

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRIMENE 10 % solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L-isoleucine	6,70 g
L-leucine	10,00 g
L-valine	7,60 g
L-lysine	11,00 g
L-méthionine	2,40 g
L-phénylalanine	4,20 g
L-thréonine	3,70 g
L-tryptophane	2,00 g
L-arginine	8,40 g
L-histidine	3,80 g
L-alanine	8,00 g
Acide L-aspartique	6,00 g
L-cystéine	1,89 g
Acide L-glutamique	10,00 g
Glycine	4,00 g
L-proline	3,00 g
L-sérine	4,00 g
L-tyrosine	0,45 g
L-ornithine chlorhydrate	3,18 g
Taurine	0,60 g
Acide malique q.s. ad pH 5,5	
Eau pour préparations injectables q.s. ad	1000 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Les apports de la solution sont les suivants :

Azote total	15 g/l
Acides aminés	100 g/l
Ions chlorures	19 mmol/l
Osmolarité	780 mosmol/l
Valeur calorique	400 kcal/l (1680 kJ/l)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Alimentation parentérale du nouveau-né à terme ou prématuré, eutrophique ou hypotrophique, du nourrisson et de l'enfant lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'initiation et la durée de la nutrition parentale ainsi que le dosage (dose et vitesse d'administration) dépendent:

- du poids, de l'âge et du catabolisme protidique de l'enfant :

Posologie		Vitesse de perfusion maximale
g/kg/j	ml/kg/j	ml/kg/min
1,5 à 3,5 g d'acides aminés soit 0,23 à 0,53 g d'azote	15 à 30	0,05

- des besoins en azote du patient;
- de la capacité du patient à métaboliser les constituants de PRIMENE 10 %;
- de la nutrition supplémentaire qui peut être administrée par voie parentérale et/ou entérale.

Une administration trop rapide d'acides aminés peut entraîner des nausées, des vomissements et des tremblements. Dans ce cas, la perfusion doit être immédiatement interrompue. Une vitesse d'administration supérieure à 0,05 ml/kg/minute ne doit jamais être dépassée.

Voies d'administration

PRIMENE 10 % seul: voie intraveineuse profonde.

PRIMENE 10 % en co-administration ou en mélange: selon l'osmolarité finale de la solution perfusée : voie intraveineuse superficielle ou profonde.

Durée et débit d'administration

Nouveau-né et nourrisson jusqu'à 2 ans: en perfusion continue sur 24 heures.

Enfant jusqu'à 12 ans: - en perfusion continue sur 24 heures;
- en perfusion cyclique sur environ 12 heures.

Le débit d'administration dépend de la posologie, de la solution perfusée, de l'apport volémique total par 24 heures et de la durée de la perfusion.

Le débit de perfusion doit être progressivement augmenté au cours de la première heure.

Mode d'administration

PRIMENE 10 % est destiné à l'usage intraveineux.

PRIMENE 10 % n'est pas destiné au remplacement volumique ou liquidien.

PRIMENE 10 % est administré avec un apport énergétique adapté aux besoins de l'enfant, par co-administration ou sous forme de mélange.

En fonction des besoins individuels, des vitamines et des oligo-éléments et d'autres éléments (notamment dextrose et lipides) peuvent être ajoutés à la nutrition parentérale pour répondre aux besoins en nutriments et prévenir le développement de carences et de complications (voir Incompatibilités).

Lorsqu'elle est utilisée chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans, la solution (en flacons 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).

Il faut tenir compte de l'osmolarité de la solution pour perfusion lorsque l'administration périphérique est

envisagée.

Les solutions de nutrition parentérale hautement hypertoniques (> 900 mosmol/l) doivent être administrées via un cathéter veineux central dont l'embout est situé dans une grande veine centrale.

Si le professionnel de santé le juge nécessaire, la solution de nutrition parentérale peut être administrée par voie périphérique chez les patients de tous âges si l'osmolarité de la formulation est ≤ 900 mosmol/l.

4.3. Contre-indications

PRIMENE 10 % est contre-indiqué chez les patients avec:

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- une anomalie congénitale du métabolisme d'un ou de plusieurs acides aminés;
- insuffisance hépatique grave (cette fonction doit alors être contrôlée), état de choc, insuffisance cardiaque ou rénale avec hyperhydratation, acidose métabolique, symptômes septiques;
- insuffisance respiratoire.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions allergiques / Réactions d'hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et d'autres réactions d'hypersensibilité/à la perfusion ont été rapportées avec des solutions d'acides aminés administrées dans le cadre d'une nutrition parentérale (voir rubrique 4.8). La perfusion doit être immédiatement arrêtée si des signes ou des symptômes d'une réaction se manifestent.

Les solutions d'acides aminés peuvent précipiter la déficience en acide folique qui devra être corrigée par des suppléments.

Formation de précipités chez les patients sous nutrition parentérale

Des précipités vasculaires pulmonaires ont été signalés chez des patients sous nutrition parentérale, avec dans certains cas 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. Des précipités à distance du filtre en ligne et la formation suspectée de précipités in vivo ont également été signalés.

Si des signes de détresse pulmonaire apparaissent, il faut interrompre la perfusion et procéder à une évaluation médicale.

Outre l'inspection de la solution, la tubulure de perfusion et le cathéter doivent être vérifiés périodiquement à la recherche de précipités.

Complications infectieuses

L'utilisation de cathéters intraveineux pour administrer les formulations parentérales, le mauvais entretien de cathéters ou des solutions contaminées peuvent provoquer une infection ou une septicémie.

Les conditions d'asepsie doivent être respectées durant le changement de tubulure. Les cathéters doivent être réservés à la nutrition intraveineuse.

L'immunosuppression et d'autres facteurs tels que l'hyperglycémie, la malnutrition et/ou leur pathologie sous-jacente peuvent prédisposer les patients à des complications infectieuses.

Une surveillance symptomatique et de laboratoire minutieuse de la survenue de fièvre/frissons, leucocytose, complications techniques avec le dispositif d'accès et hyperglycémie peut aider à identifier des infections précoces.

La survenue de complications septiques peut être réduite par une attention accrue pour les techniques d'asepsie de mise en place et d'entretien du cathéter et de préparation de la formule nutritionnelle.

Syndrome de réalimentation chez les patients sous nutrition parentérale

La réalimentation de patients sévèrement dénutris peut entraîner un syndrome de réalimentation, lequel se caractérise par des mouvements intracellulaires de potassium, phosphore et magnésium lorsque le patient devient anabolique. Une carence en thiamine et une rétention aqueuse peuvent également se produire. Une surveillance étroite et une augmentation progressive des apports de nutriments, combinées à une absence de suralimentation, peut prévenir ces complications.

Solutions hypertoniques

La perfusion de solutions hypertoniques dans une veine périphérique peut provoquer une irritation veineuse, des dommages veineux et une thrombose (voir rubrique 4.8).

Surveillance générale

Une surveillance adaptée à la situation clinique et à l'état du patient doit être exercée. Elle doit comprendre des déterminations de l'équilibre hydro-électrolytique, de l'osmolarité sérique, de l'équilibre acido-basique, de la glycémie, de l'ammoniémie et des fonctions hépatique et rénale.

Une surveillance attentive de la perfusion, ainsi que de l'état clinique et biologique de l'enfant doit être exercée, en particulier lorsque la posologie dépasse 3 g/kg/j.

Effets métaboliques

Des complications métaboliques peuvent se produire si l'apport de nutriments n'est pas adapté aux besoins du patient ou si la capacité métabolique de tout composant alimentaire n'est pas soigneusement évaluée. Des effets métaboliques indésirables peuvent résulter de l'administration inadéquate ou excessive de nutriments ou de la composition inappropriée d'un mélange pour les besoins d'un patient spécifique.

Fonction hépatique

Les patients sous nutrition parentérale peuvent présenter des complications hépatiques (incluant cholestase, stéatose hépatique, fibrose et cirrhose, pouvant conduire à une défaillance hépatique, ainsi qu'une cholécystite et une lithiase biliaire) et doivent être surveillés en conséquence. L'étiologie de ces troubles est présumée être multifactorielle et peut différer entre les patients. Les patients développant des anomalies aux épreuves de laboratoire ou d'autres signes de troubles hépatobiliaires doivent faire l'objet d'une évaluation par un clinicien au fait des maladies hépatiques afin d'identifier les possibles facteurs responsables et contributifs et de possibles interventions thérapeutiques et prophylactiques.

Les solutions d'acides aminés doivent être utilisées avec prudence chez les patients atteints de maladie hépatique préexistante ou d'insuffisance hépatique.

Les paramètres de la fonction hépatique doivent être étroitement surveillés chez ces patients, qui doivent être suivis pour l'apparition de symptômes d'hyperammoniémie.

Une augmentation des taux d'ammoniaque sanguin et une hyperammoniémie peuvent se produire 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.

Les taux d'ammoniaque sanguin doivent être fréquemment mesurés chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à l'âge d'au moins 2 ans afin de détecter une hyperammoniémie. Les symptômes potentiels (p. ex. léthargie, irritabilité, alimentation insuffisante, hyperventilation et convulsions), qui peuvent entraîner des complications dont un retard de développement et un handicap mental, peuvent être difficiles à identifier dans ce groupe d'âge.

En fonction de son importance et de son étiologie, l'hyperammoniémie peut nécessiter une intervention immédiate.

Effets rénaux

Une azotémie a été signalée avec l'administration parentérale de solutions contenant des acides aminés et peut se produire en particulier en présence d'une défaillance rénale.

Utiliser avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (avec p. ex. une urémie). La tolérance à l'azote peut être perturbée et la posologie devra éventuellement être ajustée. Le bilan hydro-électrolytique doit être étroitement surveillé chez ces patients.

En cas d'insuffisance rénale, adapter l'apport azoté aux capacités d'épuration rénale de l'enfant.

Précautions supplémentaires

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 avoir des effets négatifs sur les résultats cliniques chez les nouveau-nés, en raison de la production de peroxydes et d'autres produits de dégradation. Lorsqu'il est utilisé chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans, PRIMENE 10% doit être protégé de la lumière ambiante jusqu'à la fin de l'administration (voir les rubriques 4.2, 6.3 et 6.6).

Des réactions au site de perfusion se sont produites avec l'utilisation de la nutrition parentérale. Elles comprennent une thrombophlébite au site de perfusion et une irritation veineuse, ainsi que des réactions sévères (avec p. ex. nécrose et formation de vésicules) lorsqu'elles sont associées à une extravasation. Voir rubrique 4.8. Les patients doivent être surveillés en conséquence.

Des déséquilibres hydro-électrolytiques sévères, une surcharge liquidienne sévère et des troubles métaboliques sévères doivent être corrigés avant le début de la perfusion.

Utiliser avec prudence chez les patients souffrant d'œdème pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque. Le bilan hydrique doit être étroitement surveillé.

Ne pas connecter de flacons en série afin d'éviter tout risque d'embolie gazeuse due à l'air résiduel dans le premier flacon.

PRIMENE 10 % ne doit pas être perfusé seul dans une veine superficielle.

Les états de choc, d'acidose métabolique, d'hyponatrémie, d'hyperkaliémie ou de déshydratation grave devront être corrigés avant le début de la perfusion.

Surveiller la balance hydrique, l'équilibre acido-basique, la glycémie et les électrolytes sériques.

Pour obtenir une utilisation optimale des acides aminés administrés, l'administration d'une source d'énergie, telle que glucose, électrolytes, oligo-éléments et vitamines, doit être évaluée individuellement.

Utiliser avec prudence lorsqu'une restriction importante de l'apport hydrique est nécessaire : insuffisance cardiaque, respiratoire ou rénale.

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

PRIMENE 10 % est généralement administré avec une source d'énergie appropriée aux besoins de l'enfant. D'autres additifs ne sont pas recommandés. La compatibilité et la stabilité du mélange nutritif doivent être confirmées avant administration.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de PRIMENE 10 % chez la femme enceinte ou allaitante ou sur les effets sur la fertilité. Les professionnels de santé doivent évaluer soigneusement les risques et bénéfices potentiels pour chaque patiente avant d'administrer PRIMENE 10 %.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont issus de rapports post-commercialisation de PRIMENE 10 % administré dans le cadre d'une nutrition parentérale. La fréquence des effets indésirables mentionnés dans cette rubrique ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Tableau récapitulatif des effets indésirables		
Classe de systèmes d'organes	Terme préféré MedDRA	Fréquence
AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE	Réaction d'hypersensibilité manifestée sous forme de : <ul style="list-style-type: none">• Œdème du visage,• Œdème oculaire,• Rash	Fréquence indéterminée

Les effets indésirables rapportés avec les produits parentéraux contenant des acides aminés sont:

- azotémie, hyperammoniémie.

Les effets indésirables rapportés avec la nutrition parentérale dans lesquels le composant d'acide aminé pourrait jouer un rôle causal ou contributif sont:

- réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, dont des manifestations sur la peau, gastro-intestinales, respiratoires et circulatoires sérieuses (choc), ainsi que d'autres réactions liées à l'hypersensibilité/la perfusion, incluant pyrexie, frissons, hypotension, hypertension, arthralgie, myalgie, urticaire, démangeaisons, erythème et maux de tête.
- défaillance hépatique, cirrhose hépatique, fibrose hépatique, cholestase, stéatose hépatique, bilirubinémie augmentée, enzyme hépatique augmentée ; cholécystite, lithiase biliaire.
- acidose métabolique.
- précipités vasculaires pulmonaires.
- nécrose, vésicules, gonflement, cicatrices, décoloration de la peau au site de perfusion associés une extravasation (voir également mention relative aux réactions au site de perfusion dans la rubrique 4.4).
- thrombophlébite au site de perfusion ; irritation veineuse (phlébite au niveau du site de perfusion, douleur, érythème, chaleur, gonflement, induration).

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
Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg

Site internet:
<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9. Surdosage

En cas d'administration inappropriée (surdosage et/ou débit de perfusion supérieur au débit recommandé), une hypervolémie, des déséquilibres électrolytiques, une acidose et/ou une azotémie peuvent se produire. Un surdosage peut entraîner la survenue d'une acidose métabolique et hyperazotémie chez les enfants insuffisants rénaux.

Dans ces cas, arrêtez la perfusion immédiatement. Si cela est médicalement approprié, des mesures supplémentaires peuvent être indiquées pour prévenir des complications cliniques.

Une vitesse de perfusion trop élevée peut entraîner des effets indésirables potentiels, par exemple des réactions d'intolérance, des nausées, des vomissements, des tremblements, des bouffées vasomotrices, des bouffées de chaleur, une diurèse osmotique ou une protéinurie (voir aussi rubrique 4.2). Un taux de perfusion de 0,05 ml/kg/min ne doit jamais être dépassé. Dans certains cas sévères, une hémodialyse, hémofiltration ou hémodiafiltration peut être nécessaire.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le surdosage. Les procédures d'urgence doivent comprendre des mesures correctives appropriées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

PRIMENE 10 % est composé de 20 acides L-aminés, afin de répondre qualitativement et quantitativement aux besoins protidiques de l'enfant:

- présence de tous les acides aminés essentiels ou semi-essentiels pour l'enfant;
- teneur relativement élevée en lysine;
- présence de taurine;
- teneur relativement faible en méthionine;
- teneur réduite en phénylalanine et en proline.

$$\frac{8 \text{ acides aminés essentiels}}{\text{acides aminés totaux}} = 47,5 \%$$

$$\frac{\text{acides aminés ramifiés}}{\text{acides aminés totaux}} = 24 \%$$

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Apport d'acides aminés dans le cadre d'une alimentation parentérale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études cliniques ont montré qu'associé à un apport énergétique équilibré, PRIMENE 10 % permet une croissance staturo-pondérale et un développement psychomoteur satisfaisants de l'enfant. Aucun électrolyte n'a été ajouté à PRIMENE 10 % afin de ne pas interférer avec la réanimation électrolytique de l'enfant.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- acide malique q.s. ad pH 5,5;
- eau pour préparations injectables q.s. ad 1000 ml.

6.2. Incompatibilités

Les additifs peuvent être incompatibles.

PRIMENE 10 % peut entrer dans la composition de mélanges nutritifs associant glucides, lipides, électrolytes, oligo-éléments et vitamines. Ne pas ajouter d'autres médicaments ou substances sans préalablement vérifier la compatibilité et la stabilité de la préparation obtenue.

L'ajout excessif de calcium et de phosphate augmente le risque de formation de précipités de phosphate de calcium (voir rubrique 4.4).

6.3. Durée de conservation

24 mois.

Lorsqu'elle est utilisée chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans, la solution (en flacons 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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine. A conserver entre 5°C et 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

PRIMENE 10 % : flacons en verre de 100, 250 et 1000 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Inspecter visuellement le flacon à la recherche de craquelures.

Respecter les conditions d'asepsie.

Inspecter la solution finale pour vérifier l'absence de décoloration ou de particules.

Utiliser uniquement si la solution est limpide.

Si des supplémentations sont effectuées:

- Respecter les conditions d'asepsie.
- Vérifier la stabilité et la compatibilité des additifs. Consulter le pharmacien.
- Préparer le site d'injection du flacon selon le cas.
- Perforer le bouchon et injecter les additifs à l'aide d'une aiguille d'injection ou d'un dispositif de reconstitution/set de transfert, selon le cas.
- Mélanger soigneusement le contenu du flacon et les additifs.
- Inspecter la solution finale pour vérifier l'absence de décoloration ou de particules.
- Vérifier l'intégrité du flacon. Utiliser uniquement si le flacon n'est pas endommagé et si la solution est limpide.
- Veiller au respect des consignes de conservation des additifs.

Administration de la perfusion:

- En utilisation chez les nouveaux-nés et 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 PRIMENE 10% 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).
- Laisser la solution atteindre la température ambiante avant utilisation.
- Respecter les conditions d'asepsie.
- Pour usage unique.
- Vérifier l'intégrité du flacon. Utiliser uniquement si le flacon n'est pas endommagé et si la solution est limpide.
- Ne pas reconnecter des flacons partiellement utilisés.
- L'utilisation d'un filtre final est nécessaire pendant l'administration de formulations contenant PRIMENE et des oligoéléments (incluant du cuivre, du fer ou du zinc) pour l'élimination de particules visibles qui ont été observées dans les lignes de perfusion de certaines formulations.
Pour les solutions de nutrition parentérale 2 en 1 (acides aminés et glucose), utiliser un filtre $\leq 1,2$ micron pour éliminer les particules de matière.
Pour les solutions de nutrition parentérale 3 en 1 (lipides, acides aminés et glucose), utiliser un filtre 1,2 micron pour éliminer les particules de matière.
Toute réglementation ou recommandation locale qui peut être plus contraignante remplace ces instructions.
Réaliser des inspections visuelles de la limpidité et la recherche de particules dans la solution de nutrition parentérale, le dispositif de perfusion, le cathéter et le filtre après mélange, avant administration et périodiquement durant l'administration. Si une décoloration ou une précipitation est observée dans le filtre, procéder à des tests sanguins afin de mesurer le taux de cuivre (ou de tout autre oligoélément) si médicalement pertinent ;
- Ne pas connecter des flacons en série afin d'éviter tout risque d'embolie gazeuse due à l'air résiduel dans le premier flacon.
- Toute portion inutilisée de PRIMENE 10 % doit être éliminée et ne peut pas être utilisée pour un mélange ultérieur.

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

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

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE141915 (100 ml)
BE142073 (250 ml)
BE141906 (1000 ml)

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

Date de première autorisation : 24/05/1988
Date du dernier renouvellement : 20/06/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2020