

## **SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

### **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Nutriflex Omega peri emulsion for infusion

### **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

The ready-for-use emulsion for intravenous infusion contains after mixing the chamber contents:

<i>from the top chamber (glucose solution)</i>	<b>in 1000 ml</b>	<b>in 1250 ml</b>	<b>in 1875 ml</b>	<b>in 2500 ml</b>
Glucose monohydrate	70.40 g	88.00 g	132.0 g	176.0 g
equivalent to glucose	64.00 g	80.00 g	120.0 g	160.0 g
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate	0.936 g	1.170 g	1.755 g	2.340 g
Zinc acetate dihydrate	5.280 mg	6.600 mg	9.900 mg	13.20 mg

<i>from the middle chamber (fat emulsion)</i>	<b>in 1000 ml</b>	<b>in 1250 ml</b>	<b>in 1875 ml</b>	<b>in 2500 ml</b>
Medium-chain triglycerides	20.00 g	25.00 g	37.50 g	50.00 g
Soya-bean oil, refined	16.00 g	20.00 g	30.00 g	40.00 g
Omega-3-acid triglycerides	4.000 g	5.000 g	7.500 g	10.00 g

<i>from the bottom chamber (amino acid solution)</i>	<b>in 1000 ml</b>	<b>in 1250 ml</b>	<b>in 1875 ml</b>	<b>in 2500 ml</b>
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
Lysine hydrochloride equivalent to lysine	2.272 g 1.818 g	2.840 g 2.273 g	4.260 g 3.410 g	5.680 g 4.546 g
Methionine	1.568 g	1.960 g	2.940 g	3.920 g
Phenylalanine	2.808 g	3.510 g	5.265 g	7.020 g
Threonine	1.456 g	1.820 g	2.730 g	3.640 g
Tryptophan	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
Histidine hydrochloride monohydrate equivalent to histidine	1.352 g 1.000 g	1.690 g 1.251 g	2.535 g 1.876 g	3.380 g 2.502 g
Alanine	3.880 g	4.850 g	7.275 g	9.700 g
Aspartic acid	1.200 g	1.500 g	2.250 g	3.000 g
Glutamic acid	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
Serine	2.400 g	3.000 g	4.500 g	6.000 g
Sodium hydroxide	0.640 g	0.800 g	1.200 g	1.600 g
Sodium chloride	0.865 g	1.081 g	1.622 g	2.162 g
Sodium acetate trihydrate	0.435 g	0.544 g	0.816 g	1.088 g

Potassium acetate	2.354 g	2.943 g	4.415 g	5.886 g
Magnesium acetate tetrahydrate	0.515 g	0.644 g	0.966 g	1.288 g
Calcium chloride dihydrate	0.353 g	0.441 g	0.662 g	0.882 g

<i>Electrolytes [mmol]</i>	<b>in 1000 ml</b>	<b>in 1250 ml</b>	<b>in 1875 ml</b>	<b>in 2500 ml</b>
Sodium	40	50	75	100
Potassium	24	30	45	60
Magnesium	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
Chloride	38	48	72	96
Acetate	32	40	60	80
Phosphate	6.0	7.5	11.25	15.0

	<b>in 1000 ml</b>	<b>in 1250 ml</b>	<b>in 1875 ml</b>	<b>in 2500 ml</b>
Amino acid content [g]	32	40	60	80
Nitrogen content [g]	4.6	5.7	8.6	11.4
Carbohydrate content [g]	64	80	120	160
Lipid content [g]	40	50	75	100

Excipient(s) with known effect:

Sodium (from sodium oleate and sodium hydroxide) with max. 0.5 mmol/l in the ready to use emulsion.

For the full list of excipients, see section 6.1.

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Emulsion for infusion

Amino acids and glucose solutions: clear, colourless up to straw-coloured solutions

Fat emulsion: oil-in-water emulsion, milky white

	<b>in 1000 ml</b>	<b>in 1250 ml</b>	<b>in 1875 ml</b>	<b>in 2500 ml</b>
Energy in the form of lipids [kJ (kcal)]	1590 (380)	1990 (475)	2985 (715)	3980 (950)
Energy in the form of carbohydrates [kJ (kcal)]	1075 (255)	1340 (320)	2010 (480)	2680 (640)
Energy in the form of amino acids [kJ (kcal)]	535 (130)	670 (160)	1005 (240)	1340 (320)
Non-protein energy [kJ (kcal)]	2665 (635)	3330 (795)	4995 (1195)	6660 (1590)
Total energy [kJ (kcal)]	3200 (765)	4000 (955)	6000 (1435)	8000 (1910)

Osmolality [mOsm/kg]	950
Theoretical osmolarity [mOsm/l]	840
pH	5.0 - 6.0

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Supply of energy, essential fatty acids including omega-3 and omega-6 fatty acids, amino acids, electrolytes and fluids for parenteral nutrition of patients in states of mild to moderately severe catabolism when oral or enteral nutrition is impossible, insufficient or contraindicated.

Nutriflex Omega peri is indicated in adults, adolescents and children older than two years.

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

The dosage should be adapted to the patients' individual requirements.

It is recommended that Nutriflex Omega peri be administered continuously. A stepwise increase of the infusion rate over the first 30 minutes up to the desired infusion rate avoids possible complications.

#### *Adults*

The maximum daily dose amounts to 40 ml/kg body weight, corresponding to  
1.28 g amino acids /kg body weight per day  
2.56 g glucose /kg body weight per day  
1.6 g lipid /kg body weight per day.

The maximum rate of infusion is 2.5 ml/kg body weight per hour, corresponding to  
0.08 g amino acids /kg body weight per hour  
0.16 g glucose /kg body weight per hour  
0.1 g lipid /kg body weight per hour.

For a patient weighing 70 kg this corresponds to a maximum infusion rate of 175 ml per hour. The amount of substrate administered is then 5.6 g of amino acids per hour, 11.2 g of glucose per hour and 7.0 g of lipids per hour.

#### *Paediatric population*

##### Newborn infants, infants and toddlers less than two years of age

Nutriflex Omega peri is contraindicated in newborn infants, infants and toddlers < 2 years of age (see section 4.3).

##### Children from 2 years of age and adolescence

No clinical studies were performed in the paediatric population.

The given dosage recommendations are based on the joint 2018 guidelines on paediatric parenteral nutrition by the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN.

Nutriflex Omega peri can provide only a basic nutrient and energy supply to the paediatric patients. The exact dosage depends on the patient's energy expenditure and the ability to metabolize the active ingredients of

Nutriflex Omega peri and therefore, should be individually adapted according to age, body weight, clinical condition and underlying disease.

Due to the individual needs of paediatric patients, Nutriflex Omega peri may not cover sufficiently the total energy, nutrient, electrolyte and fluid requirements. In such cases additional amino acids, carbohydrates and/or lipids, minerals and/or fluids must be provided in addition, as appropriate.

For calculation of dosage account must be taken of the hydration status of the paediatric patient.

The bag size should be chosen accordingly.

In addition, the daily fluid, glucose and energy requirements decrease with age. Thus, two age groups, from 2 to 12 years and 12 to 18 years, are considered.

### Maximum daily dose

According to the paediatric guidelines the dose depends not only on age but also on the medical condition (acute, stable and recovery phase) of the paediatric patient.

For Nutriflex Omega peri in the age group 2 to 12 years the magnesium concentration is the limiting factor for the maximum daily dose in all medical conditions.

For patients from 12 to 18 years the glucose concentration becomes the limiting factor in the acute phase while in the stable and recovery phase the magnesium concentration is limiting.

The resulting maximum daily doses are given in the table below.

	2 to 12 years			12 to 18 years				
	Recommended	Nutriflex Omega peri			Recommended	Nutriflex Omega peri		
		Acute phase	Stable Phase	Recovery phase		Acute phase	Stable Phase	Recovery phase
<b>Maximum daily dose [ml/kg/d]</b>		<b>41.5</b>		<b>21.5</b>		<b>41.5</b>		
		corresponding to				corresponding to		
Fluids [ml/kg/d]	60 - 100	41.5		50 - 70	21.5	41.5		
Amino acids [g/kg/d]	1.0 - 2.0 (2.5)	1.33		1.0 - 2.0	0.69	1.33		
Glucose [g/kg/d]								
<i>Acute phase</i>	1.4 – 3.6			0.7 – 1.4	1.38	-		
<i>Stable phase</i>	2.2 – 5.8	2.66		1.4 – 2.9	-	2.66		
<i>Recovery phase</i>	4.3 – 8.6			2.9 – 4.3	-			
Lipids [g/kg/d] <sup>1)</sup>	≤ 3	1.66		≤ 3	0.86	1.66		
Energy [kcal/kg/d]								
<i>Acute phase</i>	30 - 45			20 - 30	16.4	-		
<i>Stable phase</i>	40 - 60	31.7		25 - 40	-	31.7		
<i>Recovery phase</i>	55 - 75			30 - 55	-			
Sodium [mmol/kg/d]	1 - 3	1.66		1 - 3	0.86	1.66		
Potassium [mmol/kg/d]	1 - 3	1.0		1 - 3	0.52	1.0		
Calcium [mmol/kg/d]	0.25 - 0.4	0.10		0.25 - 0.4	0.05	0,10		
Magnesium	0.1	0.10		0.1	0.05	0,10		

	2 to 12 years				12 to 18 years		
	Recommended	Nutriflex Omega peri			Recommended	Nutriflex Omega peri	
		Acute phase	Stable Phase	Recovery phase		Acute phase	Stable Phase
<b>Maximum daily dose [ml/kg/d]</b>		<b>41.5</b>				<b>21.5</b>	<b>41.5</b>
		corresponding to				corresponding to	
[mmol/kg/d]							
Chloride [mmol/kg/d]	2 - 4		1.58		2 - 4	0.82	1.58
Phosphate [mmol/kg/d]	0.2 - 0.7		0.25		0.2 - 0.7	0.13	0.25

Acute phase = resuscitation phase when the patient requires vital organ support (sedation, mechanical ventilation, vasopressors, fluid resuscitation); Stable phase = patient is stable on, or can be weaned, from this vital support; Recovery phase = patient who is mobilizing.

For children, it might be necessary to start the nutritional therapy with half of the target dosage. The dosage should be increased stepwise according to the individual metabolic capacity up the maximum dosage.

#### Maximum infusion rate

According to the paediatric guidelines the maximum infusion rate depends not only on age but also on the medical condition (acute, stable and recovery phase) of the paediatric patient.

For Nutriflex Omega peri, in the age group 2 to 12 years the glucose infusion rate is the limiting factor in the acute and stable phase, and the amino acid infusion rate in the recovery phase.

In the age group 12 to 18 years the glucose infusion rate limits the maximum infusion rate in all medical conditions. The resulting maximum hourly infusions rates are given in the table below.

	Pediatric age group							
	Recommended	2 to 12 years			Recommended	12 to 18 years		
		Acute phase	Stable Phase	Recovery phase		Acute phase	Stable Phase	Recovery phase
<b>Maximum infusion rate [ml/kg/h]</b>		<b>1.41</b>	<b>2.81</b>	<b>3.13</b>		<b>0.94</b>	<b>1.88</b>	<b>2.81</b>
		corresponding to				corresponding to		
Amino acids [g/kg/h]	≤ 0.1	0.045	0.09	0.100	≤ 0.1	0.03	0.06	0.09
Glucose [g/kg/h]								
<i>Acute phase</i>	0.09	0.09	-	-	0.03 – 0.06	0.06	-	-
<i>Stable phase</i>	0.09 - 0.18	-	0.18	-	0.06 – 0.12	-	0.12	-
<i>Recovery phase</i>	0.18 - 0.24	-	-	0.20	0.12 – 0.18	-	-	0.18
Lipids [g/kg/h]	≤ 0.15	0.056	0.112	0.125	≤ 0.15	0,038	0.075	0.112

*Patients with renal/hepatic impairment*

The doses should be adjusted individually in patients with hepatic or renal insufficiency (see also section 4.4).

#### *Duration of treatment*

The duration of treatment for the indications stated should not exceed 7 days via the same peripheral access. During the administration of Nutriflex Omega peri it is necessary to provide an appropriate amount of trace elements and vitamins.

#### *Duration of infusion of one single bag*

The recommended duration of infusion for a parenteral nutrition bag is maximum 24 h.

#### Method of administration

Intravenous use. Infusion into a peripheral or central vein.

### **4.3 Contraindications**

- hypersensitivity to the active substances, to egg, fish, peanut or soya protein or to any of the excipients listed in section 6.1
- inborn errors of amino acid metabolism
- severe hypertriglyceridaemia ( $\geq 1000$  mg/dl or 11.4 mmol/l)
- severe coagulopathy
- hyperglycaemia not responding to insulin doses of up to 6 units insulin/hour
- acidosis
- intrahepatic cholestasis
- severe hepatic insufficiency
- severe renal insufficiency in absence of renal replacement therapy
- aggravating haemorrhagic diatheses
- acute thrombo-embolic events, lipid embolism

On account of its composition Nutriflex Omega peri must not be used in newborn infants, infants and toddlers under 2 years of age.

General contraindications to parenteral nutrition include:

- unstable circulatory status with vital threat (states of collapse and shock)
- acute phases of cardiac infarction and stroke
- unstable metabolic condition (e.g. severe postaggression syndrome, coma of unknown origin)
- inadequate cellular oxygen supply
- disturbances of the electrolyte and fluid balance
- acute pulmonary oedema
- decompensated cardiac insufficiency

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Caution should be exercised in cases of increased serum osmolarity.

Disturbances of the fluid, electrolyte or acid-base balance must be corrected before the start of infusion.

Too rapid infusion can lead to fluid overload with pathological serum electrolyte concentrations, hyperhydration and pulmonary oedema.

Any sign or symptom of anaphylactic reaction (such as fever, shivering, rash or dyspnoea) should lead to immediate interruption of the infusion.

The serum triglyceride concentration should be monitored when infusing Nutriflex Omega peri.

Depending on the patient's metabolic condition, occasional hypertriglyceridaemia may occur. If the plasma triglyceride concentration exceeds 4.6 mmol/l (400 mg/dl) during administration of lipids, it is recommended to reduce the infusion rate. The infusion must be interrupted if the plasma triglyceride concentration exceeds 11.4 mmol/l (1000 mg/dl), as these levels have been associated with acute pancreatitis.

#### Patients with impaired lipid metabolism

Nutriflex Omega peri should be administered cautiously to patients with disturbances of lipid metabolism with increased serum triglycerides, e.g. renal insufficiency, diabetes mellitus, pancreatitis, impaired hepatic function, hypothyroidism (with hypertriglyceridaemia), sepsis, and metabolic syndrome. If Nutriflex Omega peri is given to patients with these conditions, more frequent monitoring of serum triglycerides is necessary to assure triglyceride elimination and stable triglyceride levels below 11.4 mmol/l (1000 mg/dl).

In combined hyperlipidaemias and in metabolic syndrome, triglyceride levels react to glucose, lipids and overnutrition. Adjust dose accordingly. Assess and monitor other lipid and glucose sources, and drugs interfering with their metabolism.

The presence of hypertriglyceridaemia 12 hours after lipid administration also indicates a disturbance of lipid metabolism.

Like all solutions containing carbohydrates, the administration of Nutriflex Omega peri can lead to hyperglycaemia. The blood glucose level should be monitored. If there is hyperglycaemia, the rate of infusion should be reduced or insulin should be administered. If the patient is receiving other intravenous glucose solutions concurrently, the amount of additionally administered glucose has to be taken into account.

An interruption of administration of the emulsion may be indicated if the blood glucose concentration rises to above 14 mmol/l (250 mg/dl) during administration.

Refeeding or repletion of malnourished or depleted patients may cause hypokalaemia, hypophosphataemia and hypomagnesaemia. Close monitoring of serum electrolytes is mandatory. Adequate supplementation of electrolytes according to deviations from normal values is necessary.

Controls of the serum electrolytes, the water balance, the acid-base balance, and of blood cell counts, coagulation status, hepatic and renal function are necessary.

Substitution of electrolytes, vitamins and trace elements may be necessary as required. As Nutriflex Omega peri contains zinc, magnesium, calcium and phosphate, care should be taken when it is co-administered with solutions containing these substances.

Nutriflex Omega peri is a preparation of complex composition. It is, therefore, strongly advisable not to add other solutions (as long as compatibility is not proven – see section 6.2). Additions can increase the overall osmolarity of the emulsion, consider with regard to peripheral administration and monitor the injection site.

Nutriflex Omega peri should not be given simultaneously with blood in the same infusion set due to the risk of pseudoagglutination (see also section 4.5).

As with all intravenous solutions, especially for parenteral nutrition, strict aseptic precautions are necessary for the infusion of Nutriflex Omega peri.

Infusion in peripheral veins may cause thrombophlebitis. Monitor infusion site daily for signs of thrombophlebitis.

#### Paediatric population

There is as yet no clinical experience of the use of Nutriflex Omega peri in children and adolescents.

#### Elderly patients

Basically the same dosage as for adults applies, but caution should be exercised in patients suffering from further diseases like cardiac insufficiency or renal insufficiency that may frequently be associated with advanced age.

#### Patients with diabetes mellitus, impaired cardiac or renal function

Like all large-volume infusion solutions, Nutriflex Omega peri should be administered with caution to patients with impaired cardiac or renal function.

There is only limited experience of its use in patients with diabetes mellitus or renal failure.

This medicinal product contains 1150 mg sodium per 1250 ml bag, equivalent to 58% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

The maximum daily dose of this product for a 70 kg adult is equivalent to 129% of the WHO recommended maximum daily intake for sodium.

Nutriflex Omega peri is considered high in sodium. This should be particularly taken into account for those on a low salt diet.

Guidelines for parenteral nutrition recommend a daily supply of 60 – 150 mmol (1.0 – 1.5 mmol/kg/d) of sodium. Nutriflex Omega peri provides between 50 to 100 mmol of sodium. Thus, the product provides sufficient amounts of sodium in good agreement with the sodium recommendation for parenteral nutrition.

#### **Interference with laboratory tests**

The fat content may interfere with certain laboratory measurements (e.g. bilirubin, lactate dehydrogenase, oxygen saturation) if blood is sampled before fat has been adequately cleared from the blood stream.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Some drugs, like insulin, may interfere with the body's lipase system. This kind of interaction seems, however to be of only limited clinical importance.

Heparin given in clinical doses causes a transient release of lipoprotein lipase into the circulation. This may result initially in increased plasma lipolysis followed by a transient decrease in triglyceride clearance.

Soya-bean oil has a natural content of vitamin K<sub>1</sub>. This may interfere with the therapeutic effect of coumarin derivatives, which should be closely monitored in patients treated with such drugs.

Potassium-containing solutions like Nutriflex Omega peri should be used with caution in patients receiving drugs that increase serum potassium concentration, such as potassium-sparing diuretics (triamterene, amiloride,

spironolactone), ACE inhibitors (e.g. captopril, enalapril), angiotensin-II-receptor antagonists (e.g. losartan, valsartan), ciclosporin and tacrolimus.

Corticosteroids and ACTH are associated with sodium and fluid retention.

Nutriflex Omega peri should not be given simultaneously with blood in the same infusion set due to the risk of pseudoagglutination (see also section 4.4).

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of Nutriflex Omega peri in pregnant women. Animal studies undertaken with a lipid emulsion containing twice the amount of omega-3 acid triglycerides and a correspondingly smaller amount of omega-6 triglycerides as compared to Nutriflex Omega peri do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Parenteral nutrition may become necessary during pregnancy. Nutriflex Omega peri should only be given to pregnant women after careful consideration.

##### Breast-feeding

Components/metabolites of Nutriflex Omega peri are excreted in human milk, but at therapeutic doses no effects on the breastfed newborns/infants are anticipated. Nevertheless, breast-feeding is not recommended for mothers on parenteral nutrition.

##### Fertility

No data from the use of Nutriflex Omega peri available.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Nutriflex Omega peri has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

#### **4.8 Undesirable effects**

Under conditions of correct use, in terms of dosing monitoring, observation of safety restrictions and instructions, undesirable effects may still occur. The following listing includes a number of systemic reactions that may be associated with the use of Nutriflex Omega peri.

Undesirable effects are listed according to their frequencies as follows:

Very common ( $\geq 1/10$ )

Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )

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

Very rare ( $< 1/10,000$ )

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

##### ***Blood and lymphatic system disorders***

Rare: Hypercoagulation

Not known: Leucopenia, thrombocytopenia

##### ***Immune system disorders***

Rare: Allergic reactions (e.g. anaphylactic reactions, dermal eruptions, laryngeal, oral and facial oedema)

#### ***Metabolism and nutrition disorders***

Uncommon: Loss of appetite

Very rare: Hyperlipidaemia, hyperglycaemia, metabolic acidosis

The frequency of these undesirable effects is dose-dependent and may be higher under the condition of absolute or relative lipid overdose.

#### ***Nervous system disorders***

Rare: Headache, drowsiness

#### ***Vascular disorders***

Rare: Hypertension or hypotension, flush

#### ***Respiratory, thoracic and mediastinal disorders***

Rare: Dyspnoea, cyanosis

#### ***Gastrointestinal disorders***

Uncommon: Nausea, vomiting

#### ***Hepatobiliary disorders***

Not known: Cholestasis

#### ***Skin and subcutaneous tissue disorders***

Rare: Erythema, sweating

#### ***Musculoskeletal and connective tissue disorders***

Rare: Pain in the back, bones, chest and lumbar region

#### ***General disorders and administration site conditions***

Common: After a few days, vein irritation, phlebitis or thrombophlebitis may occur.

Rare: Elevated body temperature, feeling cold, chills

Very rare: Fat overload syndrome (details see below)

If signs of vein wall irritation, phlebitis or thrombophlebitis occur, change of the infusion site should be considered.

Should adverse reactions occur, the infusion must be stopped.

Should the triglyceride level rise to above 11.4 mmol/l (1000 mg/dl) during infusion, the infusion must be stopped. With levels above 4.6 mmol/l (400 mg/dl), the infusion may be continued at a reduced dosage (see section 4.4).

If the infusion is restarted, the patient should be carefully monitored, especially at the beginning, and serum triglycerides should be determined at short intervals.

#### **Information on particular undesirable effects**

Nausea, vomiting and lack of appetite are symptoms often related to conditions for which parenteral nutrition is indicated, and may be associated with parenteral nutrition at the same time.

### Fat overload syndrome

Impaired capacity to eliminate triglycerides can lead to “fat overload syndrome”, which may be caused by overdose. Possible signs of metabolic overload must be observed. The cause may be genetic (individually different metabolism) or the fat metabolism may be affected by ongoing or previous illnesses. This syndrome may also appear during severe hypertriglyceridaemia, even at the recommended infusion rate, and in association with a sudden change in the patient’s clinical condition such as renal function impairment or infection. The fat overload syndrome is characterised by hyperlipidaemia, fever, fat infiltration, hepatomegaly with or without icterus, splenomegaly, anaemia, leucopenia, thrombocytopenia, coagulation disorder, haemolysis and reticulocytosis, abnormal liver function tests and coma. The symptoms are usually reversible if the infusion of the fat emulsion is discontinued.

Should signs of a fat overload syndrome occur, the infusion of Nutriflex Omega peri should be discontinued immediately.

## **4.9 Overdose**

### *Symptoms of fluid and electrolyte overdose*

Hyperhydration, electrolyte imbalance and pulmonary oedema

### *Symptoms of amino acid overdose*

Renal amino acid losses with consecutive amino acid imbalances, sickness, vomiting and shivering

### *Symptoms of glucose overdose*

Hyperglycaemia, glucosuria, dehydration, hyperosmolality, hyperglycaemic-hyperosmolar coma

### *Symptoms of lipid overdose*

See section 4.8.

### *Treatment*

Immediate cessation of infusion is indicated for overdose. Further therapeutic measures depend on the particular symptoms and their severity. When infusion is recommenced after the symptoms have declined, it is recommended that the infusion rate be raised gradually with monitoring at frequent intervals.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Solutions for parenteral nutrition, combinations

ATC code: B 05BA10

### Mechanism of action

The purpose of parenteral nutrition is to supply all necessary nutrients and energy for the growth and/or regeneration of tissue as well as for the maintenance of all body functions.

Amino acids are of particular importance, since some of them are essential components for protein synthesis. The simultaneous administration of energy sources (carbohydrates/lipids) is necessary to reserve amino acids for tissue regeneration and anabolism, and prevent their utilisation as energy source.

Glucose is ubiquitously metabolised within the organism. Some tissues and organs, such as CNS, bone marrow, erythrocytes, tubular epithelium, cover their energy requirement exclusively from glucose. In addition glucose acts as a structural building block for various cell substances.

On account of their high energy density, lipids are an efficient form of energy supply. Long-chain triglycerides provide the organism with essential fatty acids for the synthesis of cell components. For these purposes the fat emulsion contains medium-chain and long-chain triglycerides (deriving from soya-bean oil and fish oil).

The long-chain triglyceride fraction contains omega-6 and omega-3 triglycerides for supply of polyunsaturated fatty acids. They are primarily intended for the prevention and treatment of essential fatty acid deficiency, but also as a source of energy. Nutriflex Omega peri contains essential omega-6 fatty acids, mainly in the form of linoleic acid, and omega-3 fatty acids in the form of alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid, and docosahexaenoic acid. The ratio of omega-6/omega-3 fatty acids in Nutriflex Omega peri is approximately 2.5:1.

Medium-chain triglycerides are more rapidly hydrolysed, eliminated from the circulation and completely oxidised than long-chain triglycerides. They are a favoured energy substrate, particularly when there is disturbance of the degradation and/or utilisation of long-chain triglycerides, e.g. when there is a lipoprotein lipase deficiency and/or a deficiency in lipoprotein lipase cofactors.

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### Absorption

Nutriflex Omega peri is infused intravenously. Hence, all substrates are available for metabolism immediately.

### Distribution

The dose, rate of infusion, metabolic situation and individual factors of the patient (level of fasting) are of decisive importance for the maximum triglyceride concentrations reached. When used according to the instructions with due regard to the dosage guidelines the triglyceride concentrations do not, in general, exceed 4.6 mmol/l (400 mg/dl).

Medium-chain fatty acids have a low affinity to albumin. In animal experiments administering pure medium-chain triglyceride emulsions, it has been shown that medium-chain fatty acids can cross the blood-brain barrier, if overdosed. No adverse effects were observed with an emulsion providing a mixture of medium-chain triglycerides and long-chain triglycerides, as long-chain triglycerides have an inhibiting effect on medium-chain triglyceride hydrolysis. Therefore, toxic effects on the brain can be excluded after the administration of Nutriflex Omega peri.

Amino acids are incorporated in a variety of proteins in different organs of the body. In addition each amino acid is maintained as free amino acid in the blood and inside cells.

As glucose is water-soluble, it is distributed with the blood over the whole body. At first, the glucose solution is distributed in the intravascular space and then it is taken up into the intracellular space.

No data are available concerning transport of the components through the placental barrier.

### Biotransformation

Amino acids that do not enter protein synthesis are metabolised as follows. The amino group is separated from the carbon skeleton by transamination. The carbon chain is either oxidised directly to CO<sub>2</sub> or utilised as substrate for gluconeogenesis in the liver. The amino group is also metabolised in the liver to urea.

Glucose is metabolised to CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O via the known metabolic routes. Some glucose is utilised for lipid synthesis.

After infusion, triglycerides are hydrolysed to glycerol and fatty acids. Both are incorporated in physiological pathways for energy production, synthesis of biological active molecules, gluconeogenesis and resynthesis of lipids.

In detail, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids replace arachidonic acid as an eicosanoid substrate in cell membranes and decrease the generation of inflammatory eicosanoids and cytokines in the body. This may be of benefit in patients at risk of developing a hyperinflammatory state and sepsis.

### Elimination

Only minor amounts of amino acids are excreted unchanged in urine.

Excess glucose is excreted in urine only if the renal threshold of glucose is reached.

Both the triglycerides of soya-bean oil and medium-chain triglycerides are completely metabolised to CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O. Small amounts of lipids are lost only during sloughing of cells from skin and other epithelial membranes. Renal excretion does virtually not occur.

## **5.3 Preclinical safety data**

Preclinical studies, including safety pharmacology, reproductive and developmental toxicity studies, with a lipid emulsion containing twice the amount of omega-3 acid triglycerides and a correspondingly smaller amount of omega-6 triglycerides revealed no effects other than those expected following administration of high doses of lipids.

Toxic effects of mixtures of nutrients given as substitution therapy at the recommended dosage are not to be expected.

### Reproductive toxicity

Phytoestrogens such as  $\beta$ -sitosterol can be found in various vegetable oils, especially in soya-bean oil. Impairment of fertility was observed in rats and rabbits after subcutaneous and intravaginal administration of  $\beta$ -sitosterol. After administration of pure  $\beta$ -sitosterol a decrease of the testicular weight and a reduction of the sperm concentration in male rats and a lowered pregnancy rate in female rabbits were recorded. However, according to the current state of knowledge the observed effects in animals do not seem to have relevance for clinical use.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Citric acid monohydrate (for pH adjustment)  
Glycerol  
Egg phospholipids for injection  
Sodium oleate  
Sodium hydroxide (for pH adjustment)  
all-rac-alpha-Tocopherol  
Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products for which compatibility has not been documented. See section 6.6.

Nutriflex Omega peri should not be given simultaneously with blood, see sections 4.4 and 4.5.

### **6.3 Shelf life**

*Unopened*  
18 months

*After removing the protective overwrap and after mixing of the contents of the bag*  
Chemical and physicochemical in-use stability of the mixture of amino acids, glucose and fat was demonstrated for 7 days at 2-8 °C and additional 2 days at 25 °C.

*After admixture of compatible additives*

From a microbiological point of view, the product should be used immediately after admixture of additives. If not used immediately after admixture of additives, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

*After first opening (spiking of the infusion port)*

The emulsion is to be used immediately after opening of the container.

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30 °C.

Do not freeze. If accidentally frozen, discard the bag.

Keep the bag in the protective overwrap in order to protect from light.

### **6.5 Nature and contents of container**

Nutriflex Omega peri is supplied in flexible multichamber bags of polypropylene containing:

- 1250 ml (500 ml of amino acids solution + 250 ml of fat emulsion + 500 ml of glucose solution)
- 1875 ml (750 ml of amino acids solution + 375 ml of fat emulsion + 750 ml of glucose solution)
- 2500 ml (1000 ml of amino acids solution + 500 ml of fat emulsion + 1000 ml of glucose solution)

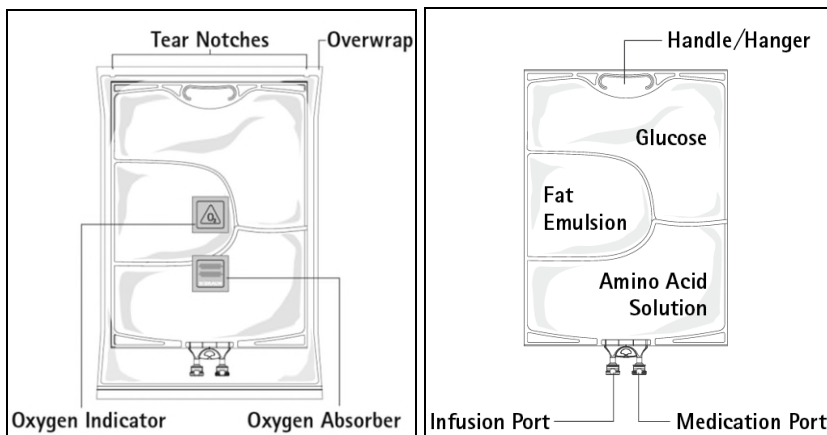


Figure A

Figure B

Figure A: The multichamber bag is packed in a protective overwrap. An oxygen absorber and an oxygen indicator are placed between the bag and the overwrap; the oxygen absorber sachet is made of inert material and contains iron hydroxide.

Figure B: The top chamber contains a glucose solution, the middle chamber contains a fat emulsion, and the bottom chamber contains an amino acid solution.

The top chamber and the middle chamber can be connected with the bottom chamber by opening the intermediate seams (peel seams).

The design of the bag permits mixing of the amino acids, glucose, lipids and electrolytes in a single chamber. Opening the peel seams results in sterile mixing to form an emulsion.

The different container sizes are presented in cartons containing five bags.

Pack sizes: 5 x 1250 ml, 5 x 1875 ml and 5 x 2500 ml.

Not all pack sizes may be marketed.

## 6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements for disposal.

Parenteral nutrition products should be visually inspected for damage, discolouration and emulsion instability before use.

Do not use bags which are damaged. Overwrap, primary bag and the peel seams between the chambers should be intact. Only use if the amino acid and glucose solutions are clear and colourless up to straw-coloured and the lipid emulsion is homogenous with milky white appearance. Do not use if the solutions contain particulate matter. After mixing the three chambers, do not use if the emulsion shows discolouration or signs of phase separation (oil drops, oil layer). Stop the infusion immediately in case of discolouration of the emulsion or signs of phase separation.

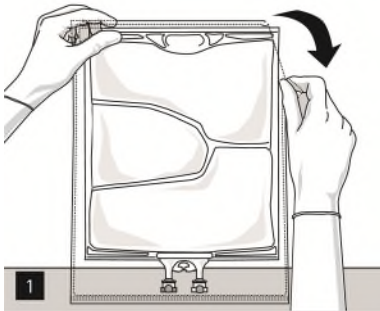
Before opening the overwrap, check the colour of the oxygen indicator (see Figure A). Do not use if the oxygen indicator turned pink. Use only if the oxygen indicator is yellow.

### Preparation of the mixed emulsion

Strict adherence to aseptic handling principles must be complied with.

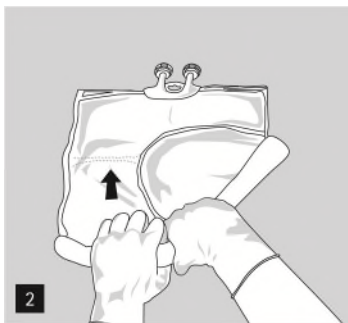
To open: Tear overwrap starting from the tear notches (Fig. 1). Remove the bag from its protective overwrap. Discard overwrap, oxygen indicator and oxygen absorber.

Visually inspect the primary bag for leaks. Leaky bags must be discarded, since the sterility cannot be guaranteed.



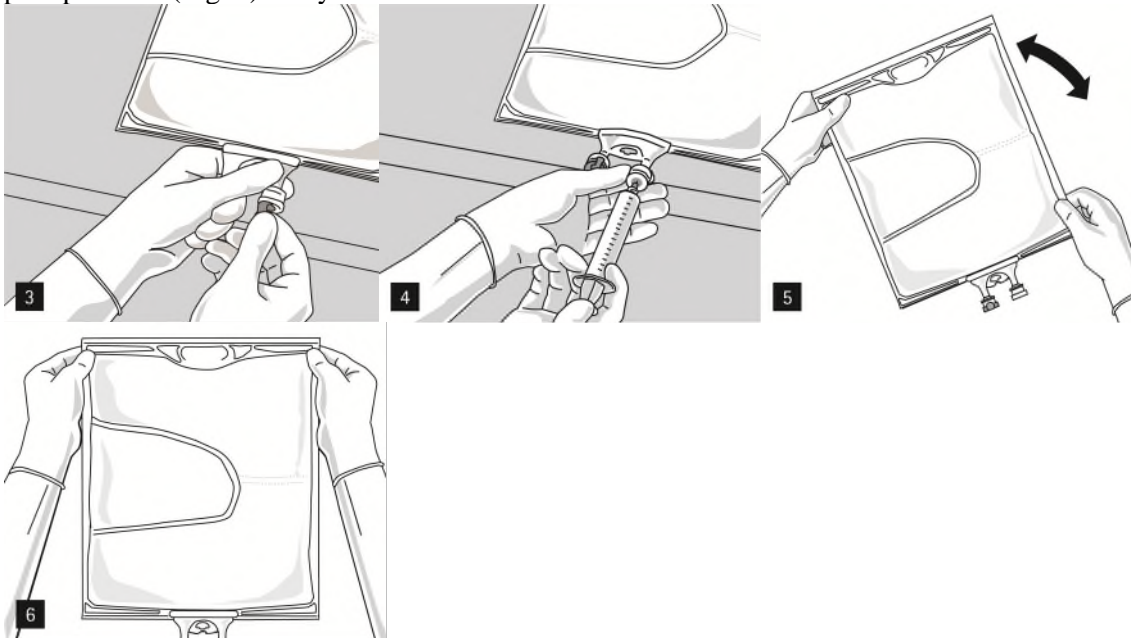
### *Mixing of the bag and additions of additives*

To open and mix the chambers sequentially, roll the bag with both hands, starting first by opening the peel seam that separates the top chamber (glucose) and the bottom chamber (amino acids) (Fig. 2). After mixing of the two clear aqueous solutions, compatible additives should be added via the medication port (Fig. 4).

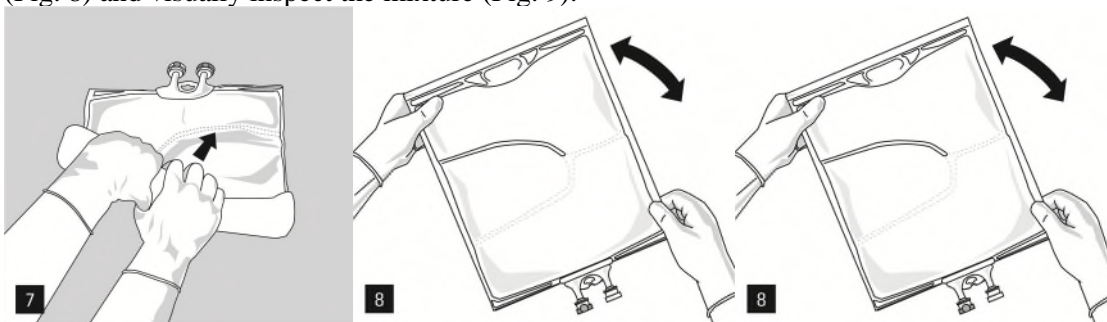


### *Addition of additives*

After removing the aluminium seal (Fig. 3) one can add compatible additives via the medication port (Fig. 4) to the clear aqueous solutions. Mix the contents thoroughly (Fig.5) and visually inspect the mixture for precipitations (Fig. 6). Only clear solution must be used.



Then continue applying pressure so that the peel seam separating the middle chamber (lipids) and the bottom chamber opens (Fig. 7). The mixture is a milky white homogenous oil-in-water emulsion. One can add compatible additives after all chambers are mixed via the medication port (Fig. 4). Mix the contents thoroughly (Fig. 8) and visually inspect the mixture (Fig. 9).



Nutriflex Omega peri can be mixed with the following additives up to the below specified upper concentration limits or maximum amount of additives after supplementation. The resulting admixtures are stable for 7 days between +2 °C to +8 °C plus 2 days at 25 °C.

- Electrolytes: take account of the electrolytes already present in the bag; stability has been demonstrated up to a total quantity of 200 mmol/l of sodium + potassium (sum), 9.6 mmol/l of magnesium and 6.4 mmol/l of calcium in the ternary mixture.
- Phosphate: stability has been demonstrated up to a maximum concentration of 20 mmol/l for inorganic phosphate.
- Alanyl-Glutamin up to 24 g/l.

- Trace elements and vitamins: stability has been demonstrated with commercially available multi-trace elements and multi-vitamins (e.g. Viant, Tracutil, Cernevit) up to the standard dosage recommended by the respective manufacturer of the micronutrient.

Detailed information about the above mentioned additives and the corresponding shelf life of such admixtures can be provided on demand by the manufacturer.

### Preparation for infusion

The emulsion should always be brought to room temperature prior to infusion. Remove the aluminium foil from the infusion port (Fig. 10) and attach the infusion set (Fig. 11). Use a non-vented infusion set or close the air vent when using a vented set. Hang the bag on an infusion stand (Fig. 12) and carry out infusion using the standard technique.



For single use only. Container and unused residues must be discarded after use.

Do not reconnect partially used containers.

If filters are used they must be lipid-permeable (pore size  $\geq 1.2 \mu\text{m}$ ).

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

Postal address  
B. Braun Melsungen AG  
34209 Melsungen  
Germany

Phone: +49-5661-71-0  
Fax: +49-5661-71-4567

**8. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

May 2022

**9. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

List I

## **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>	<b>Dans 1 000 mL</b>	<b>Dans 1 250 mL</b>	<b>Dans 1 875 mL</b>	<b>Dans 2 500 mL</b>
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>	<b>Dans 1 000 mL</b>	<b>Dans 1 250 mL</b>	<b>Dans 1 875 mL</b>	<b>Dans 2 500 mL</b>
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>	<b>Dans 1 000 mL</b>	<b>Dans 1 250 mL</b>	<b>Dans 1 875 mL</b>	<b>Dans 2 500 mL</b>
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>	<b>Dans 1 000 mL</b>	<b>Dans 1 250 mL</b>	<b>Dans 1 875 mL</b>	<b>Dans 2 500 mL</b>
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

	<b>Dans 1 000 mL</b>	<b>Dans 1 250 mL</b>	<b>Dans 1 875 mL</b>	<b>Dans 2 500 mL</b>
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.

	<b>Dans 1 000 mL</b>	<b>Dans 1 250 mL</b>	<b>Dans 1 875 mL</b>	<b>Dans 2 500 mL</b>
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
<b>Dose journalière maximale (mL/kg/j)</b>		<b>41,5</b>			<b>21,5</b>	<b>41,5</b>	
		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) <sup>1)</sup>	≤ 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
<b>Dose journalière maximale (mL/kg/j)</b>		<b>41,5</b>			<b>21,5</b>	<b>41,5</b>	
		correspond à				correspond à	
<b>Energie (kcal/kg/j)</b>							
	<i>Phase aiguë</i>	30-45			20-30	16,4	-
	<i>Phase stable</i>	40-60			25-40	-	31,7
	<i>Phase de rétablissement</i>	55-75	31,7		30-55	-	
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	
<b>Débit de perfusion maximal (mL/kg/h)</b>			<b>1,41</b>	<b>2,81</b>	<b>3,13</b>		<b>0,94</b>	<b>1,88</b>	<b>2,81</b>	
					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
- hypertriglycéridémie 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 K<sub>1</sub>. 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  $\alpha$ -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 CO<sub>2</sub>, 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 CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O 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 CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O. 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  $\beta$ -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  $\beta$ -sitostérol. Après administration de  $\beta$ -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- $\alpha$ -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)

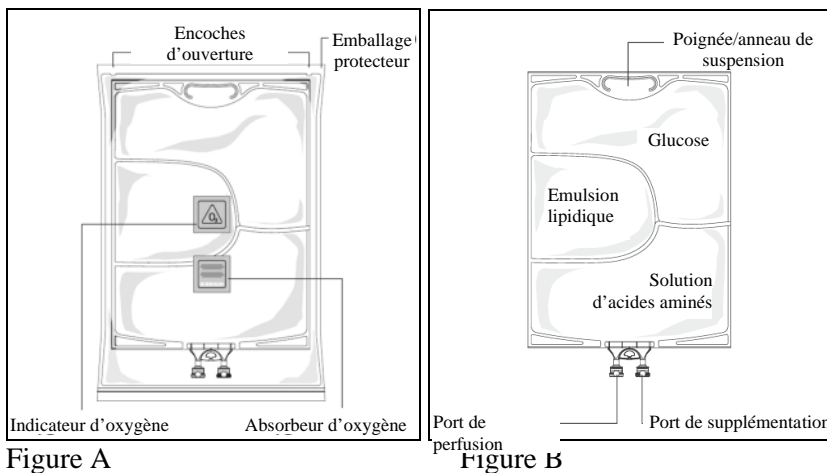


Figure A : La poche compartimentée est conditionnée dans un emballage protecteur. Un absorbant d'oxygène et un indicateur d'oxygène sont placés entre la poche et l'emballage protecteur ; le sachet d'absorbant d'oxygène est constitué d'une substance inerte et contient de l'hydroxyde de fer.

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.

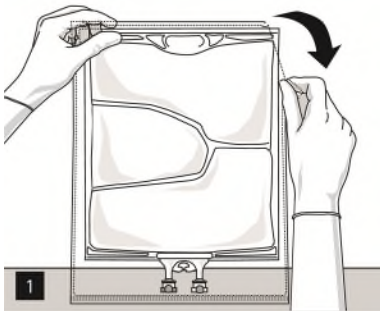
Avant d'ouvrir l'emballage protecteur, contrôler la couleur de l'indicateur d'oxygène (voir la figure A). Ne pas utiliser le produit si l'indicateur d'oxygène est rose. Ne l'utiliser que si l'indicateur d'oxygène est jaune.

### Préparation du mélange

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

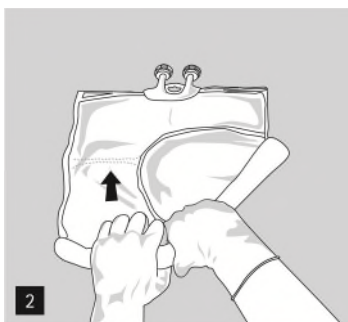
Pour ouvrir, déchirer l'emballage protecteur en utilisant les encoches d'ouverture (fig. 1). Sortir la poche de son emballage protecteur. Jeter l'emballage protecteur, l'indicateur d'oxygène et l'absorbant d'oxygène.

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.



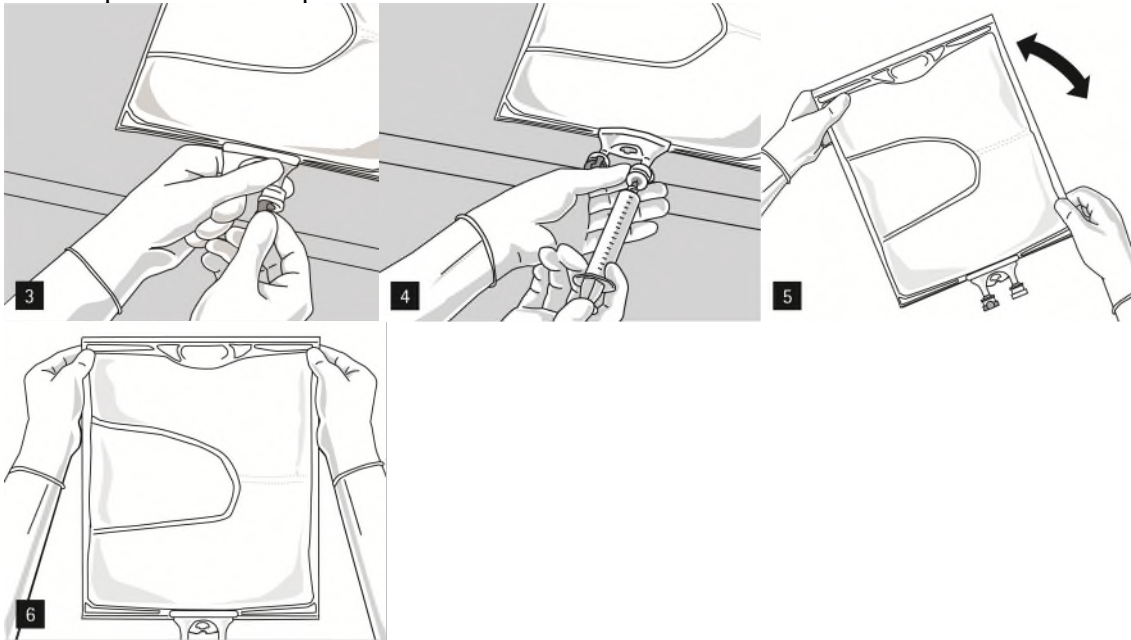
### *Mélange de la poche et ajout d'additifs*

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).

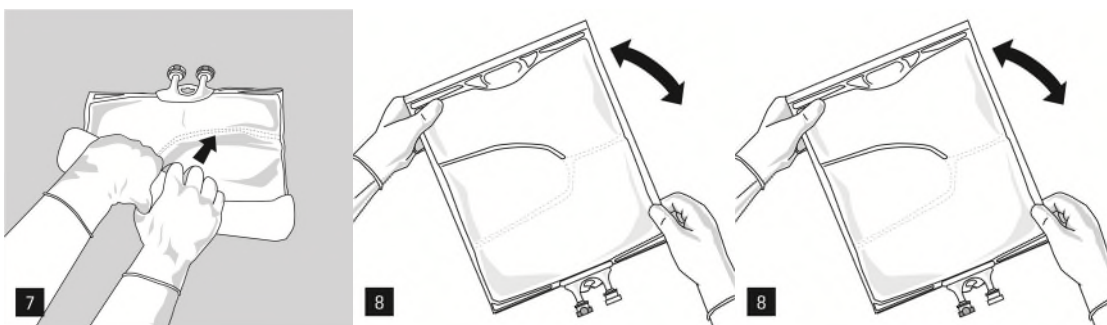


### *Ajout d'additifs*

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**