

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OLIMEL N9, émulsion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

OLIMEL se présente sous la forme d'une poche à 3 compartiments. Chaque poche contient une solution de glucose, une émulsion lipidique et une solution d'acides aminés.

| | Contenus par poche | | |
|--|--------------------|---------|---------|
| | 1000 ml | 1500 ml | 2000 ml |
| Solution de glucose à 27,5% (correspondant à 27,5 g/100 ml) | 400 ml | 600 ml | 800 ml |
| Solution d'acides aminés à 14,2% (correspondant à 14,2 g/100 ml) | 400 ml | 600 ml | 800 ml |
| Émulsion lipidique à 20% (correspondant à 20 g/100 ml) | 200 ml | 300 ml | 400 ml |

Composition de l'émulsion reconstituée, après mélange des contenus des 3 compartiments :

| Substances actives | 1000 ml | 1500 ml | 2000 ml |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|
| Huile d'olive raffinée + huile de soja raffinée ^a | 40,00 g | 60,00 g | 80,00 g |
| Alanine | 8,24 g | 12,36 g | 16,48 g |
| Arginine | 5,58 g | 8,37 g | 11,16 g |
| Acide aspartique | 1,65 g | 2,47 g | 3,30 g |
| Acide glutamique | 2,84 g | 4,27 g | 5,69 g |
| Glycine | 3,95 g | 5,92 g | 7,90 g |
| Histidine | 3,40 g | 5,09 g | 6,79 g |
| Isoleucine | 2,84 g | 4,27 g | 5,69 g |
| Leucine | 3,95 g | 5,92 g | 7,90 g |
| Lysine (sous forme d'acétate de lysine) | 4,48 g (6,32 g) | 6,72 g (9,48 g) | 8,96 g (12,64 g) |
| Méthionine | 2,84 g | 4,27 g | 5,69 g |
| Phénylalanine | 3,95 g | 5,92 g | 7,90 g |
| Proline | 3,40 g | 5,09 g | 6,79 g |
| Sérine | 2,25 g | 3,37 g | 4,50 g |
| Thréonine | 2,84 g | 4,27 g | 5,69 g |
| Tryptophane | 0,95 g | 1,42 g | 1,90 g |
| Tyrosine | 0,15 g | 0,22 g | 0,30 g |
| Valine | 3,64 g | 5,47 g | 7,29 g |
| Glucose (sous forme de glucose monohydraté) | 110,00 g (121,00 g) | 165,00 g (181,50 g) | 220,00 g (242,00 g) |

^a: Mélange d'huile d'olive raffinée (environ 80%) et d'huile de soja raffinée (environ 20%) correspondant à un ratio acides gras essentiels/acides gras totaux de 20%.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Apports nutritionnels de l'émulsion reconstituée pour chaque volume de poche:

| | 1000 ml | 1500 ml | 2000 ml |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Lipides | 40 g | 60 g | 80 g |
| Acides aminés | 56,9 g | 85,4 g | 113,9 g |
| Azote | 9,0 g | 13,5 g | 18,0 g |
| Glucose | 110,0 g | 165,0 g | 220,0 g |
| Énergie : | | | |
| Calories totales env. | 1070 kcal | 1600 kcal | 2140 kcal |
| Calories non protéiques | 840 kcal | 1260 kcal | 1680 kcal |
| Calories glucidiques | 440 kcal | 660 kcal | 880 kcal |
| Calories lipidiques ^a | 400 kcal | 600 kcal | 800 kcal |
| Ratio calories non protéiques / azote | 93 kcal/g | 93 kcal/g | 93 kcal/g |
| Ratio calories glucidiques / lipidiques | 52/48 | 52/48 | 52/48 |
| Calories lipidiques / totales | 37% | 37% | 37% |
| Électrolytes : | | | |
| Phosphate ^b | 3,0 mmol | 4,5 mmol | 6,0 mmol |
| Acétate | 40 mmol | 60 mmol | 80 mmol |
| pH | 6,4 | 6,4 | 6,4 |
| Osmolarité | 1170 mosm/l | 1170 mosm/l | 1170 mosm/l |

^a: Inclut les calories des phospholipides d'œuf purifié

^b: Inclut les phosphates apportés par l'émulsion lipidique

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Après reconstitution:

Émulsion pour perfusion.

Aspect avant reconstitution:

- Les solutions d'acides aminés et de glucose sont claires, incolores ou jaune pâle
- L'émulsion lipidique est homogène et d'aspect laiteux

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

OLIMEL est indiqué pour la nutrition parentérale chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'utilisation d'OLIMEL n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 2 ans, la composition et le volume n'étant pas appropriés (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

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

statique. Dans ce cas, tout ajustement de volume (dosage) doit tenir compte de l'effet que ce changement aura sur le dosage de tous les autres composants nutritionnels contenus dans OLIMEL.

Chez les adultes

La posologie dépend de la dépense énergétique, de l'état clinique, du poids corporel du patient et de sa capacité à métaboliser les constituants d'OLIMEL, ainsi que du supplément d'énergie ou de protéines administré par voie orale/entérale; le volume de la poche doit donc être choisi en conséquence.

Les besoins journaliers moyens sont :

- de 0,16 à 0,35 g d'azote par kg de poids corporel (1 à 2 g d'acides aminés/kg), selon l'état nutritionnel et le degré de stress catabolique du patient,
- de 20 à 40 kcal/kg,
- de 20 à 40 ml de liquide/kg ou de 1 à 1,5 ml par kcal consommée.

Pour OLIMEL, la dose quotidienne maximale est déterminée par l'apport d'acides aminés, 35 ml/kg, correspondant à 2,0 g/kg d'acides aminés, 3,9 g/kg de glucose, 1,4 g/kg de lipides. Pour un patient de 70 kg, cela équivaut à 2450 ml d'OLIMEL par jour, soit un apport de 140 g d'acides aminés, 270 g de glucose et 98 g de lipides (c'est-à-dire, 2058 kcal non protéiques et 2622 kcal totales).

Le débit d'administration doit normalement être augmenté progressivement au cours de la première heure et ajusté ensuite en fonction de la dose à administrer, de l'apport volumique journalier et de la durée de la perfusion.

Pour OLIMEL, le débit maximal de perfusion est de 1,8 ml/kg/heure (sauf en cas de NPID, voir ci-dessous), ce qui correspond à 0,10 g/kg/heure d'acides aminés, 0,19 g/kg/heure de glucose et 0,07 g/kg/heure de lipides.

Patients sous nutrition parentérale intradialytique (NPID) : La nutrition parentérale intradialytique est destinée aux patients sous-alimentés ne souffrant pas d'affection aiguës. Le choix de la formulation et du volume appropriés d'OLIMEL à utiliser pour la NPID doit être décidé en fonction du délai entre les apports spontanés estimés, par exemple lors d'un entretien nutritionnel, et les apports recommandés. En outre, la tolérance métabolique doit être prise en compte. Pour OLIMEL N9, chez les patients sous NPID, le débit de perfusion maximal par heure est de 3,6 ml/kg/heure, ce qui correspond à 0,2 g/kg/heure d'acides aminés, 0,40 g/kg/heure de glucose et 0,14 g/kg/heure de lipides, administrés sur une période de 4 heures.

Chez les enfants âgés de plus de 2 ans et les adolescents

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

La posologie dépend de la dépense énergétique, de l'état clinique, du poids corporel du patient et de sa capacité à métaboliser les constituants d'OLIMEL, ainsi que du supplément d'énergie ou de protéines administré par voie orale/entérale; le volume de la poche doit donc être choisi en conséquence.

Par ailleurs, les besoins quotidiens en liquide, en azote et en énergie diminuent continuellement avec l'âge. Deux groupes, âgés de 2 à 11 ans et de 12 à 18 ans, sont pris en considération.

Pour OLIMEL N9, pour les deux groupes d'âge, la concentration en acides aminés est le facteur limitant pour la dose journalière. Pour les patients âgés de 2 à 11 ans, la concentration en glucose est le facteur limitant pour le débit par heure. Pour les patients âgés de 12 à 18 ans, la concentration en acides aminés est le facteur limitant pour le débit par heure. Ceci a pour conséquence les apports suivants :

| Composant | de 2 à 11 ans | | de 12 à 18 ans | |
|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| | Recommandée ^a | Volume maximal d'OLIMEL N9 | Recommandée ^a | Volume maximal d'OLIMEL N9 |
| Dose journalière maximale | | | | |
| Liquides (ml/kg/jour) | 60 - 120 | 44 | 50 - 80 | 35 |
| Acides aminés (g/kg/jour) | 1 - 2 (jusqu'à 2,5) | 2,5 | 1 - 2 | 2,0 |
| Glucose (g/kg/jour) | 1.4 - 8.6 | 4,8 | 0.7 - 5.8 | 3,9 |
| Lipides (g/kg/jour) | 0,5 - 3 | 1,8 | 0,5 - 2 (jusqu'à 3) | 1,4 |
| Énergie totale (kcal/kg/jour) | 30 - 75 | 47,1 | 20 - 55 | 37,5 |
| Débit maximal par heure | | | | |
| OLIMEL N9 (ml/kg/h) | | 3,3 | | 2,1 |
| Acides aminés (g/kg/h) | 0,20 | 0,19 | 0,12 | 0,12 |
| Glucose (g/kg/h) | 0,36 | 0,36 | 0,24 | 0,23 |
| Lipides (g/kg/h) | 0,13 | 0,13 | 0,13 | 0,08 |

^a valeurs recommandées par les recommandations 2018 ESPGHAN- ESPEN-ESPR

Le débit d'administration doit normalement être augmenté progressivement au cours de la première heure et ajusté ensuite en fonction de la dose à administrer, de l'apport volumique journalier et de la durée de la perfusion.

De manière générale, il est recommandé de débiter la perfusion chez les jeunes enfants par une dose journalière faible et de l'augmenter progressivement jusqu'à la dose maximale (voir ci-dessus).

Mode et durée d'administration

A usage unique.

Une fois la poche ouverte, il est recommandé d'utiliser immédiatement son contenu et de ne pas la conserver pour une perfusion ultérieure.

Après reconstitution, le mélange est une émulsion homogène et d'aspect laiteux.

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

En raison de son osmolarité élevée, OLIMEL ne peut être administré que par une veine centrale.

La durée de perfusion recommandée pour une poche de nutrition parentérale est comprise entre 12 et 24 heures.

La nutrition parentérale peut être poursuivie aussi longtemps que l'état clinique du patient l'exige.

4.3. Contre-indications

L'administration d'OLIMEL est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Chez les nouveau-nés prématurés, les nourrissons et chez les enfants âgés de moins de 2 ans,
- Hypersensibilité aux protéines d'œufs, de soja, d'arachide, au maïs/produits dérivés du maïs (voir rubrique 4.4), aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés,
- Hyperlipidémie sévère, ou troubles graves du métabolisme lipidique caractérisés par de l'hypertriglycéridémie,
- Hyperglycémie sévère,

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une administration excessivement rapide de solutions de nutrition parentérale totale (NPT) peut entraîner des conséquences graves ou fatales.

Si des signes ou des symptômes d'une réaction allergique se manifestent (tels que sueurs, fièvre, frissons, céphalées, rashes cutanés ou dyspnée), la perfusion doit être immédiatement arrêtée. Ce médicament contient de l'huile de soja et des phospholipides d'œuf. Les protéines de soja et d'œuf peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité. Des réactions d'allergie croisée ont été observées entre les protéines de soja et d'arachide.

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

Des précipités vasculaires pulmonaires provoquant une embolie vasculaire pulmonaire et une détresse respiratoire ont été rapportés chez des patients recevant une nutrition parentérale. Certains cas ont eu une issue fatale. L'ajout excessif de calcium et de phosphate augmente le risque de formation de précipités de phosphate de calcium (voir rubrique 6.2).

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

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

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

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

Ne pas ajouter d'autres médicaments ou substances à tout composant de la poche ni à l'émulsion reconstituée sans avoir préalablement vérifié leur compatibilité et la stabilité de la préparation résultante (en particulier la stabilité de l'émulsion lipidique).

La formation de précipités ou la déstabilisation de l'émulsion lipidique pourrait entraîner une occlusion vasculaire (voir rubriques 6.2 et 6.6).

Les troubles graves de l'équilibre hydroélectrolytique, les états graves d'hypervolémie, et les troubles graves du métabolisme doivent être corrigés avant de démarrer la perfusion.

Une surveillance clinique particulière est requise au début d'une perfusion intraveineuse.

Une infection de l'accès vasculaire et une septicémie sont des complications qui peuvent survenir chez les patients recevant une nutrition parentérale, en particulier en cas de mauvais entretien des cathéters ou de pathologies ou de médicaments à effets immunosuppresseurs. Une surveillance attentive des signes, symptômes et résultats d'examen de laboratoire afin de détecter une fièvre/des frissons, une

leucocytose, des complications techniques du dispositif d'accès et une hyperglycémie peut permettre de dépister rapidement une infection. Les patients qui nécessitent une nutrition parentérale sont souvent prédisposés aux complications infectieuses en raison de la malnutrition et/ou d'un état pathologique sous-jacent. Le risque de complications septiques peut être réduit en veillant à utiliser des techniques aseptiques lors de la mise en place et de l'entretien du cathéter, ainsi que lors de la préparation de la formulation nutritionnelle.

L'équilibre hydroélectrolytique, l'osmolarité sérique, les triglycérides sériques, l'équilibre acido-basique, la glycémie, les examens de la fonction hépatique et rénale, les tests de coagulation et la numération sanguine incluant les plaquettes, doivent être contrôlés pendant toute la durée du traitement.

Des taux d'enzymes hépatiques élevés et une cholestase ont été rapportés avec des produits similaires. La surveillance de l'ammonium sérique doit être envisagée si une insuffisance hépatique est suspectée.

Des complications métaboliques peuvent survenir si l'apport de nutriments n'est pas adapté aux besoins du patient, ou si la capacité métabolique des composants alimentaires fournis n'a pas été évaluée de manière précise. Des effets secondaires métaboliques peuvent apparaître en cas d'administration inappropriée ou inadaptée de nutriments ou de composition inadaptée d'un mélange par rapport aux besoins spécifiques du patient.

L'administration des solutions d'acides aminés peut entraîner une insuffisance aigue en folates ; il est donc recommandé de donner de l'acide folique quotidiennement.

Extravasation

Le site du cathéter doit être régulièrement contrôlé pour détecter les signes d'extravasation.

En cas d'extravasation, l'administration doit être interrompue immédiatement, tout en maintenant en place la canule ou le cathéter inséré pour un traitement immédiat du patient. Si possible, une aspiration doit être pratiquée à travers la canule/le cathéter inséré afin de réduire la quantité de liquide présent dans les tissus avant de retirer la canule/le cathéter.

Selon le produit extravasé (y compris les produits mélangés avec OLIMEL le cas échéant) et le stade/l'étendue des lésions éventuelles, des mesures appropriées doivent être prises. Les options thérapeutiques peuvent inclure des interventions non pharmacologiques, pharmacologiques et/ou chirurgicales. En cas d'extravasation importante, un chirurgien esthétique doit être consulté dans les 72 heures.

Le site d'extravasation doit être contrôlé au moins toutes les 4 heures pendant les premières 24 heures, puis une fois par jour

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

Insuffisance hépatique

A utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison du risque d'apparition ou d'aggravation de troubles neurologiques associés à l'hyperammoniémie. Des examens cliniques et de laboratoire réguliers sont nécessaires, notamment les paramètres de la fonction hépatique, le contrôle de la glycémie, des électrolytes et des triglycérides.

Insuffisance rénale

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

Affections hématologiques

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

Affections endocriniennes et troubles du métabolisme

A utiliser avec prudence chez les patients atteints de :

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

Troubles hépatobiliaires

Des affections hépatobiliaires du type cholestase, stéatose hépatique, fibrose et cirrhose pouvant entraîner une insuffisance hépatique, ainsi qu'une cholécystite et une lithiase biliaire sont connues pour se développer chez certains patients sous nutrition parentérale. L'étiologie de ces troubles est considérée comme multifactorielle et peut varier en fonction des patients. Les patients présentant des anomalies de paramètres de laboratoire ou d'autres signes de troubles hépatobiliaires doivent être évalués rapidement par un médecin spécialiste des troubles hépatiques afin d'identifier les possibles causes et facteurs favorisants ainsi que les interventions thérapeutiques et prophylactiques envisageables.

Les concentrations sériques des triglycérides et la capacité de l'organisme à éliminer les lipides doivent être contrôlées régulièrement.

Les concentrations sériques des triglycérides ne doivent pas dépasser 3 mmol/L pendant la perfusion.

En cas de suspicion de troubles du métabolisme lipidique, il est recommandé de mesurer tous les jours la concentration sérique des triglycérides après une période de 5 à 6 heures sans administration de lipides. Chez l'adulte, le sérum doit être limpide au plus tard 6 heures après l'arrêt de la perfusion contenant l'émulsion lipidique. La perfusion suivante ne doit être administrée que lorsque les concentrations sériques des triglycérides sont revenues aux valeurs initiales.

Un syndrome de surcharge graisseuse a été signalé avec des produits similaires. La capacité réduite ou limitée de métaboliser les lipides contenus dans OLIMEL peut entraîner un "syndrome de surcharge graisseuse" pouvant être dû à un surdosage; mais dont les signes et symptômes peuvent également survenir lorsque le produit est administré conformément aux instructions (voir également rubrique 4.8).

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

NE PAS ADMINISTRER PAR UNE VEINE PERIPHERIQUE.

Bien que le produit présente une teneur naturelle en vitamines et oligo-éléments, ces quantités sont insuffisantes pour couvrir les besoins de l'organisme. Des oligo-éléments et des vitamines doivent être ajoutés en quantités suffisantes afin de répondre aux besoins spécifiques du patient et d'éviter toute carence. Consulter les instructions pour réaliser les suppléments de ce produit.

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

Chez les patients souffrant de malnutrition, l'instauration de la nutrition parentérale peut précipiter un déséquilibre liquidien, provoquant un œdème pulmonaire et une insuffisance cardiaque congestive,

ainsi qu'une baisse de la concentration sérique du potassium, du phosphore, du magnésium, ou des vitamines hydrosolubles. Ces changements peuvent survenir dans les 24 à 48 heures ; aussi, la nutrition parentérale doit être initiée lentement et avec précaution, tout en surveillant étroitement et en ajustant correctement les taux de liquides, d'électrolytes, d'oligo-éléments et de vitamines.

Ne pas connecter les poches en série afin d'éviter tout risque d'embolie gazeuse due à l'air résiduel contenu dans la première poche.

Pour prévenir les risques liés à des débits de perfusion excessivement rapides, il est conseillé de respecter une perfusion continue et contrôlée.

Une perfusion intraveineuse d'acides aminés s'accompagne d'une excrétion urinaire accrue d'oligo-éléments, notamment de cuivre et de zinc. Il faut en tenir compte dans le dosage des oligo-éléments, notamment en cas de nutrition par voie intraveineuse de longue durée.

Interférence avec les tests de laboratoire

Les lipides contenus dans cette émulsion peuvent interférer avec les résultats de certains examens de laboratoire (voir rubrique 4.5).

Précautions particulières en pédiatrie

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

OLIMEL n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants âgés de moins de 2 ans car :

- l'apport de glucose est trop bas, menant à un ratio glucose/lipides bas,
- l'absence de cystéine rend le profil d'acides aminés inapproprié,
- la concentration en phosphate est trop basse et le produit ne contient pas d'autres électrolytes,
- les volumes des poches ne sont pas appropriés.

Chez les enfants âgés de plus de deux ans, il faut prévoir un supplément de phosphates et de calcium pour atteindre les volumes recommandés pour l'enfant (environ 0,2 mmol/kg/jour).

Le débit de perfusion maximal est de 3,3 ml/kg/heure chez les enfants âgés de 2 à 11 ans et de 2,1 ml/kg/heure chez les enfants âgés de 12 à 18 ans.

Une supplémentation en oligo-éléments et en vitamines est toujours nécessaire. Des formules pédiatriques doivent être utilisées.

Population gériatrique

En général, la sélection de la dose chez un patient âgé doit être prudente, reflétant la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

OLIMEL ne doit pas être administré simultanément avec du sang par la même tubulure de perfusion en raison du risque de pseudo-agglutination.

Les lipides contenus dans cette émulsion peuvent interférer avec les résultats de certains examens de laboratoire (par exemple, bilirubine, lactate déshydrogénase, saturation du sang en oxygène, hémoglobine sanguine) si le prélèvement sanguin a été réalisé avant l'élimination des lipides (ceux-ci sont normalement éliminés après 5 à 6 heures sans apport de lipides).

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

Certains médicaments tels que l'insuline peuvent interférer avec le système des lipases. L'importance clinique de ce type d'interaction paraît toutefois limitée.

L'héparine administrée à dose clinique peut induire une libération transitoire de lipoprotéine lipase dans la circulation. Il peut en résulter une augmentation initiale de la lipolyse plasmatique suivie d'une diminution transitoire de l'élimination des triglycérides.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée clinique sur l'utilisation d'OLIMEL chez les femmes enceintes. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec OLIMEL (voir rubrique 5.3.). Le produit peut être envisagé, si cela est nécessaire, pendant la grossesse en prenant en compte l'utilisation et les indications d'OLIMEL. OLIMEL ne devra être administré aux femmes enceintes uniquement après un examen attentif.

Allaitement

Les informations sur l'excrétion des composants et des métabolites d'OLIMEL dans le lait maternel sont insuffisantes. La nutrition parentérale peut devenir nécessaire pendant l'allaitement. OLIMEL ne doit être administré aux femmes qui allaitent qu'après un examen attentif.

Fertilité

Aucune donnée adéquate n'est disponible.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Des effets indésirables potentiels peuvent résulter d'une utilisation non appropriée (par exemple, surdosage, vitesse de perfusion trop élevée) (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Au début de la perfusion, tout signe anormal (sueurs, fièvre, frissons, céphalées, rashes cutanés, dyspnée) doit entraîner l'interruption immédiate de la perfusion.

Les effets indésirables rapportés avec OLIMEL N9-840 au cours d'une étude d'efficacité et de tolérance randomisée, en double aveugle et contrôlée par un traitement actif sont listés dans le tableau ci-dessous. Vingt-huit patients présentant divers états médicaux (jeûne postopératoire, malnutrition grave, apport entéral insuffisant ou impossible) ont été inclus et traités ; les patients du groupe OLIMEL ont reçu le produit à raison d'une dose maximale de 40 ml/kg/j sur 5 jours.

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

| Classe de systèmes d'organes | Terme MedDRA préféré | Fréquence ^a |
|---|---|-------------------------------------|
| Affections du système immunitaire | Réactions d'hypersensibilité, notamment hyperhidrose, pyrexie, frissons, céphalée, rash cutané (rash érythémateux, papuleux, pustuleux, maculeux, généralisé), prurit, bouffée de chaleur, dyspnée | Fréquence indéterminée ^b |
| Affections cardiaques | Tachycardie | Fréquent ^a |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Diminution de l'appétit | Fréquent ^a |
| | Hypertriglycémie | Fréquent ^a |
| Affections gastro-intestinales | Douleur abdominale | Fréquent ^a |
| | Diarrhée | Fréquent ^a |
| | Nausée | Fréquent ^a |
| | Vomissements | Fréquence indéterminée ^b |
| Affections vasculaires | Hypertension | Fréquent ^a |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Une extravasation peut entraîner les phénomènes suivants sur le site de perfusion : douleur, irritation, gonflement/œdème, érythème/chaleur, nécrose cutanée, ampoules/vésicules, inflammation, induration, tiraillement de la peau | Fréquence indéterminée ^b |

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

^b : Effets indésirables signalés après la commercialisation d'OLIMEL.

Les réactions indésirables à un médicament (ADR) suivantes ont été décrites dans d'autres sources en rapport avec des produits de nutrition parentérale similaires ; la fréquence de ces réactions est indéterminée.

- Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie
- Affections hépatobiliaires : cholestase, hépatomégalie, jaunisse
- Affections du système immunitaire : hypersensibilité
- Lésions, intoxications et complications d'interventions : Maladie hépatique associée à la nutrition parentérale (voir rubrique 4.4, sous-rubrique « Affections hépatobiliaires »)
- Investigations : hausse de la phosphatase alcaline du sang, hausse des transaminases, hausse de la bilirubine sanguine, enzymes hépatiques élevés
- Affections du rein et des voies urinaires : azotémie
- Affections vasculaires : précipités vasculaires pulmonaires (embolie vasculaire pulmonaire et détresse respiratoire) (voir rubrique 4.4)

Syndrome de surcharge graisseuse (très rare)

Un syndrome de surcharge graisseuse a été signalé avec des produits similaires.

Il peut être provoqué par une administration incorrecte (p. ex. surdose et/ou vitesse de perfusion supérieure à celle recommandée, voir rubrique 4.9) ; toutefois, les signes et symptômes de ce syndrome peuvent également survenir au début d'une perfusion lorsque le produit est administré conformément aux instructions. La capacité réduite ou limitée de métaboliser les lipides contenus dans OLIMEL, accompagnée d'une prolongation de la clairance plasmatique, peut entraîner un "syndrome de surcharge graisseuse". Ce syndrome est associé à une brusque altération de l'état clinique du patient. Il se caractérise par des symptômes tels que de la fièvre, une anémie, une leucopénie, une thrombopénie, des troubles de la coagulation, une hyperlipidémie, une stéatose par infiltration graisseuse (hépatomégalie), une détérioration de la fonction hépatique et des manifestations au niveau du système nerveux central (p. ex. coma). Le syndrome est généralement réversible après l'arrêt de la perfusion de l'émulsion lipidique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de

Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax : (+33) 3 83 65 61 33

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi - Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél. : (+352) 2478 5592

Fax : (+352) 2479 5615

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :

<http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9. Surdosage

En cas d'administration non appropriée (surdosage et/ou débit de perfusion plus rapide que recommandé), des signes d'hypervolémie et d'acidose peuvent se manifester.

Une perfusion trop rapide ou l'administration d'un volume excessivement important du produit peut induire des nausées, des vomissements, des frissons, des céphalées, des bouffées de chaleur, une

hyperhidrose et des perturbations électrolytiques. Dans ce cas, la perfusion doit être immédiatement arrêtée.

Une hyperglycémie, une glycosurie et un syndrome hyperosmolaire peuvent se manifester si la vitesse de perfusion du glucose dépasse la clairance.

Une capacité réduite ou limitée de métabolisation des lipides peut entraîner un "syndrome de surcharge graisseuse", dont les effets sont généralement réversibles après l'arrêt de la perfusion de l'émulsion lipidique (voir également rubrique 4.8).

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Solutions pour nutrition parentérale / associations

Code ATC: B05BA10.

La teneur en azote (acides aminés de la série L) et la valeur énergétique (glucose et triglycérides) d'OLIMEL permettent de maintenir un équilibre azote/énergie adéquat.

Cette formule sans électrolytes permet un apport d'électrolytes par patient à adapter en fonction des besoins spécifiques.

L'émulsion lipidique contenue dans OLIMEL est un mélange d'huile d'olive raffinée et d'huile de soja raffinée (ratio 80/20), dont la répartition approximative d'acides gras est:

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

Le ratio phospholipides/triglycérides est de 0,06.

L'huile d'olive contient des quantités significatives d'alpha-tocophérol qui, combiné avec un apport modéré d'AGPI, contribue à un statut en vitamine E amélioré et à la réduction de la peroxydation lipidique.

La solution d'acides aminés contient 17 acides aminés de la série L (dont 8 acides aminés essentiels) nécessaires à la synthèse protéique.

Les acides aminés représentent également une source d'énergie. Leur oxydation entraîne l'excrétion d'azote sous forme d'urée.

Le profil d'acides aminés se définit comme suit :

- acides aminés essentiels/acides aminés totaux : 44,8%
- acides aminés essentiels (g) / azote total (g) : 2,8%
- acides aminés à chaîne ramifiée/acides aminés totaux : 18,3%.

Le glucose est la source d'hydrates de carbone.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les constituants d'OLIMEL (acides aminés, glucose et lipides) sont distribués, métabolisés et éliminés comme s'ils avaient été administrés individuellement.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun essai préclinique avec OLIMEL n'a été mené.

Des études de toxicité précliniques effectuées avec l'émulsion lipidique contenue dans OLIMEL ont mis en évidence des modifications habituellement observées lors d'un apport élevé en émulsion lipidique : stéatose hépatique, thrombocytopenie et taux de cholestérol élevé.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Compartiment de l'émulsion lipidique:

Phospholipides d'œuf purifié, glycérol, oléate de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

Compartiment de la solution d'acides aminés:

Acide acétique glacial (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

Compartiment de la solution de glucose:

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ne pas ajouter d'autres médicaments ou substances à tout composant de la poche ou à l'émulsion reconstituée sans vérifier préalablement leur compatibilité et la stabilité de la préparation obtenue (notamment, la stabilité de l'émulsion lipidique).

Des incompatibilités peuvent se produire par exemple avec une acidité excessive (pH faible) ou une teneur non appropriée en cations divalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}), ce qui peut déstabiliser l'émulsion lipidique. Comme avec tous les mélanges pour nutrition parentérale, il convient de tenir compte des taux de calcium et de phosphate. Un ajout excessif de calcium et de phosphate, en particulier sous forme de sels minéraux, peut entraîner la formation de précipités de phosphate de calcium.

En raison du risque de précipitation, OLIMEL ne doit pas être administré par la même ligne de perfusion que l'ampicilline ou la fosphénytoïne ni mélangé à ces deux produits.

Vérifier la compatibilité avec les solutions administrées simultanément par le même set d'administration, cathéter ou canule.

Ne pas administrer avant, pendant ou après une perfusion de sang en utilisant le même équipement en raison du risque de pseudo-agglutination.

6.3. Durée de conservation

2 ans si le suremballage est intact.

Après reconstitution:

Il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après ouverture des soudures non permanentes situées entre les 3 compartiments. Toutefois, une fois reconstituée, la stabilité de l'émulsion a été démontrée pendant 7 jours (entre 2°C et 8°C), suivis de 48 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Après ajout de suppléments (électrolytes, oligo-éléments et vitamines, voir rubrique 6.6):

Pour des mélanges spécifiques, la stabilité en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours (entre 2°C et 8°C), suivis de 48 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit après mélange doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation, après mélange et avant utilisation, relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si l'addition de suppléments a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

A conserver dans le suremballage.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poche à 3 compartiments est une poche en plastique multicouches. Le matériau de la couche intérieure (de contact) de la poche est un mélange de copolymères polyoléfiniques et est compatible avec les solutions d'acides aminés, de glucose et les émulsions lipidiques. Les autres couches sont en polyéthylène-acétate de vinyle (EVA) et copolyester.

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

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

La poche est conditionnée dans un suremballage étanche à l'oxygène avec un sachet absorbant d'oxygène.

Présentations

Poche de 1000 ml : 1 carton de 6 poches

Poche de 1500 ml : 1 carton de 4 poches

Poche de 2000 ml : 1 carton de 4 poches.

1 poche de 1000 ml, 1500 ml et 2000 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulationPour ouvrir

Retirer la surpoche de protection.

Jeter le sachet absorbant d'oxygène.

Vérifier l'intégrité de la poche et des soudures non permanentes. Utiliser uniquement si la poche n'est pas endommagée, si les soudures non permanentes sont intactes (c'est-à-dire, sans mélange des contenus des 3 compartiments) ; si la solution d'acides aminés et la solution glucidique sont limpides, incolores ou légèrement jaunes, et pratiquement exemptes de particules visibles ; et si l'émulsion lipidique est un liquide homogène d'aspect laiteux.

Mélange des solutions et de l'émulsion

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

Enrouler manuellement la poche sur elle-même en commençant par le haut de la poche (côté œillet de suspension). Les soudures non permanentes disparaîtront du côté des embouts. Continuer d'enrouler la poche jusqu'à ce que les soudures soient ouvertes sur environ la moitié de leur longueur.

Mélanger en retournant la poche au moins 3 fois.

Après reconstitution, le mélange est une émulsion homogène et laiteuse.

Supplémentations

La capacité de la poche est suffisante pour permettre des supplémentations telles que des vitamines, des électrolytes et des oligo-éléments.

Toute supplémentation (y compris de vitamines) peut être faite dans le mélange reconstitué (après ouverture des soudures non permanentes et mélange du contenu des 3 compartiments).

Des vitamines peuvent également être ajoutées au compartiment de glucose avant reconstitution du mélange (avant rupture des soudures non permanentes et mélange des 3 compartiments).

Pour les ajouts aux formules contenant des électrolytes, les électrolytes déjà présents dans la poche doivent être pris en compte.

Les supplémentations doivent se faire dans des conditions d'asepsie et par un personnel qualifié.

Des électrolytes peuvent être ajoutés à OLIMEL, dans les limites du tableau ci-dessous:

| Pour 1000 ml | | | |
|-----------------------|--------------------------|---|---------------------------------|
| | Quantité présente | Addition supplémentaire maximale | Quantité totale maximale |
| Sodium | 0 mmol | 150 mmol | 150 mmol |
| Potassium | 0 mmol | 150 mmol | 150 mmol |
| Magnésium | 0 mmol | 5,6 mmol | 5,6 mmol |
| Calcium | 0 mmol | 5,0 (3,5 ^a) mmol | 5,0 (3,5 ^a) mmol |
| Phosphate inorganique | 0 mmol | 8,0 mmol | 8,0 mmol |
| Phosphate organique | 3 mmol ^b | 22 mmol | 25 mmol |

a : Valeur correspondant à l'ajout de phosphate inorganique.

b : inclut les phosphates provenant de l'émulsion lipidique

Oligo-éléments et vitamines

La stabilité a été démontrée avec les préparations de vitamines et d'oligoéléments disponibles dans le commerce (contenant 1 mg de fer maximum).

La compatibilité pour d'autres suppléments est disponible sur demande.

Pour effectuer un ajout:

- Respecter les conditions d'asepsie,
- Préparer le site d'injection de la poche,
- Ponctionner le site d'injection et injecter les additifs à l'aide d'une aiguille pour injection ou d'un dispositif de reconstitution,
- Mélanger le contenu de la poche et les additifs.

Préparation de la perfusion

Respecter les conditions d'asepsie.

Suspendre la poche.

Retirer le protecteur en plastique de l'embout d'administration.

Insérer fermement le perforateur du set de perfusion dans l'embout d'administration.

Administration

A usage unique.

Administrer uniquement le médicament après avoir rompu les soudures non permanentes entre les 3 compartiments et mélanger le contenu des 3 compartiments.

Vérifier qu'il n'y a pas de séparation des phases dans l'émulsion finale à perfuser.

Une fois la poche ouverte, utiliser immédiatement son contenu. Ne jamais conserver la poche ouverte pour une perfusion ultérieure. Ne pas reconnecter des poches partiellement utilisées.

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

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

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

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

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

1000 ml: BE370973

1500 ml: BE370982

2000 ml: BE370991

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

Date de première autorisation : 04 juin 2010

Date de dernier renouvellement : 21 juillet 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2020

Date d'approbation : 04/2020