés totaux = 41,3%

Acides aminés essentiels / Azote total = 2,83

Acides aminés ramifiés / Acides aminés totaux = 19%

La composition quantitative de CLINIMIX N14G30E est la suivante :

	Solution d'acides aminés à 8,5% avec électrolytes	Solution de glucose à 30% avec calcium
Principes actifs		
L-Leucine	6,21 g/l	
L-Phénylalanine	4,76 g/l	
L-Méthionine	3,40 g/l	
L-Lysine	4,93 g/l	
(éq. chlorhydrate de L-Lysine)	(6,16 g/l)	
L-Isoleucine	5,10 g/l	
L-Valine	4,93 g/l	
L-Histidine	4,08 g/l	
L-Thréonine	3,57 g/l	
L-Tryptophane	1,53 g/l	
L-Alanine	17,60 g/l	
L-Arginine	9,78 g/l	
Glycine	8,76 g/l	
L-Proline	5,78 g/l	
L-Sérine	4,25 g/l	
L-Tyrosine	0,34 g/l	
Acétate de sodium.3H ₂ O	5,94 g/l	
Phosphate de potassium dibasique	5,22 g/l	
Chlorure de sodium	1,54 g/l	
Chlorure de magnésium.6H ₂ O	1,02 g/l	
Glucose		300 g/l
(éq. glucose monohydraté)		(330 g/l)
Chlorure de calcium.2H ₂ O		0,66 g/l

Pour tous les formats disponibles la composition du mélange binaire obtenu après mélange des deux compartiments est la suivante :

	N14G30E 1 l	N14G30E 2 l
Azote (g)	7,0	14,0
Acides aminés (g)	43	85
Glucose (g)	150	300
Calories totales (kcal)	770	1540
Calories glucidiques (kcal)	600	1200
Sodium (mmol)	35	70
Potassium (mmol)	30	60
Magnésium (mmol)	2,5	5,0
Calcium (mmol)	2,3	4,5
Acétate (mmol)	70	140
Chlorure (mmol)	40	80
Phosphate HPO ₄ ²⁻ (mmol)	15	30
pH	6	
Osmolarité (mosmol/l)	1415	

CLINIMIX peut être supplémenté avec des émulsions lipidiques à 10% ou à 20%. Les compositions de certains mélanges ternaires sont présentées dans le tableau suivant :

	CLINIMI X N14G30E 1 l + 250 ml lipides à 20%*	CLINIMI X N14G30E 2 l + 500 ml lipides à 20%*
Azote (g)	7,0	14,0
Acides aminés (g)	43	85
Glucose (g)	150	300
Lipides (g)	50	100
Calories totales (kcal)	1270	2540
Calories glucidiques (kcal)	600	1200
Calories lipidiques (kcal)	500	1000
Glucose / Lipides ratio	55/45	55/45

Sodium (mmol)	35	70
Potassium (mmol)	2,5	5,0
Magnesium (mmol)	2,3	4,5
Calcium (mmol)	70	140
Acetate (mmol)	40	80
Chloride (mmol)	15	30
Phosphate HPO_4^{2-} (mmol)		
pH	6	6
Osmolality (mosmol/l)	1190	1190

* Par exemple CLINOLEIC 20%

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Nutrition parentérale quand l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

Pour les patients sous nutrition parentérale de longue durée une émulsion lipidique peut être ajoutée à CLINIMIX afin d'apporter des calories et des acides lipidiques essentiels.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être individualisée en fonction des besoins nutritionnels/en liquides du patient, de sa dépense énergétique, de son état clinique, de son poids corporel et de sa capacité à métaboliser les composants de CLINIMIX, ainsi que de l'énergie ou des protéines supplémentaires administrées par voie orale/entérale.

Chez les adultes, les besoins varient entre 0,16 g d'azote/kg/jour (environ 1 g d'acides aminés/kg/jour) et 0,32 g d'azote/kg/jour (environ 2 g d'acides aminés/kg/jour).

Chez les adultes et les patients âgés de 12 à 18 ans, les besoins caloriques varient entre 25 kcal/kg/jour et 40 kcal/kg/jour en fonction de l'état nutritionnel du patient et du niveau de catabolisme. Les patients

âgés de moins de 12 ans peuvent avoir des besoins plus élevés.

Les doses quotidiennes maximales de chaque constituant de CLINIMIX (c.-à-d. acides aminés et glucose) doivent tenir compte des besoins nutritionnels totaux et de la tolérance du patient.

La vitesse maximale de perfusion est de 1,7 ml/kg/heure ou 100 ml/heure à 120 ml/heure (pour un patient pesant entre 60 kg et 70 kg). La dose quotidienne maximale est de 40 ml/kg, soit 2400 ml à 2800 ml (pour un patient pesant entre 60 kg et 70 kg).

Population pédiatrique

Chez les enfants, les besoins varient entre 0,16 g d'azote/kg/jour (environ 1,0 g d'acides aminés/kg/jour) et 0,40 g d'azote/kg/jour (environ 2,5 g d'acides aminés/kg/jour).

La posologie doit être individualisée en fonction des besoins nutritionnels/en liquides du patient, de sa dépense énergétique, de son état clinique, de son poids corporel et de sa capacité à métaboliser les composants de CLINIMIX, ainsi que de l'énergie ou des protéines supplémentaires administrées par voie orale/entérale. En outre, les besoins quotidiens en liquides, en azote et en énergie diminuent continuellement avec l'âge.

Il peut exister des situations cliniques où les patients ont besoin de quantités de nutriments différentes de la composition de CLINIMIX. Dans cette situation, tout ajustement du volume (dose) doit prendre en compte l'effet résultant sur le dosage de tous les autres composants nutritifs de CLINIMIX. Le débit et le volume de perfusion doivent être déterminés par le médecin traitant expérimenté en nutrition parentérale pédiatrique et en fluidothérapie intraveineuse.

Ce produit ne contient pas les acides aminés cystéine et taurine, considérés comme conditionnellement essentiels pour les nouveau-nés et les nourrissons.

Ce médicament n'est pas recommandé pour les nouveau-nés prématurés et à terme et pour les enfants âgés de moins de 2 ans.

Pour les enfants âgés de 2 ans et plus, la cystéine et la taurine doivent être administrées, si nécessaire, par le médecin traitant expérimenté en nutrition parentérale pédiatrique et en fluidothérapie intraveineuse.

Age	Patients âgés de 2 à 3 ans		Patients âgés de 3 à 11 ans		Patients âgés de 12 à 18 ans	
	Dosage recommandé ¹	Dose maximale recommandée	Dosage recommandé ¹	Dose maximale recommandée	Dosage recommandé ¹	Dose maximale recommandée
Débit de perfusion (ml/kg/h)		1,7		1,7		1,6
Fluide (ml/kg/jour)	80-120	40,0	60-100	40,0	50-80	38,7
Acide aminé (g/kg/jour) (Azote (g/kg/j))	1,0-2,5 (0,16-0,4)	1,7 (0,27)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,7 (0,27)	1,0-2,0 (0,16-0,32)	1,7 (0,27)
Glucose (g/kg/jour)	2,2-8,6	6,0	1,4-8,6	6,0	0,7-5,8	5,8
Composant limitant le		Magnésium		Magné-		Glucose

débit				sium		
-------	--	--	--	------	--	--

¹ Valeurs maximales recommandées par les lignes directrices ESPGHAN/ESPEN 2018

Patients présentant une insuffisance rénale et hépatique :

Une réduction de la dose peut être nécessaire, selon les fonctions rénale et hépatique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Pour usage unique seulement.

Après ouverture de la poche, il est recommandé d'utiliser immédiatement le contenu et de ne pas le conserver pour une perfusion ultérieure.

N'administrer le produit qu'après avoir rompu la soudure et mélangé le contenu des deux compartiments. Aspect de la solution après mélange: solution limpide et incolore ou légèrement jaune. Pour les instructions de préparation et de manipulation de la solution, voir rubrique 6.6.

Les solutions d'acides aminés et de glucose sont habituellement administrées conjointement à une émulsion lipidique. Tenir compte de l'osmolarité de la solution pour perfusion lorsque l'administration périphérique est envisagée. Les solutions ou mélanges dont l'osmolarité est supérieure à 800 mOsm/l doivent être perfusées par veine centrale.

En fonction des indications individuelles, des vitamines et oligoéléments et d'autres composants (y compris lipides) peuvent être ajoutés au schéma pour prévenir l'apparition de carences et de complications (voir rubrique 6.2).

La vitesse de perfusion doit être augmentée progressivement pendant la première heure.

La vitesse d'administration devra être réglée en fonction du dosage, des caractéristiques de la solution injectée, de l'apport volémique total par 24 heures, et de la durée de la perfusion. Le temps de perfusion doit être supérieur à 8 heures.

Pour réduire le risque d'hypoglycémie après l'arrêt de la perfusion, une diminution progressive du débit pendant la dernière heure de perfusion doit être envisagée.

Lorsqu'elle est utilisée chez les enfants de moins de 2 ans, la solution (en poches et kits d'administration) doit être protégée de l'exposition à la lumière jusqu'à la fin de l'administration (voir les rubriques 4.4, 6.3 et 6.6).

4.3. Contre-indications

CLINIMIX est contre-indiqué chez des patients ayant :

- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux composants de la poche.
- des anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés
- une hyperglycémie sévère
- une hyperlactatémie, acidose métabolique.
- CLINIMIX N14G30E ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'hyperkaliémie et d'hypernatrémie et chez les patients ayant une concentration plasmatique pathologiquement élevée de magnésium, calcium et/ou phosphore.
- Comme pour les autres solutions pour perfusion contenant du calcium, le traitement concomitant par ceftriaxone et CLINIMIX est contre-indiqué chez les nouveau-nés (âgés \leq 28 jours), même si des lignes de perfusion séparées sont utilisées (risque d'issue fatale due à la précipitation de sel calcique de ceftriaxone dans la circulation sanguine du nouveau-né). Voir rubriques 4.5 et 6.2

(administration simultanée chez les sujets âgés).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

MISES EN GARDE

Des réactions d'hypersensibilité à la perfusion incluant hypotension, hypertension, cyanose périphérique, tachycardie, dyspnée, vomissements, nausées, urticaire, éruption cutanée, prurit, érythème, hyperhidrose, pyrexie et frissons ont été signalées avec des formulations de CLINIMIX.

Une anaphylaxie a été signalée avec d'autres produits de nutrition parentérale.

Une surveillance clinique toute particulière est requise au début de chaque perfusion intraveineuse (voir rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration). En cas de survenue de signes anormaux, p.ex. réaction d'hypersensibilité ou réaction à la perfusion, la perfusion doit être immédiatement arrêtée.

Les solutions contenant du glucose doivent être utilisées avec prudence, voire pas du tout, chez les patients présentant une allergie connue au maïs ou aux produits de maïs.

La formation de précipités dans les vaisseaux pulmonaires a été rapportée chez des patients sous nutrition parentérale. Certains cas ont eu une issue fatale. L'ajout excessif de calcium et de phosphate augmente le risque de formation de précipités de phosphate de calcium. Des précipités ont été rapportés même en l'absence de sel de phosphate dans la solution. Une précipitation à distance du filtre en ligne et la formation présumée de précipités in vivo ont également été rapportées.

Si des signes de détresse pulmonaire surviennent, la perfusion doit être interrompue et une évaluation médicale doit être mise en place.

Outre l'inspection de la solution, le dispositif de perfusion et le cathéter doivent également faire l'objet d'un contrôle périodique à la recherche de précipités.

Chez les patients âgés de plus de 28 jours (y compris les adultes), la ceftriaxone ne doit pas être co-administrée avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris CLINIMIX, en utilisant la même tubulure de perfusion (par exemple un connecteur en Y). Si la même tubulure de perfusion est utilisée pour l'administration séquentielle, elle doit être abondamment rincée avec un liquide compatible entre les perfusions.

Une infection ou une septicémie peuvent survenir en cas d'utilisation de cathéters intraveineux pour l'administration de formulations parentérales, d'entretien défectueux des cathéters ou de solutions contaminées. L'immunosuppression et d'autres facteurs tels qu'hyperglycémie, malnutrition et/ou pathologie sous-jacente peuvent prédisposer les patients à des complications infectieuses.

Une surveillance étroite des symptômes et des paramètres de laboratoire pour déceler la fièvre ou les frissons, la leucocytose, les complications techniques liées au dispositif d'accès et l'hyperglycémie peut contribuer à une détection précoce des infections.

La survenue de complications septiques peut être réduite en étant particulièrement attentif à l'utilisation d'une technique aseptique lors de la mise en place et de l'entretien du cathéter, ainsi que lors de la préparation de la formule nutritionnelle.

La réalimentation de patients atteints de malnutrition sévère peut provoquer un syndrome de réalimentation caractérisé par un transfert intracellulaire de potassium, de phosphore et de magnésium à mesure que le patient devient anabolique.

Une carence en thiamine et une rétention hydrique peuvent également se produire. Une carence en thiamine peut, par la suite, déclencher et précipiter le syndrome de Wernicke-Korsakoff. On peut éviter ces complications en surveillant étroitement les apports de nutriments et en les augmentant progressivement tout en évitant la suralimentation.

Les solutions hypertoniques perfusées par une veine périphérique peuvent provoquer des irritations veineuses. Le choix d'une veine périphérique ou centrale dépend de l'osmolarité finale du mélange. La limite généralement acceptée pour les perfusions périphériques est d'environ 800 mOsm/l mais peut varier considérablement selon l'âge et la condition générale du patient et les caractéristiques de la veine périphérique.

Ne pas raccorder des poches en série pour éviter une embolie gazeuse due aux possibles résidus d'air contenus dans la poche primaire.

PRÉCAUTIONS

De troubles sévères de l'équilibre hydro-électrolytique, une grave surcharge liquidienne et des troubles métaboliques sévères doivent être corrigés avant le début de la perfusion.

Des complications métaboliques peuvent se produire si l'apport de nutriments n'est pas adapté aux besoins du patient ou si la capacité métabolique des composants alimentaires fournis n'est pas évaluée de manière précise. Des effets indésirables métaboliques peuvent apparaître en cas d'administration inappropriée ou excessive de nutriments ou de composition d'un mélange inadaptée aux besoins spécifiques d'un patient.

Une évaluation clinique et des examens de laboratoire doivent être exécutés régulièrement pour une surveillance correcte tout au long de l'administration. Ces derniers devraient inclure l'ionogramme, tests des fonctions rénales et hépatiques. Les besoins en électrolytes des patients recevant les solutions devraient être attentivement évalués et contrôlés, tout particulièrement s'il s'agit de solutions sans électrolytes. CLINIMIX sans électrolytes ne doit pas être utilisé en cas d'hypokaliémie et d'hyponatrémie.

L'intolérance au glucose est une complication métabolique classiquement observée chez les patients fortement stressés. De l'hyperglycémie, de la glycosurie ainsi qu'un syndrome hyperosmolaire peuvent apparaître en cas de perfusion des solutions.

La glycémie et la glycosurie doivent être contrôlées régulièrement; chez les diabétiques, le dosage d'insuline devra être adapté si nécessaire.

À utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, en particulier en présence d'une hyperkaliémie, en raison du risque d'apparition ou d'aggravation d'une acidose métabolique et d'une hyperazotémie si une épuration extrarénale n'est pas réalisée. Le bilan hydro-électrolytique doit être étroitement surveillé chez ces patients. En cas d'insuffisance rénale sévère, préférer des solutions d'acides aminés spécialement formulées.

La prudence est de mise lors de l'administration de CLINIMIX à des patients atteints d'insuffisance surrénale.

Il convient d'éviter une surcharge circulatoire, particulièrement chez les patients souffrant d'œdème pulmonaire, d'insuffisance et/ou de décompensation cardiaque. L'équilibre hydrique doit être surveillé de près.

Chez les patients souffrant d'une maladie hépatique préexistante ou d'insuffisance hépatique, il est recommandé de contrôler, outre les tests des fonctions hépatiques routiniers, l'apparition possible de symptômes d'hyperammoniémie.

On sait que des troubles hépatobiliaires, notamment cholestase, stéatose hépatique, fibrose et cirrhose, pouvant entraîner une insuffisance hépatique, ainsi qu'une cholécystite et une lithiase biliaire peuvent apparaître chez certains patients sous nutrition parentérale.

Une augmentation de l'ammoniaque sanguine et une hyperammoniémie sont possibles chez les patients recevant des solutions d'acides aminés. Chez certains patients, ce peut être le signe d'un trouble

congénital du métabolisme des acides aminés (voir rubrique 4.3) ou d'une insuffisance hépatique.

L'importance et l'étiologie de l'hyperammoniémie déterminera la nécessité d'une intervention immédiate.

Une perfusion trop rapide d'acides aminés peut provoquer des nausées, des vomissements et des frissons. Si c'est le cas, arrêter immédiatement la perfusion.

De manière générale, le choix de la dose doit se faire avec prudence chez les sujets âgés, en raison d'une réduction plus fréquente de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence accrue de maladies concomitantes et du recours accru aux traitements médicamenteux.

Précautions spéciales dans la population pédiatrique

Ce médicament n'est pas recommandé chez les prématurés et les nouveau-nés à terme et chez les enfants de moins de 2 ans.

- Aucune étude n'a été réalisée dans la population pédiatrique.
- L'ammoniaque sanguine doit être fréquemment mesurée chez les nouveau-nés et les jeunes enfants pour détecter une hyperammoniémie, qui peut être le signe d'une anomalie congénitale du métabolisme des acides aminés.
- Consulter la rubrique ci-dessus concernant la surveillance de l'hyperammoniémie chez les patients pédiatriques.

L'exposition à la lumière des solutions pour la nutrition parentérale par voie intraveineuse, notamment après l'ajout d'un mélange d'oligo-éléments et/ou de vitamines, peut entraîner la production de peroxydes et d'autres produits de dégradation. Lorsqu'il est utilisé chez les enfants de moins de 2 ans, CLINIMIX doit être protégé de la lumière ambiante jusqu'à la fin de l'administration (voir les rubriques 4.2, 6.3 et 6.6).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Comme pour les autres solutions pour perfusion contenant du calcium, le traitement concomitant par ceftriaxone et CLINIMIX est contre-indiqué chez les nouveau-nés (âge \leq 28 jours), même si des lignes de perfusion séparées sont utilisées (risque d'issue fatale due à la précipitation de sel calcique de ceftriaxone dans la circulation sanguine du nouveau-né) (voir rubrique 4.2).

Chez les patients âgés de plus de 28 jours (y compris les adultes), la ceftriaxone ne doit pas être administrée en même temps que des solutions intraveineuses contenant du calcium, dont CLINIMIX, via la même ligne de perfusion.

Si la même ligne de perfusion est utilisée pour l'administration séquentielle, la ligne doit être abondamment rincée avec un liquide compatible entre les perfusions.

En raison de sa teneur en potassium, CLINIMIX doit être administré avec prudence chez les patients traités par des agents ou des produits qui provoquent une hyperkaliémie ou augmentent le risque d'hyperkaliémie, tels que les diurétiques d'épargne potassique (amiloride, spironolactone, triamtère), ainsi que chez les patients traités par des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les immunosuppresseurs tacrolimus et cyclosporine.

Cette solution pour perfusion ne doit pas être administrée simultanément avec le sang par la même ligne de perfusion à cause de la possibilité de pseudo-agglutination.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité:

En absence d'études cliniques, la sécurité de CLINIMIX sur la fertilité n'a pas été démontrée.

Grossesse:

Il n'y a pas ou peu de données disponibles sur l'utilisation de CLINIMIX chez les femmes enceintes. Il n'y a pas d'études animales qui ont été effectuées en ce qui concerne la toxicité reproductive. Le prescripteur doit donc établir le rapport bénéfice/risque avant toute administration de CLINIMIX chez la femme enceinte.

Allaitement:

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de CLINIMIX chez les femmes allaitantes. Suite à la perfusion intraveineuse, la plupart des substances actives contenues dans CLINIMIX, est susceptible d'être excrétée dans le lait maternel et la sécurité de l'enfant nourri n'a pas été établie. Le prescripteur doit donc établir le rapport bénéfice/risque avant toute administration de CLINIMIX chez la femme allaitante.

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

Les effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables potentiels proviennent d'une utilisation inappropriée comme par exemple un surdosage ou un débit de perfusion excessivement rapide (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.9 Surdosage).

Résumé du profil de sécurité :

Une hypersensibilité a été rapportée avec l'utilisation de CLINIMIX.

Des manifestations d'hypersensibilité le plus fréquemment rapportées, sont : transpiration, fièvre, frissons, mal de tête, éruptions cutanées, dyspnée, bronchospasme. Ces manifestations doivent causer une discontinuation immédiate de la perfusion (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables:

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec les formulations de CLINIMIX dans le cadre de l'expérience post-commercialisation; ils sont mentionnés par classe de systèmes d'organes et par terme préférentiel MedDRA

La fréquence des effets indésirables ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence ^a
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité*	Fréquence inconnue

^a La fréquence est définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

* Inclut les manifestations suivantes: hypotension, hypertension, cyanose périphérique, tachycardie, dyspnée, vomissements, nausées, urticaire, éruption cutanée, prurit, érythème, hyperhidrose, pyrexie, frissons

Effets de classe

Autres effets indésirables signalés lors de la nutrition parentérale:

- Anaphylaxie

- Formation de précipités dans les vaisseaux pulmonaires
- Hyperglycémie; hyperammoniémie, azotémie
- Insuffisance hépatique, cirrhose hépatique, fibrose hépatique, cholestase, stéatose hépatique, bilirubine sanguine augmentée, enzymes hépatiques augmentées
- Cholécystite, lithiase biliaire
- Thrombophlébite au site de perfusion, irritation veineuse (phlébite au site de perfusion, douleur, érythème, chaleur cutanée, gonflement, induration)

L'intolérance au glucose est une complication métabolique fréquente chez les patients fortement stressés. Une hyperglycémie, une glycosurie et un syndrome hyperosmolaire peuvent se produire lors de la perfusion des produits.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boite Postale 97

B-1000 Bruxelles

Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la
Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Symptômes

En cas d'administration inappropriée (surdosage et/ou vitesse de perfusion supérieure à la vitesse recommandée), une hypervolémie, des troubles électrolytiques ou une acidose peuvent se produire et entraîner des conséquences sévères et fatales.

De l'hyperglycémie, de la glycosurie ainsi qu'un syndrome hyperosmolaire peuvent apparaître en cas d'administration excessive de glucose. Une perfusion trop rapide d'acides aminés peut engendrer des nausées, des vomissements et des tremblements.

Gestion

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour un surdosage. Les procédures d'urgence doivent comprendre des mesures correctives appropriées, avec une attention particulière pour les systèmes respiratoire et cardiovasculaire.

Dans des cas pareils, la perfusion doit être immédiatement stoppée (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Si médicalement approprié, d'autres interventions peuvent être indiquées.

Dans certains cas sérieux, une hémodialyse, une hémofiltration ou une hémodiafiltration peut être nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Solutions pour nutrition parentérale / associations,
code ATC : B05BA10

En tant que liquide pour nutrition parentérale intraveineuse, les mélanges CLINIMIX fournissent un support nutritionnel pour maintenir la balance azote-énergie qui peut être altérée en cas de déplétion nutritionnelle ou de trauma. CLINIMIX fournit une source d'azote biologiquement disponible (acides aminés de la série L), des carbohydrates (sous forme de glucose) et des électrolytes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les acides aminés, les électrolytes et le glucose contenus dans CLINIMIX sont distribués, métabolisés et excrétés de manière identique aux solutions intraveineuses séparées d'acides aminés, de glucose et d'électrolytes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun essai préclinique avec CLINIMIX n'a été mené.

Des études précliniques menées avec les solutions d'acides aminés et de glucose contenues dans CLINIMIX, de compositions qualitatives et de concentrations différentes, n'ont pas révélé de toxicité particulière.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solution d'acides aminés :	Acide acétique (pour ajustement du pH) Eau pour préparations injectables
Solution de glucose :	Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Des additifs peuvent être incompatibles. Plus d'information peut être obtenue auprès du fabricant.

Dans le cas où des additifs sont nécessaires, la compatibilité ainsi que la stabilité des mélanges doivent être contrôlées.

La solution ne doit pas être administrée avant, pendant ou après une administration de sang par la même ligne veineuse pour éviter une pseudo-agglutination éventuelle.

CLINIMIX N14G30E contient des ions calcium qui entraînent un risque supplémentaire de coagulation avec formation de précipité dans le sang ou des éléments anticoagulés/préservés au citrate.

Comme avec tout mélange pour nutrition parentérale, il faut tenir compte des niveaux de calcium et de phosphate. L'addition d'une trop grande quantité de calcium et de phosphate, en particulier sous la forme de sels minéraux, peut entraîner la formation de précipités de phosphate de calcium.

Comme pour les autres solutions pour perfusion contenant du calcium, le traitement concomitant par ceftriaxone et CLINIMIX est contre-indiqué chez les nouveau-nés (âge \leq 28 jours), même si des lignes de perfusion séparées sont utilisées (risque d'issue fatale causée par la précipitation de sel calcique de

ceftriaxone dans la circulation sanguine du nouveau-né).

Chez les patients âgés de plus de 28 jours (y compris les adultes), la ceftriaxone ne doit pas être administrée en même temps que des solutions intraveineuses contenant du calcium, dont CLINIMIX, via la même ligne de perfusion.

Si la même ligne de perfusion est utilisée pour l'administration séquentielle, la ligne doit être abondamment rincée avec un liquide compatible entre les perfusions.

6.3. Durée de conservation

La durée de conservation est de 2 ans lorsque les poches sont conservées dans leur suremballage.

Après avoir rompu les soudures la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 7 jours à 2-8°C suivie de 48h en dessous de 25°C.

Du point de vue microbiologique, les mélanges devraient être administrés au patient immédiatement après addition. Si les mélanges ne sont pas administrés immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24h à 2-8°C, sauf si l'addition a été faite dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Si, dans des circonstances exceptionnelles, des durées de conservation plus longues sont requises, la firme peut être contactée pour connaître les données de stabilité pendant 7 jours à 2-8°C suivies de 48 heures en-dessous de 25°C, pour les substances décrites au point 6.6.c.

Lorsqu'elle est utilisée chez les enfants de moins de 2 ans, la solution (en poches et kits d'administration) doit être protégée de l'exposition à la lumière jusqu'à la fin de l'administration (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 6.6).

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament, voir rubrique 6.3.

Conserver la poche dans le carton d'emballage, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

CLINIMIX N14G30E est présenté en poche plastique à deux compartiments contenant respectivement une solution d'acides aminés avec électrolytes et une solution de glucose avec calcium.

La poche à deux compartiments est composée d'un plastique multicouche composé des matériaux suivants (de l'extérieur à l'intérieur) : PCCE/EVA et acide maléique/EVA/PE-PP copolymère et SEBS et est elle-même emballée dans un suremballage imperméable à l'oxygène. Le suremballage est constitué d'un plastique laminaire transparent et contient un sachet absorbeur d'oxygène. Le sachet doit être jeté après retrait du suremballage. Le plastique multicouche est compatible avec des lipides.

Les deux compartiments sont séparés par une soudure (voir figure 1). Juste avant l'administration, le contenu des deux compartiments est mélangé en exerçant une pression sur ceux-ci ou en enroulant ceux-ci afin de rompre la soudure.

2 formats différents sont disponibles :

1 litre Carton d'emballage de 8 poches

2 litres Carton d'emballage de 4 poches

Les volumes des compartiments sont :

Compartiments	Format de la poche	
	1 l	2 l
Solution d'acides aminés	500 ml	1000 ml
Solution de glucose	500 ml	1000 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mise en garde : N'administrer le produit qu'après avoir rompu la soudure et mélangé les solutions des deux compartiments.

L'activation de CLINIMIX peut être exécutée dans le suremballage ou après retrait du suremballage.

a. Pour ouvrir le suremballage

- Utiliser les incisions de chaque côté pour déchirer le suremballage.
- N'utiliser que si la solution est limpide, incolore ou légèrement jaune et si la poche est intacte.

b. Pour mélanger les solutions

- S'assurer que la solution est à température ambiante.
- Saisir fermement la poche de chaque côté de celle-ci.
- Exercer une pression sur la poche ou l'enrouler afin de rompre les soudures (voir figure 2).
- Mélanger en retournant la poche deux ou trois fois.
- Aspect de la solution après mélange : solution limpide et incolore ou légèrement jaune.

c. Ajouts à CLINIMIX (voir également rubrique 6.2)

Pour réaliser un ajout:

- Respecter les conditions d'asepsie.
- Veiller à la stabilité et à la compatibilité des additifs.
- Activer les compartiments de la poche avant l'introduction des additifs.
- Préparer l'embout d'injection de la poche.
- Perforer l'embout d'injection et injecter les additifs à l'aide d'une aiguille à injection ou d'un dispositif de reconstitution.
- Mélanger soigneusement le contenu de la poche et les additifs.
- Inspecter la solution finale pour vérifier l'absence de particules ou d'un changement de couleur.
- Vérifier que la poche ne présente pas de fuite.
- Veiller au respect des conditions de conservation des additifs.

d. Ajout d'une émulsion lipidique

Pour l'ajout de lipides à l'aide d'une seringue ou d'un set de transfert muni d'une aiguille :

- Préparer l'embout d'injection (voir figure 1).
- Ponctionner l'embout et injecter.
- Mélanger les solutions et les additifs.

Comme avec toutes les solutions parentérales, la compatibilité doit être vérifiée quand des additifs sont utilisés. Chaque ajout d'additifs doit se faire minutieusement dans des conditions aseptiques.

Avertissement : l'ajout peut être faite après la rupture de la soudure (une fois les deux solutions mélangées) pour tous les additifs. CLINIMIX peut être additionné :

- d'émulsions lipidiques (par exemple CLINOLEIC) à raison de 50 à 250 ml par litre de CLINIMIX
- d'électrolytes : par litre de CLINIMIX

	Sodium	Potassium	Magnesium	Calcium
jusqu'à la concentration maximale de	80 mmol	60 mmol	5,6 mmol	3,0 mmol

- d'oligoéléments : par litre de CLINIMIX

jusqu'à la concentration maximale de	Cuivre	10 µmol	Zinc	77 µmol
	Chrome	0,14 µmol	Manganèse	2,5 µmol
	Fluorure	38 µmol	Cobalt	0,0125 µmol
	Sélénium	0,44 µmol	Molybdène	0,13 µmol
	Iodure	0,5 µmol	Fer	10 µmol

- de vitamines : par litre de CLINIMIX

jusqu'à la concentration maximale de	Vitamine A	1750 UI	Biotine	35 µg
	Vitamine B6	2,27 mg	Vitamine B1	1,76 mg
	Vitamine D	110 UI	Acide folique	207 µg
	Vitamine B12	3,0 µg	Vitamine B2	2,07 mg
	Vitamine E	5,1 mg	Vitamine C	63 mg
	Vitamine PP	23 mg	Vitamine B5	8,63 mg
	Vitamine K	75 µg		

Des données de stabilité pour la supplémentation de CLINIMIX avec d'autres émulsions lipidiques disponibles sur le marché, ainsi qu'avec d'autres additifs ou nutriments sont disponibles sur demande.

Si un léger crémage apparaît, agiter le mélange avec précaution de façon à obtenir une émulsion uniforme avant la perfusion.

e. Préparation pour administration

- Suspendre la poche.
- Retirer la protection plastique de l'embout d'administration (voir figure 1).
- Insérer fermement le perforateur du set d'administration dans l'embout d'administration.
- Pour usage unique exclusivement. Ne pas conserver une solution entamée et jeter toute solution non utilisée après usage. Ne pas reconnecter des poches entamées. Ne pas connecter en série pour éviter une embolie gazeuse due aux possibles résidus d'air contenus dans la poche primaire.

f. Administration

En utilisation chez les enfants de moins de 2 ans, protéger ce médicament de l'exposition à la lumière jusqu'à la fin de l'administration. L'exposition de CLINIMIX à la lumière ambiante, notamment après l'ajout d'un mélange d'oligo-éléments et/ou de vitamines, produit des peroxydes et d'autres produits

de dégradation qui peuvent être réduits en protégeant le médicament de l'exposition à la lumière (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 6.3).

Pour usage unique exclusivement.

N'administrer le produit qu'après avoir rompu la soudure et mélangé les solutions des deux compartiments.

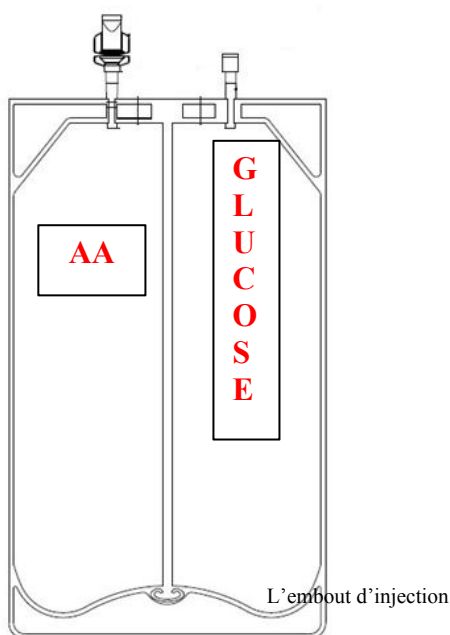
Ne pas reconnecter des poches entamées.

Ne pas raccorder des poches en série pour éviter une embolie gazeuse due aux possibles résidus d'air contenus dans la poche primaire.

L'utilisation d'un filtre final est recommandée pendant l'administration de toutes les solutions parentérales, si possible.

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







Figure 1
Conception de la poche



Site d'administration

Figure 2

Pression à exercer ou enroulement de la poche CLINIMIX

<p>1.</p> 	<p>2.</p> 	<p>3.</p> 
<p>Déchirer depuis le haut pour ouvrir le suremballage.</p>	<p>Détacher le devant du suremballage pour sortir la poche CLINIMIX. Jeter le suremballage et le sachet absorbeur d'oxygène.</p>	<p>Poser la poche à plat sur une surface horizontale et propre avec la poignée face à vous.</p>
<p>4.</p> 	<p>5.</p> 	<p>6.</p> 
<p>Soulever la zone de l'œillet pour retirer la solution de la partie supérieure de la poche. Rouler fermement la partie supérieure de la poche jusqu'à ce que les soudures pelables soient complètement ouvertes (environ sur la moitié de la longueur)</p>	<p>Mélanger en retournant la poche à l'envers au moins 3 fois.</p>	<p>Suspendre la poche. Tourner et retirer le protecteur du site d'administration. Insérer fermement le perforateur du perfuseur</p>

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

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Emballage transparent – tubulure non-PVC – 1000 ml : BE248254

Emballage transparent – tubulure PVC – 1000 ml : BE248175

Emballage aluminium ou transparent – tubulure non-PVC – 2000 ml : BE248281

Emballage aluminium ou transparent – tubulure PVC – 2000 ml : BE176172

LU : 2001047366

- 0291765 : CLINIMIX N14G30E - 1*8 POCHES 2 COMPARTIM. 1000 ml
- 0291782 : CLINIMIX N14G30E - 1*4 POCHES 2 COMPARTIM. 2000 ml

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

Date de première autorisation : 27/06/1996 (2000 ml - tubulure PVC) - 10/02/2003 (2000 ml tubulure non PVC, 1000 ml tubulure PVC, 1000 ml tubulure non PVC)

Date de dernier renouvellement : 19/05/2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2022.

Approbation: 12/2023