

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nutriflex Omega peri, émulsion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

<i>Compartiment supérieur (solution de glucose)</i>	Dans 1 000 mL	Dans 1 250 mL	Dans 1 875 mL	Dans 2 500 mL
Glucose monohydraté	70,40 g	88,00 g	132,0 g	176,0 g
équivalent en glucose anhydre	64,00 g	80,00 g	120,0 g	160,0 g
Phosphate monosodique dihydraté	0,936 g	1,170 g	1,755 g	2,340 g
Acétate de zinc dihydraté	5,280 mg	6,600 mg	9,900 mg	13,20 mg

<i>Compartiment central (émulsion lipidique)</i>	Dans 1 000 mL	Dans 1 250 mL	Dans 1 875 mL	Dans 2 500 mL
Triglycérides à chaîne moyenne	20,00 g	25,00 g	37,50 g	50,00 g
Huile de soja raffinée	16,00 g	20,00 g	30,00 g	40,00 g
Triglycérides d'acides gras oméga 3	4,000 g	5,000 g	7,500 g	10,00 g

<i>Compartiment inférieur (solution d'acides aminés)</i>	Dans 1 000 mL	Dans 1 250 mL	Dans 1 875 mL	Dans 2 500 mL
Isoleucine	1,872 g	2,340 g	3,510 g	4,680 g
Leucine	2,504 g	3,130 g	4,695 g	6,260 g
Chlorhydrate de lysine	2,272 g	2,840 g	4,260 g	5,680 g
équivalent en lysine	1,818 g	2,273 g	3,410 g	4,546 g
Méthionine	1,568 g	1,960 g	2,940 g	3,920 g
Phénylalanine	2,808 g	3,510 g	5,265 g	7,020 g
Thréonine	1,456 g	1,820 g	2,730 g	3,640 g
Tryptophane	0,456 g	0,570 g	0,855 g	1,140 g
Valine	2,080 g	2,600 g	3,900 g	5,200 g
Arginine	2,160 g	2,700 g	4,050 g	5,400 g
Chlorhydrate d'histidine monohydraté	1,352 g	1,690 g	2,535 g	3,380 g
équivalent en histidine	1,000 g	1,251 g	1,876 g	2,502 g
Alanine	3,880 g	4,850 g	7,275 g	9,700 g
Acide aspartique	1,200 g	1,500 g	2,250 g	3,000 g
Acide glutamique	2,800 g	3,500 g	5,250 g	7,000 g
Glycine	1,320 g	1,650 g	2,475 g	3,300 g
Proline	2,720 g	3,400 g	5,100 g	6,800 g
Sérine	2,400 g	3,000 g	4,500 g	6,000 g
Hydroxyde de sodium	0,640 g	0,800 g	1,200 g	1,600 g
Chlorure de sodium	0,865 g	1,081 g	1,622 g	2,162 g
Acétate de sodium trihydraté	0,435 g	0,544 g	0,816 g	1,088 g

Acétate de potassium	2,354 g	2,943 g	4,415 g	5,886 g
Acétate de magnésium tétrahydraté	0,515 g	0,644 g	0,966 g	1,288 g
Chlorure de calcium dihydraté	0,353 g	0,441 g	0,662 g	0,882 g

<i>Electrolytes (mmol)</i>	Dans 1 000 mL	Dans 1 250 mL	Dans 1 875 mL	Dans 2 500 mL
Sodium	40	50	75	100
Potassium	24	30	45	60
Magnésium	2,4	3,0	4,5	6,0
Calcium	2,4	3,0	4,5	6,0
Zinc	0,024	0,03	0,045	0,06
Chlorure	38	48	72	96
Acétate	32	40	60	80
Phosphate	6,0	7,5	11,25	15,0

	Dans 1 000 mL	Dans 1 250 mL	Dans 1 875 mL	Dans 2 500 mL
Teneur en acides aminés (g)	32	40	60	80
Teneur en azote (g)	4,6	5,7	8,6	11,4
Teneur en glucides (g)	64	80	120	160
Teneur en lipides (g)	40	50	75	100

Excipient(s) à effet notoire :

Sodium (sous forme d'oléate de sodium et d'hydroxyde de sodium) à hauteur de 0,5 mmol/L d'émulsion prête à l'emploi.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion pour perfusion.

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

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

	Dans 1 000 mL	Dans 1 250 mL	Dans 1 875 mL	Dans 2 500 mL
Valeur énergétique sous forme de lipides (kJ [kcal])	1 590 (380)	1 990 (475)	2 985 (715)	3 980 (950)
Valeur énergétique sous forme de glucides (kJ [kcal])	1 075 (255)	1 340 (320)	2 010 (480)	2 680 (640)
Valeur énergétique sous forme d'acides aminés (kJ [kcal])	535 (130)	670 (160)	1 005 (240)	1 340 (320)
Valeur énergétique non protéique	2 665	3 330	4 995	6 660

(kJ [kcal])	(635)	(795)	(1 195)	(1 590)
Valeur énergétique totale (kJ [kcal])	3 200 (765)	4 000 (955)	6 000 (1 435)	8 000 (1 910)

Osmolalité (mOsm/kg)	950
Osmolarité théorique (mOsm/L)	840
pH	5,0-6,0

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Apport en énergie, en acides gras essentiels (notamment en oméga 3 et oméga 6), en acides aminés, en électrolytes et apport hydrique pour la nutrition parentérale des patients en état de catabolisme léger à modéré, lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

Nutriflex Omega peri est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Il est recommandé d'administrer Nutriflex Omega peri en continu. Une augmentation progressive du débit de perfusion durant les 30 premières minutes jusqu'à atteindre le débit de perfusion souhaité permet d'éviter d'éventuelles complications.

Adultes

La dose journalière maximale est de 40 mL/kg de poids corporel, ce qui correspond à :

1,28 g d'acides aminés /kg de poids corporel par jour,
2,56 g de glucose /kg de poids corporel par jour,
1,6 g de lipides /kg de poids corporel par jour.

Le débit de perfusion maximal est de 2,5 mL/kg de poids corporel par heure, ce qui correspond à :

0,08 g d'acides aminés /kg de poids corporel par heure,
0,16 g de glucose /kg de poids corporel par heure,
0,1 g de lipides /kg de poids corporel par heure.

Pour un patient pesant 70 kg, cela correspond à un débit de perfusion maximal de 175 mL par heure. Les quantités de substrat administrées sont alors de 5,6 g d'acides aminés par heure, 11,2 g de glucose par heure et de 7,0 g de lipides par heure.

Population pédiatrique

Nouveau-nés, nourrissons et enfants de moins de 2 ans

Nutriflex Omega peri est contre-indiqué chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants âgés de moins de 2 ans (voir rubrique 4.3).

Enfants à partir de 2 ans et adolescents

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

Les recommandations posologiques reposent sur les recommandations 2018 du groupe de travail ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN relatives à la nutrition parentérale dans la population pédiatrique.

Nutriflex Omega peri n'assure qu'un apport minimal en nutriments et en énergie aux patients pédiatriques. La posologie exacte dépend de la dépense énergétique du patient et de sa capacité à métaboliser les substances actives de Nutriflex Omega peri ; la posologie doit donc être adaptée au cas par cas, en fonction de l'âge, du poids, de l'état clinique et de la pathologie sous-jacente.

En raison des besoins spécifiques des patients pédiatriques, il est possible que Nutriflex Omega peri ne couvre pas totalement les besoins en énergie, en nutriments, en électrolytes et en hydratation. Dans ce cas, des acides aminés, des glucides et/ou des lipides, des minéraux et/ou un apport hydrique doivent être administrés en complément, en fonction des besoins.

Le degré d'hydratation du patient doit être pris en compte lors de la détermination de la posologie.

La taille de la poche doit être choisie en conséquence.

Par ailleurs, les besoins journaliers en hydratation, en glucose et en énergie diminuent avec l'âge. Deux catégories d'âge ont donc été établies : de 2 à 12 ans et de 12 à 18 ans.

Dose journalière maximale

Conformément aux recommandations pédiatriques, la dose dépend non seulement de l'âge, mais également de l'état clinique du patient pédiatrique (phase aiguë, stable ou de rétablissement).

Chez les patients âgés de 2 à 12 ans, la dose journalière maximale est limitée par la concentration en magnésium de Nutriflex Omega peri, quel que soit l'état clinique du patient.

Chez les patients âgés de 12 à 18 ans, le facteur limitant est la concentration en glucose en phase aiguë, et la concentration en magnésium en phase stable ou de rétablissement.

Les doses journalières maximales sont indiquées dans le tableau suivant.

	De 2 à 12 ans			De 12 à 18 ans				
	Quantité recommandée	Nutriflex Omega peri			Quantité recommandée	Nutriflex Omega peri		
		Phase aiguë	Phase stable	Phase de rétablissement		Phase aiguë	Phase stable	Phase de rétablissement
Dose journalière maximale (mL/kg/j)		41,5			21,5	41,5		
		correspond à			correspond à			
Liquide (mL/kg/j)	60-100	41,5			50-70	21,5	41,5	
Acides aminés (g/kg/j)	1,0-2,0 (2,5)	1,33			1,0-2,0	0,69	1,33	
Glucose (g/kg/j)								
<i>Phase aiguë</i>	1,4-3,6			0,7-1,4	1,38		-	
<i>Phase stable</i>	2,2-5,8	2,66			1,4-2,9	-		
<i>Phase de rétablissement</i>	4,3-8,6			2,9-4,3	-		2,66	
Lipides (g/kg/j) ¹⁾	≤ 3	1,66			≤ 3	0,86	1,66	

	De 2 à 12 ans			De 12 à 18 ans			
	Quantité recommandée	Nutriflex Omega peri			Quantité recommandée	Nutriflex Omega peri	
		Phase aiguë	Phase stable	Phase de rétablissement		Phase aiguë	Phase stable
Dose journalière maximale (mL/kg/j)		41,5			21,5	41,5	
		correspond à				correspond à	
Energie (kcal/kg/j)							
	<i>Phase aiguë</i>	30-45			20-30	16,4	-
	<i>Phase stable</i>	40-60			25-40	-	
	<i>Phase de rétablissement</i>	55-75	31,7		30-55	-	31,7
Sodium (mmol/kg/j)	1-3		1,66		1-3	0,86	1,66
Potassium (mmol/kg/j)	1-3		1,0		1-3	0,52	1,0
Calcium (mmol/kg/j)	0,25-0,4		0,10		0,25-0,4	0,05	0,10
Magnésium (mmol/kg/j)	0,1		0,10		0,1	0,05	0,10
Chlorure (mmol/kg/j)	2-4		1,58		2-4	0,82	1,58
Phosphate (mmol/kg/j)	0,2-0,7		0,25		0,2-0,7	0,13	0,25

Phase aiguë : phase de réanimation au cours de laquelle un soutien des organes vitaux est nécessaire (sédation, ventilation mécanique, vasopresseurs, remplissage vasculaire) ; phase stable : état stable avec les mesures de soutien vital ou arrêt des mesures de soutien vital envisageable ; phase de rétablissement : patient mobile.

Chez l'enfant, il peut s'avérer nécessaire de débiter la thérapie nutritionnelle à une dose équivalente à la moitié de la dose cible. La dose doit être augmentée progressivement, en fonction des capacités métaboliques du patient, jusqu'à atteindre la dose maximale.

Débit de perfusion maximal

D'après les recommandations pédiatriques, le débit de perfusion maximal dépend non seulement de l'âge, mais également de l'état clinique du patient pédiatrique (phase aiguë, stable ou de rétablissement).

Pour Nutriflex Omega peri, chez les patients âgés de 2 à 12 ans, le facteur limitant est le débit de perfusion du glucose en phases aiguë et stable, et le débit de perfusion des acides aminés en phase de rétablissement.

Chez les patients âgés de 12 à 18 ans, le débit de perfusion maximal est limité par le débit de perfusion du glucose, quel que soit l'état clinique. Les débits de perfusion maximaux par heure sont indiqués dans le tableau suivant.

Catégorie d'âge pédiatrique

De 2 à 12 ans		De 12 à 18 ans	
Quantité recommandée	Nutriflex Omega peri	Quantité recommandée	Nutriflex Omega peri

			Phase aiguë	Phase stable	Phase de rétablisse- ment		Phase aiguë	Phase stable	Phase de rétablisse- ment	
Débit de perfusion maximal (mL/kg/h)			1,41	2,81	3,13		0,94	1,88	2,81	
					correspond à					
Acides aminés (g/kg/h)	≤ 0,1	0,045	0,09	0,100	≤ 0,1	0,03	0,06	0,09		
Glucose (g/kg/h)										
	Phase aiguë	0,09	0,09	-	-	0,03-0,06	0,06	-	-	
	Phase stable	0,09-0,18	-	0,18	-	0,06-0,12	-	0,12	-	
	Phase de rétablissement	0,18-0,24	-	-	0,20	0,12-0,18	-	-	0,18	
Lipides (g/kg/h)	≤ 0,15	0,056	0,112	0,125	≤ 0,15	0,038	0,075	0,112		

Patients atteints d'insuffisance rénale/hépatique

La dose doit être adaptée au cas par cas chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (voir également rubrique 4.4).

Durée du traitement

La durée du traitement dans les indications spécifiées ne doit pas dépasser 7 jours par la même voie d'abord périphérique. Lors de l'administration de Nutriflex Omega peri, il est nécessaire d'assurer un apport approprié en oligoéléments et en vitamines.

Durée de la perfusion pour une poche unique

La durée de perfusion recommandée pour une poche de nutrition parentérale est de 24 heures maximum.

Mode d'administration

Voie intraveineuse. Perfusion intraveineuse périphérique ou centrale.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité aux substances actives, aux protéines d'œuf, de poisson, d'arachide ou de soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés
- hypertriglycémie sévère ($\geq 1\ 000$ mg/dL ou 11,4 mmol/L)
- coagulopathie sévère
- hyperglycémie ne répondant pas à des doses d'insuline allant jusqu'à 6 unités/heure
- acidose
- cholestase intrahépatique
- insuffisance hépatique sévère
- insuffisance rénale sévère en l'absence de traitement de substitution rénale

- aggravation d'une diathèse hémorragique
- accidents thromboemboliques aigus, embolie lipidique

En raison de sa composition, Nutriflex Omega peri ne doit pas être utilisé chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 2 ans.

Les contre-indications générales à la nutrition parentérale sont :

- état circulatoire instable engageant le pronostic vital (états de collapsus et de choc)
- phases aiguës de l'infarctus du myocarde et de l'accident vasculaire cérébral
- état métabolique instable (p. ex., syndrome postagression sévère, coma d'origine indéterminée)
- apport cellulaire en oxygène insuffisant
- perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique
- œdème pulmonaire aigu
- insuffisance cardiaque décompensée

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une attention particulière est requise en cas d'élévation de l'osmolarité sérique.

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

Une perfusion trop rapide peut conduire à une surcharge hydrique avec des concentrations sériques en électrolytes pathologiques, une hyperhydratation et un œdème pulmonaire.

Tout signe ou symptôme de réaction anaphylactique (p. ex., fièvre, frissons, rash ou dyspnée) doit conduire à l'arrêt immédiat de la perfusion.

La concentration sérique en triglycérides doit être surveillée lors de la perfusion de Nutriflex Omega peri.

Selon l'état métabolique du patient, une hypertriglycéridémie occasionnelle peut survenir. Si la concentration plasmatique en triglycérides dépasse 4,6 mmol/L (400 mg/dL) pendant l'administration des lipides, il est recommandé de réduire le débit de perfusion. La perfusion doit être interrompue si la concentration plasmatique en triglycérides dépasse 11,4 mmol/L (1 000 mg/dL) car ces taux ont été associés à des cas de pancréatite aiguë.

Patients présentant des troubles du métabolisme lipidique

Nutriflex Omega peri doit être administré avec prudence chez les patients présentant des perturbations du métabolisme lipidique avec augmentation des triglycérides sériques, p. ex. en cas d'insuffisance rénale, de diabète, de pancréatite, d'altération de la fonction hépatique, d'hypothyroïdie (avec hypertriglycéridémie), de sepsis et de syndrome métabolique. En cas d'administration de Nutriflex Omega peri chez des patients présentant ces troubles, une surveillance plus fréquente des triglycérides sériques est nécessaire pour s'assurer de l'élimination des triglycérides et du maintien de taux de triglycérides stables inférieurs à 11,4 mmol/L (1 000 mg/dL).

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

La présence d'une hypertriglycéridémie 12 heures après l'administration de lipides indique également une perturbation du métabolisme lipidique.

Comme pour toute solution contenant des glucides, l'administration de Nutriflex Omega peri peut entraîner une hyperglycémie. La glycémie doit être surveillée. En cas d'hyperglycémie, diminuer le débit de perfusion ou administrer de l'insuline. Si d'autres solutions de glucose intraveineuses sont administrées au patient de façon concomitante, la quantité supplémentaire de glucose administrée doit être prise en compte.

Une interruption de l'administration de l'émulsion peut être indiquée si la glycémie dépasse 14 mmol/L (250 mg/dL) pendant l'administration.

La réalimentation ou la réplétion de patients dénutris ou souffrant de déplétion peut entraîner une hypokaliémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie. Une surveillance étroite des taux d'électrolytes sériques s'impose. Une supplémentation adéquate en électrolytes en fonction des écarts par rapport aux valeurs normales est nécessaire.

Les taux d'électrolytes sériques, l'équilibre hydrique, l'équilibre acido-basique, ainsi que les numérations sanguines, la coagulation et les fonctions hépatique et rénale doivent être contrôlés.

Une substitution en électrolytes, vitamines et oligoéléments peut parfois être nécessaire. Étant donné que Nutriflex Omega peri contient du zinc, du magnésium, du calcium et du phosphate, des précautions doivent être prises en cas d'administration concomitante de solutions contenant ces oligoéléments.

Nutriflex Omega peri est une préparation à la composition complexe. Il est donc fortement conseillé de ne pas lui adjoindre d'autres solutions (dès lors que la compatibilité n'a pas été démontrée ; voir rubrique 6.2). Les médicaments ajoutés peuvent augmenter l'osmolarité globale de l'émulsion ; il convient d'en tenir compte en cas d'administration par voie périphérique et de surveiller le site d'injection.

Nutriflex Omega peri ne doit pas être administré en même temps que du sang dans la même ligne de perfusion en raison du risque de pseudo-agglutination (voir également section 4.5).

Comme pour toute solution intraveineuse, en particulier celles destinées à la nutrition parentérale, la perfusion de Nutriflex Omega peri doit être effectuée dans des conditions d'asepsie strictes.

L'administration de la perfusion dans une veine périphérique peut provoquer une thrombophlébite. Le site de perfusion doit être surveillé quotidiennement afin de détecter tout signe de thrombophlébite.

Population pédiatrique

À ce jour, aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de Nutriflex Omega peri chez l'enfant et l'adolescent.

Patients âgés

En règle générale, la posologie est la même que chez l'adulte, mais la prudence est de rigueur chez les patients présentant des comorbidités, telles qu'une insuffisance cardiaque ou rénale, plus fréquentes à un âge avancé.

Patients atteints de diabète ou dont la fonction cardiaque ou rénale est altérée

Comme toute solution pour perfusion de grand volume, Nutriflex Omega peri doit être administré avec prudence chez les patients dont la fonction cardiaque ou rénale est altérée.

L'expérience de l'utilisation de Nutriflex Omega peri chez les patients atteints de diabète ou présentant une insuffisance rénale est limitée.

Ce médicament contient 1 150 mg de sodium par poche de 1 250 mL, ce qui équivaut à 58 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Pour un adulte de 70 kg, la dose quotidienne maximale de ce médicament équivaut à 129 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS.

Nutriflex Omega peri a une teneur élevée en sodium. Cela doit être particulièrement pris en compte chez les patients qui suivent un régime hyposodé.

Les recommandations relatives à la nutrition parentérale préconisent un apport quotidien de 60 à 150 mmol (1,0 à 1,5 mmol/kg/j) de sodium. Nutriflex Omega peri contient entre 50 et 100 mmol de sodium, et permet donc de délivrer une quantité suffisante de sodium, en accord avec ce que préconisent les recommandations en matière de nutrition parentérale.

Interférences avec les analyses biologiques

Les lipides contenus dans ce médicament peuvent fausser certaines analyses de laboratoire (p. ex., bilirubine, lactate déshydrogénase, saturation en oxygène) si le sang est prélevé avant que les lipides n'aient été suffisamment éliminés de la circulation sanguine.

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

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

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

L'huile de soja contient naturellement de la vitamine K₁. Cela peut interférer avec l'effet thérapeutique des dérivés coumariniques, qui doit être étroitement surveillé chez les patients traités par ces médicaments.

Les solutions contenant du potassium, telles que Nutriflex Omega peri, doivent être utilisées avec prudence chez les patients recevant des médicaments qui augmentent les concentrations sériques en potassium, tels que les diurétiques d'épargne potassique (triamtèrene, amiloride, spironolactone), les IEC (p. ex., captopril, énalapril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (p. ex., losartan, valsartan), la ciclosporine et le tacrolimus.

Les corticoïdes et l'ACTH sont associés à une rétention hydrosodée.

Nutriflex Omega peri ne doit pas être administré en même temps que du sang dans la même ligne de perfusion en raison du risque de pseudo-agglutination (voir également section 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Nutriflex Omega peri chez la femme enceinte. Des études ont été menées chez l'animal avec une émulsion lipidique contenant une quantité de triglycérides d'acides gras oméga 3 deux fois supérieure à celle de Nutriflex Omega peri, et une quantité correspondante de triglycérides d'acides gras oméga 6 inférieure. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La nutrition parentérale peut s'avérer nécessaire durant la grossesse. Nutriflex Omega peri ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'après une évaluation attentive.

Allaitement

Certains composants/métabolites de Nutriflex Omega peri sont excrétés dans le lait maternel mais, aux doses thérapeutiques, aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu. L'allaitement est toutefois déconseillé chez les mères recevant une nutrition parentérale.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Nutriflex Omega peri.

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

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

4.8 Effets indésirables

La survenue d'effets indésirables reste possible même en cas d'utilisation correcte, en termes de surveillance de l'administration et de respect des restrictions et des instructions de sécurité. La liste suivante comprend un certain nombre de réactions systémiques pouvant être associées à l'utilisation de Nutriflex Omega peri.

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

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : Hypercoagulation

Fréquence indéterminée : Leucopénie, thrombopénie

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions allergiques (p. ex., réactions anaphylactiques, éruptions dermiques, œdème laryngé, buccal et facial)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : Perte d'appétit

Très rare : Hyperlipidémie, hyperglycémie, acidose métabolique

La fréquence de ces effets indésirables est dépendante de la dose et peut être plus élevée dans des conditions de surdosage absolu ou relatif en lipides.

Affections du système nerveux

Rare : Céphalées, somnolence

Affections vasculaires

Rare : Hypertension ou hypotension, bouffées congestives

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : Dyspnée, cyanose

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Nausées, vomissements

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : Cholestase

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : Erythème, sudation

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Rare : Douleurs dorsales, osseuses, thoraciques ou lombaires

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Une irritation veineuse, une phlébite ou une thrombophlébite peut survenir après quelques jours.

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

Très rare : Syndrome de surcharge graisseuse (voir détails ci-dessous)

Si des signes d'irritation de la paroi veineuse, de phlébite ou de thrombophlébite apparaissent, un changement de site de perfusion doit être envisagé.

La perfusion doit être interrompue en cas de survenue d'effets indésirables.

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

En cas de reprise de la perfusion, le patient doit être étroitement surveillé, en particulier au début, et les triglycérides sériques doivent être dosés à intervalles rapprochés.

Informations concernant certains effets indésirables particuliers

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

Syndrome de surcharge graisseuse

Une altération de la capacité à éliminer les triglycérides peut conduire à un « syndrome de surcharge graisseuse », pouvant être dû à un surdosage. L'apparition de signes d'une surcharge métabolique doit être surveillée. L'origine peut être soit génétique (métabolisme différent chez le patient), soit une perturbation du métabolisme lipidique en raison de pathologies antérieures ou présentes. Ce syndrome peut également apparaître lors d'une hypertriglycéridémie sévère, même au débit de perfusion recommandé, et en association avec une modification brutale de l'état clinique du patient telle qu'une altération de la fonction rénale ou une infection. Le syndrome de surcharge graisseuse se caractérise par une hyperlipidémie, une fièvre, une infiltration lipidique, une hépatomégalie avec ou sans ictère, une splénomégalie, une anémie, une leucopénie, une thrombopénie, des troubles de la coagulation, une hémolyse et une réticulocytose, des anomalies des paramètres hépatiques et un coma. Les symptômes sont généralement réversibles si la perfusion de l'émulsion lipidique est interrompue.

En cas d'apparition de signes d'un syndrome de surcharge graisseuse, la perfusion de Nutriflex Omega peri doit être immédiatement arrêtée.

4.9 Surdosage

Symptômes de surdosage hydro-électrolytique

Hyperhydratation, déséquilibre électrolytique et œdème pulmonaire.

Symptômes de surdosage en acides aminés

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

Symptômes de surdosage en glucose

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

Symptômes de surdosage lipidique

Voir rubrique 4.8.

Traitement

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Solutions pour nutrition parentérale, associations

Code ATC : B05 BA10

Mécanisme d'action

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

Les acides aminés jouent un rôle particulièrement important dans la mesure où certains d'entre eux sont des composants essentiels à la synthèse des protéines. L'administration simultanée de sources d'énergie (glucides/lipides) est nécessaire afin de réserver les acides aminés à la régénération des tissus et à l'anabolisme et pour éviter leur utilisation comme source d'énergie.

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

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

La fraction de triglycérides à chaîne longue contient des triglycérides oméga 6 et oméga 3 fournissant des acides gras polyinsaturés, qui sont utilisés principalement pour la prophylaxie et le traitement des déficits en acides gras essentiels, mais également comme source d'énergie. Nutriflex Omega peri contient des acides gras essentiels oméga 6 principalement sous la forme d'acide linoléique, ainsi que des acides gras oméga 3 sous la forme d'acide α -linoléique, d'acide eicosapentaénoïque et d'acide docosahéxaénoïque. Le rapport entre acides gras oméga 6 et acides gras oméga 3 de Nutriflex Omega peri est d'environ 2,5 pour 1.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Nutriflex Omega peri est administré en perfusion intraveineuse. Par conséquent, tous les substrats sont immédiatement disponibles pour la métabolisation.

Distribution

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

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

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

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

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

Biotransformation

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

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

Après la perfusion, les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras. Ces derniers sont incorporés dans les voies physiologiques de la production d'énergie, de la synthèse de molécules biologiques actives, de la néoglucogénèse et de la resynthèse des lipides.

Plus précisément, les acides gras polyinsaturés oméga 3 à chaîne longue remplacent l'acide arachidonique sous forme de substrat eicosanoïde dans les membranes cellulaires, et diminuent la production de cytokines et d'eicosanoïdes pro-inflammatoires dans l'organisme. Cela pourrait avoir des effets bénéfiques chez les patients susceptibles de présenter un état hyperinflammatoire et un sepsis.

Elimination

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études ont été menées chez l'animal (notamment des études de pharmacologie de sécurité et de toxicité sur la reproduction et le développement) avec une émulsion lipidique contenant deux fois plus de triglycérides oméga 3 et une quantité correspondante de triglycérides oméga 6 inférieure. Ces études n'ont pas mis en évidence d'autres effets que ceux attendus après l'administration de doses élevées de lipides.

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

Toxicité sur la reproduction

Des phyto-œstrogènes tels que le β -sitostérol peuvent être présents dans diverses huiles végétales, en particulier l'huile de soja. Une altération de la fertilité a été mise en évidence chez le rat et le lapin après administration sous-cutanée et intravaginale de β -sitostérol. Après administration de β -sitostérol pur, une diminution du poids des testicules et une réduction de la concentration de sperme ont été observées chez les rats mâles, ainsi qu'une réduction du taux de gravidité chez les lapines. Toutefois, en l'état actuel des connaissances, les effets observés chez l'animal ne semblent pas avoir de pertinence dans la pratique clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté (pour l'ajustement du pH)

Glycérol

Phospholipides d'œuf pour préparations injectables

Oléate de sodium

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Tout-rac- α -tocophérol

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

Nutriflex Omega peri ne doit pas être administré en même temps que du sang. Voir rubriques 4.4 et 4.5.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture

18 mois

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

La stabilité physico-chimique après reconstitution du mélange d'acides aminés, de glucose et de lipides a été démontrée pendant 7 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, et pendant 2 jours supplémentaires à 30 °C.

Après ajout d'additifs compatibles

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

Après première ouverture (perforation du site de perfusion)

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

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

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

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

Liste I.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Nutriflex Omega peri est conditionné dans des poches compartimentées souples en polypropylène contenant :

- 1 250 mL (500 mL de solution d'acides aminés + 250 mL d'émulsion lipidique + 500 mL de solution de glucose)
- 1 875 mL (750 mL de solution d'acides aminés + 375 mL d'émulsion lipidique + 750 mL de solution de glucose)
- 2 500 mL (1 000 mL de solution d'acides aminés + 500 mL d'émulsion lipidique + 1 000 mL de solution de glucose)

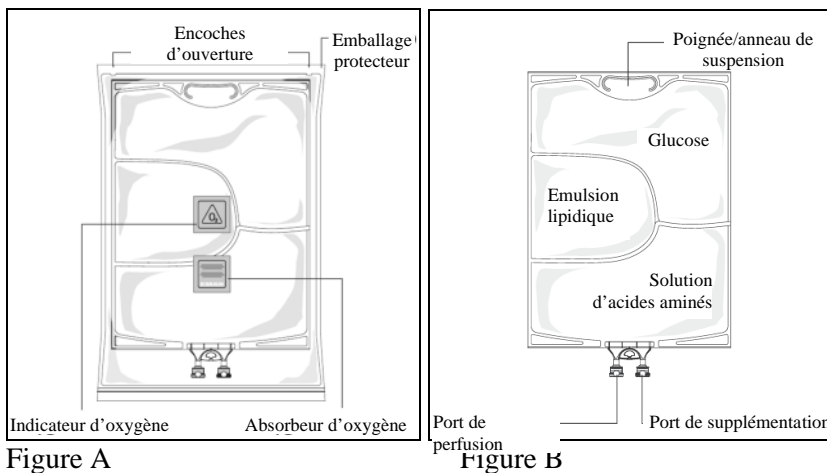


Figure A : La poche compartimentée est conditionnée dans un emballage protecteur. Un absorbant d'oxygène et un indicateur d'oxygène sont placés entre la poche et l'emballage protecteur ; le sachet d'absorbant d'oxygène est constitué d'une substance inerte et contient de l'hydroxyde de fer.

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

Le compartiment supérieur et le compartiment central peuvent être connectés au compartiment inférieur en ouvrant les soudures intermédiaires (pelables).

La conception de la poche permet de mélanger les acides aminés, le glucose, les lipides et les électrolytes dans un compartiment unique. L'ouverture des soudures permet d'obtenir un mélange stérile formant une émulsion.

Les différents formats de conditionnement sont présentés dans des boîtes de cinq poches.

Présentations : 5 × 1 250 mL, 5 × 1 875 mL et 5 × 2 500 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Les produits de nutrition parentérale doivent être visuellement inspectés avant utilisation afin de vérifier l'absence de détérioration, de changement de couleur et d'instabilité.

Ne pas utiliser la poche en cas de détérioration. L'emballage protecteur, le conditionnement primaire (poche) et les soudures entre les compartiments doivent être intacts. Utiliser uniquement si les solutions d'acides aminés et de glucose sont limpides et incolores à jaune paille, et si l'émulsion lipidique forme un liquide homogène d'aspect blanc laiteux. Ne pas utiliser si les solutions contiennent des particules. Après mélange des trois compartiments, ne pas utiliser si l'émulsion présente un changement de couleur ou des signes de séparation de phase (gouttes d'huile, film huileux). Cesser immédiatement la perfusion en cas de changement de couleur de l'émulsion ou de signes de séparation de phase.

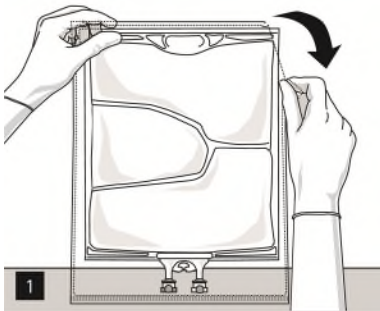
Avant d'ouvrir l'emballage protecteur, contrôler la couleur de l'indicateur d'oxygène (voir la figure A). Ne pas utiliser le produit si l'indicateur d'oxygène est rose. Ne l'utiliser que si l'indicateur d'oxygène est jaune.

Préparation du mélange

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

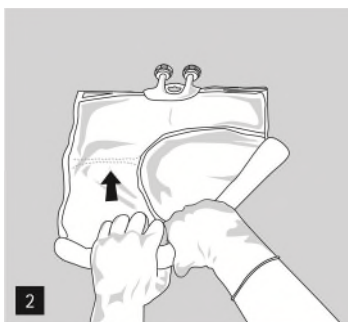
Pour ouvrir, déchirer l'emballage protecteur en utilisant les encoches d'ouverture (fig. 1). Sortir la poche de son emballage protecteur. Jeter l'emballage protecteur, l'indicateur d'oxygène et l'absorbant d'oxygène.

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



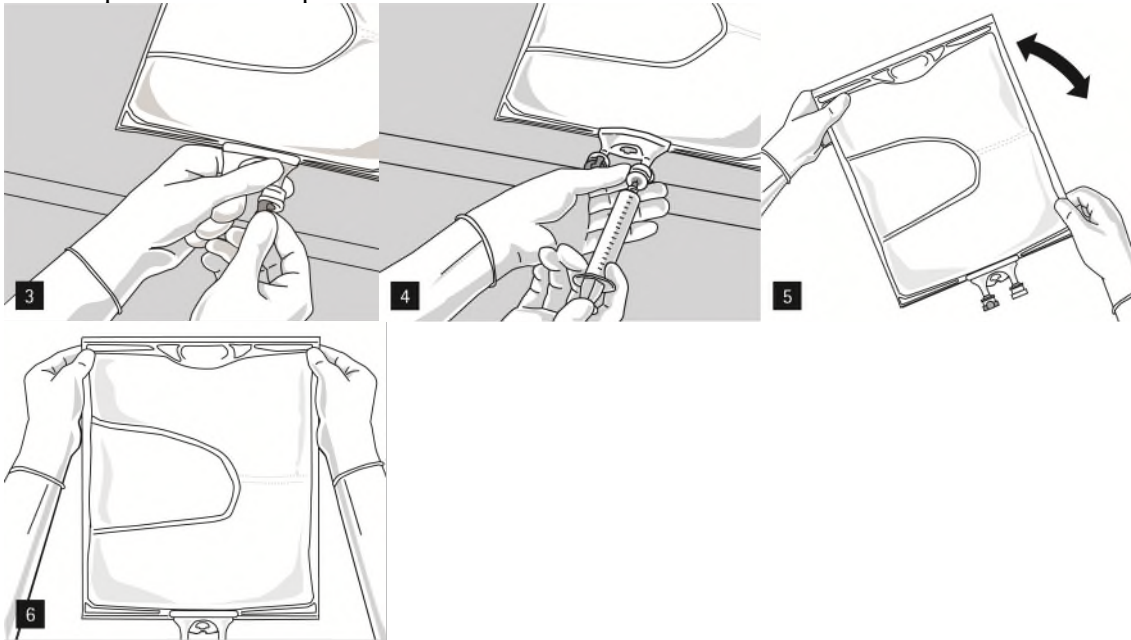
Mélange de la poche et ajout d'additifs

Pour ouvrir et mélanger successivement les compartiments, enrouler la poche avec les deux mains, en commençant par ouvrir la soudure séparant le compartiment supérieur (glucose) du compartiment inférieur (acides aminés) (fig. 2). Après avoir mélangé les deux solutions aqueuses limpides, des additifs compatibles doivent être ajoutés par le port de supplémentation (fig. 4).

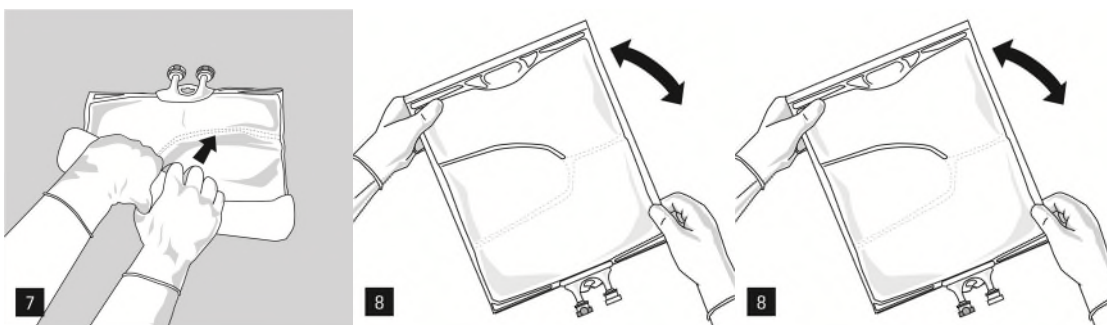


Ajout d'additifs

Après avoir retiré l'opercule en aluminium (fig. 3), il est possible d'ajouter des additifs compatibles aux solutions aqueuses limpides via le port de supplémentation (fig. 4). Mélanger soigneusement le contenu (fig. 5) et inspecter visuellement le mélange pour vérifier l'absence de précipités (fig. 6). La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide.



Continuer ensuite à exercer une pression de façon à ouvrir la soudure séparant le compartiment central (lipides) du compartiment inférieur (fig. 7). Le mélange est une émulsion huile dans l'eau homogène d'aspect blanc laiteux. Après avoir mélangé le contenu de tous les compartiments, il est possible d'ajouter des additifs compatibles via le port de supplémentation (fig. 4). Bien mélanger le contenu (fig. 8) et inspecter le mélange visuellement (fig. 9).



Nutriflex Omega peri peut être mélangé aux additifs suivants jusqu'aux limites supérieures des concentrations ou quantités maximales décrites ci-dessous après supplémentation. Les mélanges obtenus sont stables pendant 7 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 2 jours supplémentaires à 25 °C.

- Électrolytes : prendre en compte les électrolytes déjà présents dans la poche ; la stabilité a été démontrée pour une quantité totale allant jusqu'à 200 mmol/L de sodium et de potassium (combinés), 9,6 mmol/L de magnésium et 6,4 mmol/L de calcium dans le mélange ternaire.

- Phosphate : la stabilité a été démontrée jusqu'à une concentration maximale de 20 mmol/L pour le phosphate inorganique.

- Alanyl-glutamine : jusqu'à 24 g/L.

- Oligoéléments et vitamines : pour les préparations d'oligoéléments et de vitamines disponibles sur le marché (p. ex., Viant, Tracutil, Cernevit), la stabilité a été démontrée jusqu'aux doses standard recommandées par les fabricants respectifs des micronutriments.

Des informations sur les additifs décrits ci-dessus ainsi que la durée de conservation de ces additifs peuvent être fournies sur demande par le fabricant.

Préparation de la perfusion

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

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



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

Ne pas reconnecter des conditionnements partiellement utilisés.

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

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

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

Adresse postale
B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Allemagne

Tél. : +49-5661-71-0
Fax : +49-5661-71-4567

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mai 2022

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I