

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OLICLINOMEL N6-900, émulsion pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ce médicament se présente sous la forme d'une poche à trois compartiments.

Il existe quatre présentations dont les différents volumes sont les suivants:

Compartiment	1000 ml	1500 ml	2000 ml	2500 ml
Émulsion lipidique	200 ml	300 ml	400 ml	500 ml
Solution d'acides aminés	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
Solution de glucose	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml

Composition d'une poche de 1000 ml

Substances actives	Compartiment de l'émulsion lipidique à 20% (correspondant à 20 g/ 100 ml) (200 ml)	Compartiment de la solution d'acides aminés à 8,5% (correspondant à 8,5 g/ 100 ml) (400 ml)	Compartiment de la solution de glucose à 30% (correspondant à 30 g/100 ml) (400 ml)
Huile d'olive raffinée + huile de soja raffinée*	40,00 g		
Alanine		7,04 g	
Arginine		3,91 g	
Glycine		3,50 g	
Histidine		1,63 g	
Isoleucine		2,04 g	
Leucine		2,48 g	
Lysine (sous forme de chlorhydrate de lysine)		1,97g (2,46 g)	
Méthionine		1,36 g	
Phénylalanine		1,90 g	
Proline		2,31 g	
Sérine		1,70 g	
Thréonine		1,43 g	
Tryptophane		0,61 g	
Tyrosine		0,14 g	
Valine		1,97 g	
Glucose (sous forme de glucose monohydraté)			120,00 g (132,00 g)

*Mélange d'huile d'olive raffinée (environ 80%) et d'huile de soja raffinée (environ 20%)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Après mélange du contenu des trois compartiments, les apports du mélange ternaire pour tous les formats de poche sont les suivants:

Par poche	1 litre	1,5 litre	2 litres	2,5 litres
Azote (g)	5,6	8,4	11,2	14,0
Acides aminés (g)	34	51	68	85
Glucose (g)	120	180	240	300
Lipides (g)	40	60	80	100
Calories totales (kcal)	1015	1525	2030	2540
Calories non protéiques (kcal)	880	1320	1760	2200
Calories glucidiques (kcal)	480	720	960	1200
Calories lipidiques (kcal)	400	600	800	1000
Ratio calories non protéiques/azote (kcal/gN)	157	157	157	157
Phosphate (mmol)**	3	4,5	6	7,5
Acétate (mmol)	31	47	62	78
Chlorure (mmol)	14	20	27	34
pH	6	6	6	6
Osmolarité (mosm/l)	1100	1100	1100	1100

**Incluant les phosphates apportés par l'émulsion lipidique

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Après reconstitution:
Emulsion pour perfusion.

Aspect avant reconstitution:

- L'émulsion lipidique est un liquide homogène d'aspect laiteux.
- Les solutions d'acides aminés et de glucose sont limpides, incolores ou légèrement jaunes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Nutrition parentérale de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans, lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est fonction de la dépense énergétique, de l'état clinique, du poids corporel du patient et de sa capacité à métaboliser les constituants d'OLICLINOMEL, ainsi que de l'apport énergétique ou des protéines supplémentaires fournies par voie orale/entérale ; la taille de poche doit donc être choisie en conséquence.

La prescription pourra être poursuivie aussi longtemps que l'état clinique du patient la rendra nécessaire.

Dose maximale journalière:

La dose maximale journalière ne doit pas être dépassée chez les adultes et les patients pédiatriques. Etant donné la composition statique de la poche multi-compartiments, il se peut qu'il ne soit pas possible de répondre en même temps à tous les besoins nutritionnels du patient. Dans certaines situations cliniques, la quantité de nutriments nécessaire aux patients peut ne pas correspondre à la composition de la poche statique.

Chez l'adulte

Besoins:

Les besoins azotés moyens sont de 0,16 à 0,35 g/kg/jour (environ 1 à 2 g d'acides aminés/kg/jour). Les besoins énergétiques varient selon l'état nutritionnel et le degré de catabolisme du patient. Ils sont en moyenne de 20 à 40 kcal/kg/jour.

Dose maximale journalière:

La dose maximale journalière est de 40 ml/kg de poids corporel (équivalant à 1,36 g d'acides aminés, 4,8 g de glucose, et 1,6 g de lipides par kg) soit 2800 ml de l'émulsion pour perfusion pour un patient pesant 70 kg.

Chez l'adolescent et l'enfant de plus de deux ans

Aucune étude n'a été menée sur la population pédiatrique.

Posologie:

La prescription est fondée sur l'apport hydrique et les besoins azotés journaliers. Ces apports doivent être adaptés en fonction de l'état d'hydratation de l'enfant.

Les besoins quotidiens en liquides, en azote et en énergie diminuent continuellement avec l'âge.

Les directives concernant le débit de perfusion par heure et le volume journalier maximum recommandés pour les patients pédiatriques sont les suivantes :

OLICLINOMEL N6-900:

Dose quotidienne maximale

Composant	de 2 à 11 ans		de 12 à 18 ans	
	Dose quotidienne maximale recommandée ^a	Dose quotidienne maximale d'OLICLINOMEL N ^{6b}	Dose quotidienne maximale recommandée ^a	Dose quotidienne maximale d'OLICLINOMEL N ^{6b}

OliClinomel N6-900 **Baxter S.A.**

Résumé des caractéristiques du produit 4/17

Liquides (ml/kg/j)	60 – 120	72	50 – 80	48
Acides aminés (g/kg/j)	1 – 2 (jusqu'à 2,5)	2,4	1 – 2	1,6
Glucose (g/kg/j)	1,4 - 8,6	8,6	0,7 – 5,8	5,8
Lipides (g/kg/j)	0,5 – 3	2,9	0,5 – 2 (jusqu'à 3)	1,9
Énergie totale (kcal/kg/j)	30 – 75	73,1	20 – 55	48,7

a : Valeurs recommandées par les directives de l'ESPGHAN/ESPEN/ESPR 2018

b : La concentration en glucose est le facteur limitant pour la dose quotidienne maximale pour les deux tranches d'âge.

Débit par heure maximal

Composant	de 2 à 11 ans		de 12 à 18 ans	
	Débit par heure maximal recommandé ^a	Débit par heure maximal d'OLICLINOMEL N 6 ^b	Débit par heure maximal recommandé ^a	Débit par heure maximal d'OLICLINOMEL N 6 ^b
Liquide (ml/kg/j)	N/A	3,0	N/A	2,0
Acides aminés (g/kg/h)	0,20	0,10	0,12	0,06
Glucose (g/kg/h)	0,36	0,36	0,24	0,24
Lipides (g/kg/h)	0,13	0,12	0,13	0,08

a : Valeurs recommandées par les directives de l'ESPGHAN/ESPEN/ESPR 2018

b : La concentration en glucose est le facteur limitant pour le débit par heure maximal pour les deux tranches d'âge.

Mode et durée d'administration

A usage unique.

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

Apparence après reconstitution : liquide homogène d'aspect laiteux.

Pour les instructions concernant la préparation et la manipulation de l'émulsion pour perfusion, voir rubrique 6.6.

ADMINISTRATION PAR VOIE INTRA VEINEUSE PAR VEINE CENTRALE UNIQUEMENT (en raison de la haute osmolarité d'OLICLINOMEL).

La durée de perfusion recommandée en nutrition parentérale se situe entre 12 à 24 heures.

Le débit d'administration devra être réglé en fonction de la dose à administrer, des caractéristiques du mélange final à administrer, de l'apport volumique journalier, et de la durée de la perfusion (voir rubrique 4.4).

Il est d'usage d'augmenter progressivement le débit pendant la première heure.

Vitesse maximale de perfusion chez les adultes:

En règle générale, ne pas dépasser 2,0 ml/kg/heure de l'émulsion pour perfusion, soit 0,07 g d'acides aminés, 0,24 g de glucose, et 0,08 g de lipides par kg de poids corporel par heure.

En règle générale, ne pas dépasser des vitesses de perfusion de 0,10 g/kg/heure d'acides aminés et/ou 0,25 g/kg/heure de glucose et/ou 0,15 g/kg/heure de lipides, sauf en cas particulier.

4.3. Contre-indications

L'utilisation d'OLICLINOMEL est contre-indiquée dans les situations suivantes:

- chez le nouveau-né prématuré, le nourrisson et chez l'enfant de moins de 2 ans, le rapport calorico-azoté ainsi que les apports énergétiques n'étant pas appropriés;
- hypersensibilité aux protéines d'œuf, de soja ou d'arachides, au maïs/produits dérivés du maïs (voir rubrique 4.4) ou à toute autre substance active ou excipient mentionné à la rubrique 6.1;
- anomalie congénitale du métabolisme des acides aminés;
- hyperlipidémie grave ou troubles graves du métabolisme lipidique caractérisé par une hypertriglycémie;
- hyperglycémie grave.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ne pas administrer par voie veineuse périphérique.

Une administration excessivement rapide de solutions de nutrition parentérale totale (NPT), y compris d'OLICLINOMEL, peut entraîner des conséquences graves ou fatales.

L'apparition de tout signe ou symptôme de réaction allergique (tel que transpiration, fièvre, frissons, céphalées, éruption cutanée, dyspnée ou bronchospasme), doit conduire à l'arrêt immédiat de la perfusion. Ce médicament contient des phosphatides d'œuf et de l'huile de soja. Les protéines d'œuf et de soja peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité. Des réactions d'allergie croisée entre les protéines de soja et d'arachide ont été observées.

OLICLINOMEL contient du glucose dérivé du maïs, ce qui peut provoquer des réactions d'hypersensibilité chez les patients souffrant d'allergie au maïs ou aux produits dérivés du maïs (voir rubrique 4.3).

Une surveillance clinique particulière est nécessaire lors de la mise en route d'une perfusion intraveineuse.

Les troubles graves de la balance hydro-électrolytique, les états de surcharge liquidienne graves et les troubles du métabolisme graves doivent être corrigés avant de commencer la perfusion.

Des précipités vasculaires pulmonaires provoquant une embolie vasculaire pulmonaire et une détresse respiratoire ont été rapportés chez des patients recevant une 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 (voir rubrique 6.2).

Des précipités de différentes natures ont été observés même en l'absence de sel de phosphate dans la solution.

La formation suspectée de précipités dans le flux sanguin a également été signalée.

Outre l'inspection de la solution, la trousse de perfusion et le cathéter doivent également être périodiquement vérifiés pour s'assurer de l'absence de précipités.

En cas de signes de détresse respiratoire, la perfusion doit être interrompue et une évaluation médicale effectuée.

Ne pas ajouter d'autres médicaments ou substances à tout composant de la poche ni à l'émulsion reconstituée sans avoir préalablement vérifié leur compatibilité et la stabilité de la préparation résultante (en particulier la stabilité de l'émulsion lipidique). La formation de précipités ou la déstabilisation de l'émulsion lipidique pourrait entraîner une occlusion vasculaire (voir rubriques 6.2 et 6.6).

Une infection de l'accès vasculaire et une septicémie sont des complications qui peuvent survenir chez les patients recevant une nutrition parentérale, en particulier en cas de mauvais entretien des cathéters ou de pathologies ou de médicaments à effets immunosuppresseurs. Une surveillance attentive des signes, symptômes et examens de laboratoire afin de détecter une fièvre/des frissons, une leucocytose, des complications techniques du dispositif d'accès et une hyperglycémie peut permettre de dépister rapidement une infection. Les patients qui nécessitent une nutrition parentérale sont souvent prédisposés aux complications infectieuses en raison de la malnutrition et/ou d'un état pathologique sous-jacent. Le risque de complications septiques peut être réduit en veillant à utiliser des techniques aseptiques lors de la mise en place et de l'entretien du cathéter, ainsi que lors de la préparation de la formulation nutritive.

Contrôler la balance hydro-électrolytique, l'osmolarité sérique, les triglycérides sériques, l'équilibre acide-base, la glycémie, la fonction hépatique et rénale, les tests de coagulation et l'hémogramme, y compris la numération plaquettaire pendant toute la durée du traitement.

Des complications métaboliques peuvent survenir si l'apport de nutriments n'est pas adapté aux besoins du patient ou si la capacité métabolique d'un composant alimentaire donné n'est pas évaluée correctement. Des effets métaboliques indésirables peuvent survenir suite à l'administration de nutriments excessifs ou inadéquats ou à l'inadéquation d'un mélange par rapport aux besoins d'un patient particulier.

Le taux de triglycérides plasmatiques ainsi que la capacité d'élimination des lipides doivent être contrôlés régulièrement.

La concentration sérique en triglycérides ne doit pas dépasser 3 mmol/l pendant la perfusion. Sa détermination devra être faite après au moins 3 heures d'une perfusion continue.

Lorsqu'une anomalie du métabolisme lipidique est suspectée, il est recommandé d'effectuer ce contrôle tous les jours en mesurant les triglycérides sériques après une période de 5 à 6 heures sans administration de lipide. Chez l'adulte, le sérum doit être limpide, au plus tard 6 heures après l'arrêt de la perfusion contenant l'émulsion lipidique. La prochaine perfusion ne sera effectuée que lorsque le taux des triglycérides plasmatiques sera revenu à des valeurs normales.

Un syndrome de surcharge graisseuse a été rapporté avec l'administration d'OLICLINOMEL et de produits similaires. Une capacité réduite ou limitée à métaboliser les lipides contenus dans OLICLINOMEL peut entraîner un "syndrome de surcharge graisseuse" pouvant être causé par un surdosage, mais les signes et symptômes de ce syndrome peuvent également survenir lorsque le produit est administré conformément aux instructions (voir également rubrique 4.8).

En cas d'hyperglycémie, le taux de perfusion d'OLICLINOMEL doit être ajusté et/ou de l'insuline doit être administrée.

Lors de l'ajout de substances à la formulation, l'osmolarité finale du mélange doit être mesurée avant l'administration. Le mélange obtenu sera administré par voie veineuse centrale ou périphérique selon son osmolarité finale. En effet, le mélange final administré, s'il est hypertonique, peut provoquer une irritation veineuse en cas d'administration en veine périphérique.

Bien que le produit présente une teneur naturelle en vitamines et oligo-éléments, ces quantités sont insuffisantes pour satisfaire les besoins de l'organisme et doivent faire l'objet de suppléments pour empêcher toute carence. Consulter les instructions pour réaliser les supplémentations de ce produit (voir rubrique 6.6).

Administrer avec prudence OLICLINOMEL chez les patients présentant une osmolarité augmentée, une insuffisance surrénale, une insuffisance cardiaque ou des troubles fonctionnels pulmonaires.

La réalimentation des patients en malnutrition avancée peut entraîner un syndrome de réalimentation, caractérisé par le déplacement intracellulaire du potassium, du phosphore et du magnésium avec anabolisme du patient. Un déficit en thiamine et une rétention aqueuse sont également possibles. Une surveillance attentive et une augmentation progressive de l'apport de nutriments en veillant à éviter la suralimentation peuvent prévenir ces complications. Ce syndrome a été rapporté avec des produits similaires.

Ne pas connecter de poches en séries afin d'éviter des embolies gazeuses dues à l'air résiduel contenu dans la poche principale.

Insuffisance hépatique

Faire preuve de prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison du risque de développement ou d'aggravation de troubles neurologiques associés à l'hyperammoniémie. Des examens cliniques et de laboratoire réguliers sont nécessaires, notamment les indicateurs des fonctions hépatiques, le contrôle de la glycémie, des électrolytes et des triglycérides.

Insuffisance rénale

Faire preuve de prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, en particulier en présence d'hyperkaliémie, en raison du risque de développement ou d'aggravation d'une acidose métabolique et d'une hyperazotémie en l'absence d'élimination des déchets extra-rénaux. Le bilan hydrique, les triglycérides et les électrolytes doivent être attentivement contrôlés chez ces patients.

Troubles hématologiques

Faire preuve de prudence chez les patients atteints de troubles de la coagulation et d'anémie. L'hémogramme et les paramètres de coagulation doivent être attentivement contrôlés.

Troubles endocriniens et du métabolisme

Faire preuve de prudence chez les patients atteints de :

- Acidose métabolique. L'administration de glucides est déconseillée en présence d'acidose lactique. Des examens cliniques et de laboratoire réguliers sont nécessaires.
- Diabète. Contrôler la concentration de glucose, la glycosurie, la cétonurie et, le cas échéant, ajustez les doses d'insuline.
- Hyperlipidémie en raison de la présence de lipides de l'émulsion pour perfusion. Des examens cliniques et de laboratoire réguliers sont nécessaires.
- Troubles du métabolisme des acides aminés.

Extravasation

Surveiller régulièrement le site du cathéter pour identifier tout signe d'extravasation. En cas d'extravasation, l'administration doit être arrêtée immédiatement, en maintenant en place le cathéter ou la canule inséré(e) pour une prise en charge immédiate du patient. Si possible, une aspiration sera pratiquée à travers le cathéter/la canule inséré(e) afin de réduire la quantité de liquide présent dans les tissus avant de retirer le cathéter/la canule.

En fonction du produit extravasé (y compris le(s) produit(s) mélangé(s) avec OLICLINOMEL, le cas échéant) et du stade/de l'étendue de la lésion, des mesures spécifiques appropriées doivent être prises. Les options de prise en charge peuvent comprendre une intervention non-pharmacologique, pharmacologique et/ou chirurgicale. En cas de détérioration de la zone touchée (douleur continue, nécrose, ulcération, suspicion de syndrome de compartiment), une intervention chirurgicale doit être envisagée sur-le-champ.

Le site d'extravasation doit être surveillé au moins toutes les 4 heures durant les premières 24 heures, ensuite une fois par jour

La perfusion ne doit pas être réinitiée dans la même veine centrale.

Précautions particulières en pédiatrie

Dans le cas d'une administration chez l'enfant de plus de 2 ans, il est indispensable d'utiliser une poche dont le volume correspond à la posologie journalière.

Une supplémentation en vitamines et oligo-éléments est toujours nécessaire. Les formulations pédiatriques seront utilisées.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

OLICLINOMEL contient de la vitamine K, naturellement présente dans les émulsions lipidiques. La teneur en vitamine K dans les doses recommandées d'OLICLINOMEL ne devrait pas influencer les effets des dérivés de la coumarine.

Cette émulsion pour perfusion ne doit pas être administrée simultanément avec du sang par la même tubulure de perfusion en raison d'un risque de pseudoagglutination.

Les lipides contenus dans cette émulsion peuvent interférer avec les résultats de certains examens de laboratoire (par exemple: bilirubine, lactate déshydrogénase, saturation en oxygène, hémoglobininémie) dans le cas où le prélèvement sanguin a été réalisé avant que les lipides aient été éliminés (ces derniers sont éliminés en général après une période sans apport de lipides de 5 à 6 heures).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Chez la femme enceinte ou au cours de l'allaitement, il n'existe pas actuellement de données cliniques suffisamment pertinentes pour évaluer la tolérance des composants de OLICLINOMEL.

En raison de l'absence de données, le prescripteur doit évaluer le rapport bénéfice/risque avant de décider l'administration de cette émulsion que ce soit au cours de la grossesse ou au cours de l'allaitement.

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

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

4.8. Effets indésirables

Des effets indésirables peuvent résulter d'une utilisation non appropriée (tels que surdosage, débit de perfusion trop élevé) (voir rubriques 4.4. et 4.9.).

Lors de la mise en route d'une perfusion intraveineuse, des signes ou des symptômes d'une réaction allergique (tels que sueurs, fièvre, frissons, céphalées, éruptions cutanées, dyspnée, bronchospasme) doivent entraîner l'interruption immédiate de la perfusion.

OLICLINOMEL N4-550E, N7-1000E et N8-800 ont fait l'objet de quatre (4) essais cliniques chez 286 patients.

Trois (3) études ont évalué la facilité d'utilisation, la sécurité et l'efficacité nutritionnelle du produit.

Deux des trois études étaient des études ouvertes, non comparatives chez des patients ayant subi une chirurgie gastro-intestinale pour cancer gastrique. Dans ces essais cliniques, 36 patients au total ont reçu le produit à raison de doses maximales de 40 ml/kg/j pendant 5 jours lors de l'étude avec OLICLINOMEL N4-550E (N=20), et de 36 ml/kg/j pendant 5 jours lors de l'étude avec OLICLINOMEL N7-1000E (N=16).

La troisième étude était une étude d'efficacité et de sécurité randomisée, en double aveugle et contrôlée contre comparateur actif avec OLICLINOMEL N8-800 à raison de doses maximales de 40 ml/kg/j pendant 5 jours chez 28 patients hospitalisés présentant des affections médicales variables nécessitant une nutrition parentérale (ex., jeûne post-opératoire, malnutrition sévère, apport entéral insuffisant ou interdit) associé à des pathologies cardiaques, respiratoires, gastro-intestinales, métaboliques, du système nerveux, infectieuses, rénales et néoplasiques.

La dernière étude était un essai clinique randomisé, ouvert et contrôlé contre comparateur actif pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'OLICLINOMEL N4-550E chez 226 patients admis dans un service de chirurgie. Parmi ces patients, 86,3 % ont subi une chirurgie (la plupart étaient des chirurgies abdominales pour pathologies gastro-intestinales). Les traitements de l'étude étaient destinés à fournir 25 kcal/kg/jour pendant 5 à 14 jours.

Les données regroupées des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation indiquent les réactions indésirables à un médicament (RIM) suivantes liées à OLICLINOMEL.

Classe de systèmes d'organes	Terme MedDRA préféré	Fréquence ^a
AFFECTIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE	Hypersensibilité Bronchospasme (en tant que manifestation d'hypersensibilité)	Peu fréquente ^b Fréquence indéterminée ^c
LESIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIEES AUX PROCEDURES	Syndrome de surcharge graisseuse	Fréquence indéterminée ^c
AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX	Tremblement	Fréquence indéterminée ^c
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	Diarrhée Vomissement Nausée	Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE	Erythème ^d Hyperhydrose	Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTEMIQUES	Extrémité douloureuse Spasmes musculaires	Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c
TROUBLES GENERAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Œdème au site de perfusion/gonflement ^d Douleur au site de perfusion ^d Extravasation au site de perfusion Réaction au site de perfusion Pyrexie Vésicules au site de perfusion ^d Malaise	Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c

	Frissons Phlébite au site du cathéter ^d Œdème localisé ^d Œdème périphérique ^d Sensation de chaleur ^d Inflammation Nécrose / ulcère au site de perfusion	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c Fréquence indéterminée ^c
--	---	--

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

b: RIM signalés pendant les essais cliniques. Ces études portaient sur 286 patients.

c: RIM signalés pendant l'expérience post-commercialisation avec OLICLINOMEL.

d : Réactions indésirables pouvant être associées à une extravasation

Effets de classe

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres médicaments similaires:

- Affections vasculaires (fréquence indéterminée – ne peut être estimée sur la base des données disponibles):
Précipités vasculaires pulmonaires (embolie vasculaire pulmonaire et détresse respiratoire) (voir rubrique 4.4)
- Affections du système sanguin et lymphatique (fréquence indéterminée) : thrombocytopénie
- Troubles hépatobiliaires (fréquence indéterminée) : cholestase, hépatomégalie, jaunisse
- Affections du système immunitaire (fréquence indéterminée) : hypersensibilité
- Investigations (fréquence indéterminée) : augmentation des taux de gamma –GT, augmentation des enzymes hépatiques (y compris une augmentation de l'ASAT, de l'ALAT et des transaminases), une augmentation des triglycérides sanguins, une augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et une augmentation de la bilirubine sanguine
- Affections rénales et urinaires (fréquence indéterminée) : azotémie.

Description de certains effets indésirables

- Syndrome de surcharge graisseuse

Un syndrome de surcharge graisseuse a été signalé avec l'administration d'OLICLINOMEL et/ou de produits similaires. Il peut être causé par une administration inappropriée (ex. surdosage et/ou vitesse de perfusion supérieure à celle recommandée); les signes et les symptômes de ce syndrome peuvent toutefois aussi survenir au début d'une perfusion menée selon les instructions. La capacité réduite ou limitée à métaboliser les lipides contenus dans OLICLINOMEL, accompagnée d'une clairance plasmatique prolongée, peut entraîner un "syndrome de surcharge graisseuse". Ce syndrome est associé à une brusque altération de l'état clinique du patient et est caractérisé par des manifestations telles qu'hyperlipidémie, fièvre, infiltrations lipidiques du foie (hépatomégalie), altération de la fonction hépatique, anémie, leucopénie, thrombocytopénie, troubles de la coagulation et manifestations du système nerveux central (ex. coma) nécessitant une hospitalisation. Le syndrome est généralement réversible si la perfusion de l'émulsion lipidique est interrompue.

Population pédiatrique

Chez l'enfant sous perfusion de lipides, thrombocytopénie a été rapportée.

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
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

En cas d'administration non appropriée (surdosage et/ou vitesse de perfusion supérieure aux recommandations), des signes d'hypervolémie et d'acidose peuvent être observés.

Une administration excessivement rapide de solutions de nutrition parentérale totale (NPT), y compris d'OLICLINOMEL, peut entraîner des conséquences graves ou fatales (Voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Une hyperglycémie, une glycosurie et un syndrome hyperosmolaire peuvent apparaître en cas d'administration excessive de glucose.

Une perfusion trop rapide ou l'administration d'un volume excessif non approprié peut induire des nausées, des vomissements, des frissons, une douleur thoracique, des maux de tête, des battements irréguliers du cœur ou une tachycardie et des perturbations électrolytiques.
Dans de pareils cas, il convient d'arrêter immédiatement la perfusion.

La capacité réduite ou limitée à métaboliser les lipides peut conduire à un "syndrome de surcharge graisseuse" dont les effets sont généralement réversibles après arrêt de la perfusion de l'émulsion lipidique (voir également rubrique 4.8).

Dans quelques cas sévères, une hémodialyse, une hémofiltration ou une hémodiafiltration peut être nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Solutions pour nutrition parentérale / mélanges, Code ATC: B05BA10.

Il s'agit d'un mélange ternaire permettant de maintenir l'équilibre azote-énergie par l'apport d'azote (acides aminés de la série L) et d'énergie sous forme de glucose et d'acides gras essentiels.

Cette formulation sans électrolytes permet d'adapter individuellement l'apport d'électrolytes pour répondre à des besoins spécifiques.

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

Les acides aminés représentent également une source d'énergie, leur oxydation se traduisant par l'élimination d'azote sous forme d'urée.

Le profil d'acides aminés est le suivant:

- acides aminés essentiels/acides aminés totaux: 40,5 %
- acides aminés essentiels (g)/azote total (g): 2,5

- acides aminés ramifiés/acides aminés totaux: 19 %

La source d'hydrates de carbone est le glucose (120 g/l).

L'émulsion lipidique est une association d'huile d'olive raffinée et d'huile de soja raffinée (ratio 80/20), présentant une distribution en acides gras d'environ:

- 15 % d'acides gras saturés (AGS)
- 65 % d'acides gras monoinsaturés (AGMI)
- 20 % d'acides gras essentiels polyinsaturés (AGPI)

Le rapport phospholipides/triglycérides est de 0,06.

La teneur modérée en acides gras essentiels (AGE) améliore le statut de leurs dérivés supérieurs tout en corrigeant une carence en AGE.

L'huile d'olive contient une quantité significative d'alpha-tocophérol qui, associé à un apport modéré en acides gras polyinsaturés, contribue à l'amélioration du statut en vitamine E et à la réduction de la peroxydation lipidique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les constituants (acides aminés, glucose, lipides) sont distribués, métabolisés et éliminés de la même manière que s'ils avaient été administrés individuellement.

Les propriétés pharmacocinétiques des acides aminés administrés par voie intraveineuse sont essentiellement les mêmes que celles des acides aminés apportés par l'alimentation orale. Cependant, les acides aminés des protéines alimentaires passent d'abord par la veine porte avant d'atteindre la circulation systémique.

Le taux d'élimination des émulsions lipidiques dépend de la taille des particules. Les particules lipidiques de petite taille semblent ralentir la clairance d'élimination alors qu'elles augmentent la lipolyse par la lipoprotéine lipase.

La taille des particules lipidiques de l'émulsion contenue dans OLICLINOMEL étant proche de celle des chylomicrons, cette émulsion possède un taux d'élimination comparable.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas d'étude préclinique réalisée avec le produit fini OLICLINOMEL.

Cependant, les études précliniques réalisées avec les solutions d'acides aminés et de glucose contenues dans OLICLINOMEL et qui sont de composition et de concentrations variées, n'ont pas montré de toxicité particulière.

Les études précliniques de toxicité, réalisées avec l'émulsion lipidique contenue dans OLICLINOMEL, ont mis en évidence les modifications habituellement observées lors d'un apport élevé d'émulsion lipidique: foie de surcharge, thrombocytopénie, élévation du cholestérol.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Compartiment émulsion lipidique

- Phosphatide d'œuf purifié
- Glycérol
- Oléate de sodium
- Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
- Eau pour préparations injectables

Compartiment solution d'acides aminés

- Acide acétique glacial (pour ajuster le pH)
- Eau pour préparations injectables

Compartiment solution de glucose

- Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
- Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ne pas ajouter d'autres médicaments ou substances à un composant de la poche ou à l'émulsion reconstituée sans avoir au préalable vérifié la compatibilité et la stabilité de la préparation obtenue (en particulier la stabilité de l'émulsion lipidique ou la formation de précipités) (voir rubrique 6.6).

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. Des incompatibilités peuvent se produire, par exemple une acidité excessive (faible pH) ou une teneur non appropriée en cations divalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}) peuvent entraîner la déstabilisation de l'émulsion lipidique.

Vérifier la compatibilité avec les solutions administrées simultanément au moyen du même nécessaire à perfusion ou du même cathéter ou canule.

Ne pas administrer avant, conjointement ou après une administration de sang en utilisant le même équipement à cause du risque de pseudoagglutination.

6.3. Durée de conservation

2 ans si le suremballage n'est pas endommagé.

Après ouverture des soudures non permanentes entre les trois compartiments, une utilisation immédiate est recommandée.

Toutefois, la stabilité de l'émulsion reconstituée a été démontrée 7 jours maximum entre 2° et 8°C, suivis de 48 h maximum à une température ne dépassant pas 25°C.

Après supplémentation (électrolytes, phosphate organique, oligo-éléments, vitamines; voir rubrique 6.6):

La stabilité physique et chimique a été démontrée pendant 7 jours entre 2°C et 8°C suivis de 48 heures à une température ne dépassant pas 25°C pour des mélanges déterminés. D'un point de vue microbiologique, tout mélange devrait être utilisé immédiatement.

Si l'utilisation n'est pas immédiate, les conditions et la durée de conservation avant usage sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si les additions ont été effectuées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

A conserver dans le suremballage.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur et à l'abri de la lumière.

Pour la conservation de l'émulsion reconstituée, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poche à 3 compartiments est une poche en plastique multicouche. Le matériau de la couche interne (en contact) de la poche est composé d'un mélange de copolymères polyoléfiniques. Il est compatible avec des solutions d'acides aminés, de glucose et des émulsions lipidiques. Les autres couches sont composées d'EVA (poly(éthylène - acétate de vinyle)) et d'un copolyester.

La poche est conditionnée dans un suremballage imperméable à l'oxygène qui contient un sachet absorbant d'oxygène.

Le compartiment glucose comporte un site d'injection pour la supplémentation.

Le compartiment acides aminés comporte un site d'administration pour l'insertion du perforateur du perfuseur.

Après rupture des soudures, la capacité de la poche est suffisante pour permettre l'addition de vitamines, d'électrolytes et d'oligo-éléments.

Conditionnements:

1000 ml dans une poche à trois compartiments (400 ml d'une solution d'acides aminés à 8,5 % (correspondant à 8,5 g/100 ml) + 400 ml d'une solution de glucose à 30 % (correspondant à 30 g/100 ml) + 200 ml d'une émulsion lipidique à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml))

Carton de 6 poches.

1000 ml dans une poche à trois compartiments (400 ml d'une solution d'acides aminés à 8,5 % (correspondant à 8,5 g/100 ml) + 400 ml d'une solution de glucose à 30 % (correspondant à 30 g/100 ml) + 200 ml d'une émulsion lipidique à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml))

1 poche.

1500 ml dans une poche à trois compartiments (600 ml d'une solution d'acides aminés à 8,5 % (correspondant à 8,5 g/100 ml) + 600 ml d'une solution de glucose à 30 % (correspondant à 30 g/100 ml) + 300 ml d'une émulsion lipidique à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml))

Carton de 4 poches.

1500 ml dans une poche à trois compartiments (600 ml d'une solution d'acides aminés à 8,5 % (correspondant à 8,5 g/100 ml) + 600 ml d'une solution de glucose à 30 % (correspondant à 30 g/100 ml) + 300 ml d'une émulsion lipidique à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml))

1 poche.

2000 ml dans une poche à trois compartiments (800 ml d'une solution d'acides aminés à 8,5 % (correspondant à 8,5 g/100 ml) + 800 ml d'une solution de glucose à 30 % (correspondant à 30 g/100 ml) + 400 ml d'une émulsion lipidique à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml))

Carton de 4 poches.

2000 ml dans une poche à trois compartiments (800 ml d'une solution d'acides aminés à 8,5 % (correspondant à 8,5 g/100 ml) + 800 ml d'une solution de glucose à 30 % (correspondant à 30 g/100 ml) + 400 ml d'une émulsion lipidique à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml))

1 poche.

2500 ml dans une poche à trois compartiments (1000 ml d'une solution d'acides aminés à 8,5 % (correspondant à 8,5 g/100 ml) + 1000 ml d'une solution de glucose à 30 % (correspondant à 30 g/100 ml) + 500 ml d'une émulsion lipidique à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml))

Carton de 2 poches.

2500 ml dans une poche à trois compartiments (1000 ml d'une solution d'acides aminés à 8,5 % (correspondant à 8,5 g/100 ml) + 1000 ml d'une solution de glucose à 30 % (correspondant à 30 g/100 ml) + 500 ml d'une émulsion lipidique à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml))

1 poche.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

a. Ouverture:

- Déchirer l'enveloppe protectrice,
- Jeter l'absorbant d'oxygène, après avoir enlevé le suremballage,
- Vérifier l'intégrité de la poche et des soudures non permanentes.

Utiliser uniquement si la poche n'est pas endommagée, si les soudures non permanentes sont intactes (sans mélange du contenu des trois compartiments) et si les solutions d'acides aminés et de glucose sont limpides, incolores ou légèrement jaunâtres, pratiquement exemptes de particules visibles et si l'émulsion lipidique est un liquide homogène d'aspect laiteux.

b. Mélange des solutions et de l'émulsion:

S'assurer que le produit est à température ambiante avant de rompre les soudures non permanentes.

Enrouler manuellement la poche sur elle-même en commençant par le haut de la poche (côté de l'étrier). Les soudures non permanentes vont disparaître du côté des embouts. Continuer à enrouler jusqu'à ce que les soudures soient ouvertes sur la moitié de leur longueur. Mélanger en retournant la poche au moins 3 fois.

c. Mise en place de la perfusion:

Opérer dans les conditions aseptiques.

Suspendre la poche.

Enlever le protecteur plastique de l'embout d'administration.

Insérer fermement le perforateur du perfuseur dans l'embout d'administration.

d. Addition:

La capacité de la poche est suffisante pour permettre l'ajout, notamment, de vitamines, d'électrolytes et d'oligo-éléments. Toute addition (y compris de vitamines) peut être faite dans le mélange reconstitué (après ouverture des soudures non permanentes et mélange du contenu des trois compartiments).

Les vitamines peuvent également être ajoutées dans le compartiment de glucose, avant reconstitution du mélange (avant ouverture des soudures non permanentes et avant mélange des solutions et de l'émulsion).

Lors de l'ajout de substances à la formulation, l'osmolarité finale du mélange doit être mesurée avant l'administration via une veine périphérique.

OLICLINOMEL peut être supplémenté avec:

- électrolytes: la stabilité a été démontrée jusqu'à une quantité totale de 150 mmol de sodium, 150 mmol de potassium, 5,6 mmol de magnésium et 5 mmol de calcium par litre de mélange ternaire;
- phosphate organique: la stabilité a été démontrée pour une addition allant jusqu'à 22 mmol par poche.
- Oligo-éléments et vitamines: la stabilité a été démontrée avec des préparations de vitamines et d'oligo-éléments disponibles dans le commerce (contenant jusqu'à 1 mg de fer).

La compatibilité avec d'autres additifs est disponible sur demande.

Les additions doivent se faire par du personnel qualifié dans des conditions aseptiques.

Ces additions se font dans le site d'injection à l'aide d'une aiguille:

- Préparer le site d'injection,
- Ponctionner le site d'injection et injecter,
- Mélanger le contenu de la poche et les additifs.

e. Administration:

A usage unique.

Administrer le produit seulement après avoir rompu les soudures non permanentes entre les 3 compartiments et mélangé le contenu des 3 compartiments.

Vérifier que l'émulsion finale pour perfusion ne présente aucune trace de séparation des phases.

Le contenu d'une poche entamée doit être utilisé immédiatement. La poche ouverte ne doit jamais être conservée pour une perfusion ultérieure.

Ne jamais reconnecter une poche partiellement utilisée.

Ne pas connecter de poches en série afin d'éviter une embolie gazeuse due à l'air contenu dans la poche principale.

Détruire le produit restant, les déchets et les accessoires après usage.

Ne pas stocker de poche partiellement utilisée et jeter tous les dispositifs après usage.

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

Baxter S.A., Boulevard René Branquart 80, B7860 Lessines

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

1000 ml: BE233055

1500 ml: BE235085

2000 ml: BE235121

2500 ml: BE235164

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

Date de première autorisation : 04 mars 2002

Date de dernier renouvellement : 08 juin 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2020