

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NUMETZAH G13%E, émulsion pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ce médicament se présente sous la forme d'une poche à trois compartiments. Chaque poche contient une combinaison stérile apyrogène avec une solution de glucose, une solution pédiatrique d'acides aminés avec des électrolytes et une émulsion lipidique, comme décrit ci-dessous.

Volume de la poche	Solution de glucose à 50 %	Solution d'acides aminés à 5,9 % contenant des électrolytes	Émulsion lipidique à 12,5 %
300 ml	80 ml	160 ml	60 ml

Si l'administration de lipides n'est pas souhaitable, la conception de la poche permet d'ouvrir uniquement la soudure pelable séparant les compartiments d'acides aminés/électrolytes et la solution de glucose, tout en gardant intacte la soudure séparant les compartiments d'acides aminés et de l'émulsion lipidique. Le contenu de la poche peut donc être perfusé avec ou sans lipides.

La composition du médicament, après avoir mélangé le contenu des deux compartiments (acides aminés et glucose, 2 compartiments, 240 ml de solution) ou trois compartiments (acides aminés, glucose et lipides, 3 compartiments, 300 ml d'émulsion) est présentée dans le tableau suivant.

Composition		
Substance active	2 CP* ouverts (240 ml)	3 CP** ouverts (300 ml)
<b>Compartiment des Acides Aminés</b>		
Alanine	0,75 g	0,75 g
Arginine	0,78 g	0,78 g
Acide aspartique	0,56 g	0,56 g
Cystéine	0,18 g	0,18 g
Acide glutamique	0,93 g	0,93 g
Glycine	0,37 g	0,37 g
Histidine	0,35 g	0,35 g
Isoleucine	0,62 g	0,62 g
Leucine	0,93 g	0,93 g
Lysine monohydratée équivalent à Lysine	1,15 g (1,03 g)	1,15 g (1,03 g)
Méthionine	0,22 g	0,22 g
Chlorhydrate d'ornithine équivalent à Ornithine	0,30 g (0,23 g)	0,30 g (0,23 g)
Phénylalanine	0,39 g	0,39 g
Proline	0,28 g	0,28 g
Sérine	0,37 g	0,37 g
Taurine	0,06 g	0,06 g
Thréonine	0,35 g	0,35 g
Tryptophane	0,19 g	0,19 g
Tyrosine	0,07 g	0,07 g
Valine	0,71 g	0,71 g
Acétate de potassium	0,61 g	0,61 g

Chlorure de calcium, dihydraté	0,55 g	0,55 g
Acétate de magnésium, tétrahydraté	0,10 g	0,10 g
Glycérophosphate de sodium hydraté	0,98 g	0,98 g
<b>Compartiment de la solution de glucose</b>		
Glucose monohydrate Équivalent à glucose anhydre	44,00 g (40,00 g)	44,00 g (40,00 g)
<b>Compartiment de l'émulsion lipidique</b>		
Huile d'olive raffinée (environ 80 %) + huile de soja raffinée (environ 20 %)	-	7,5 g

\*2 CP = deux compartiments de la poche, \*\*3 CP = trois compartiments de la poche.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Les apports de l'émulsion/la solution reconstituée sont les suivants :

<b>Composition</b>				
	<b>2 CP ouverts</b>		<b>3 CP ouverts</b>	
Par unité de volume (ml)	<b>240</b>	<b>100</b>	<b>300</b>	<b>100</b>
Azote (g)	1,4	0,59	1,4	0,47
Acides aminés (g)	9,4	3,9	9,4	3,1
Glucose (g)	40,0	16,7	40,0	13,3
Lipides (g)	0	0	7,5	2,5
<b><u>Énergie</u></b>				
Calories totales (kcal)	198	82	273	91
Calories non protéiques (kcal)	160	67	235	78
Calories glucidiques (kcal)	160	67	160	53
Calories lipidiques <sup>a</sup> (kcal)	0	0	75	25
Ratio calories non protéiques/azote (kcal/g N)	113	113	165	165
Ratio calories lipidiques/ calories non protéiques (%)	-	-	32	32
Ratio calories lipidiques/ calories totales (%)	-	-	28	28
<b><u>Électrolytes</u></b>				
Sodium (mmol)	6,4	2,7	6,6	2,2
Potassium (mmol)	6,2	2,6	6,2	2,1
Magnésium (mmol)	0,47	0,20	0,47	0,16
Calcium (mmol)	3,8	1,6	3,8	1,3
Phosphate <sup>b</sup> (mmol)	3,2	1,3	3,8	1,3
Acétate (mmol)	7,2	3,0	7,2	2,4
Malate (mmol)	3,2	1,3	3,2	1,1
Chlorure (mmol)	9,3	3,9	9,3	3,1
pH (env.)	5,5	5,5	5,5	5,5
Osmolarité env. (mOsm/l)	1 400	1 400	1 150	1 150

<sup>a</sup> Incluant les calories des phospholipides d'œuf pour injection.

<sup>b</sup> Incluant les phosphates apportés par les phospholipides d'œuf pour injection de l'émulsion lipidique.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Émulsion pour perfusion

Aspect avant reconstitution :

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

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

NUMETZAH G13%E est indiqué pour la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés lorsque l'alimentation orale ou la nutrition entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie dépend de la dépense énergétique, du poids, de l'âge, de l'état clinique du patient, et de sa capacité à métaboliser les constituants de NUMETZAH G13%E, ainsi que du supplément d'énergie ou de protéines administré par voie orale/entérale. La composition totale en électrolytes et en macronutriments varie selon le nombre de compartiments ouverts (voir rubrique 2).

La dose journalière maximale ne doit pas être dépassée. En raison de la composition fixe de la poche tricompartimentée, la capacité à répondre simultanément à tous les besoins nutritionnels peut ne pas être possible. Il existe des situations cliniques où les patients ont besoin de quantité de nutriments différant de la composition fixe.

Le débit de perfusion par heure et le volume journalier maximal recommandés varient en fonction du constituant. Si les limites du débit de perfusion ou du volume sont atteintes, cela définit la dose journalière maximale. Les recommandations concernant le débit de perfusion par heure et le volume journalier maximal sont les suivants:

	<b>2 CP ouverts (240 ml)</b>	<b>3 CP ouverts (300 ml)</b>
Débit de perfusion maximal en ml/kg/h	5,1	6,4
Correspondant à :		
Acides aminés en g/kg/h	0,20 <sup>a</sup>	0,20 <sup>a</sup>
Glucose en g/kg/h	0,85	0,85
Lipides en g/kg/h	0	0,16
Volume maximal en ml/kg/jour	102,3	127,9
Correspondant à :		
Acides aminés en g/kg/j	4,0 <sup>a</sup>	4,0 <sup>a</sup>
Glucose en g/kg/j	17,1	17,1
Lipides en g/kg/j	0	3,2

<sup>a</sup> Limites conformément aux recommandations de l'ESPEN et de l'ESPGHAN

Il se peut que NUMETZAH G13%E ne convienne pas à certains nouveau-nés prématurés, car l'état clinique du patient peut nécessiter l'administration de formulations individualisées pour satisfaire ses besoins spécifiques définis par le médecin.

#### Mode d'administration

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

Lorsqu'elle est utilisée chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans, la solution (en poches et kits d'administration) doit être protégée de l'exposition à la lumière jusqu'à la fin de l'administration (voir les rubriques 4.4, 6.3 et 6.6).

En raison de son osmolarité élevée, NUMETZAH G13%E non dilué peut être uniquement administré par une veine centrale. Néanmoins, une dilution suffisante de NUMETZAH G13%E avec de l'eau pour préparations injectables réduit l'osmolarité et permet une perfusion par une veine périphérique. La formule suivante indique l'influence de la dilution sur l'osmolarité des poches.

$$\text{Osmolarité finale} = \frac{\text{Volume de la poche} * \text{Osmolarité initiale}}{\text{Eau ajoutée} + \text{Volume de la poche}}$$

Le tableau suivant indique des exemples d'osmolarité de mélanges avec 2 CP et 3 CP ouverts après ajout d'eau pour préparations injectables :

	<b>Acides aminés et glucose (2 CP ouverts)</b>	<b>Acides aminés, glucose et lipides (3 CP ouverts)</b>
Volume initial dans la poche (ml)	240	300
Osmolarité initiale (mOsm/l env.)	1400	1150
Volume d'eau ajouté (ml)	240	300
Volume final après ajout (ml)	480	600
Osmolarité après ajout (mOsm/l environ)	700	575

Le débit doit être augmenté progressivement au cours de la première heure. Lors de l'arrêt de NUMETZAH G13%E, le débit doit être diminué progressivement au cours de la dernière heure. Le débit d'administration doit être ajusté en fonction de la dose à administrer, de l'apport volumique journalier et de la durée de la perfusion, voir rubrique 4.9.

Chez les nouveau-nés prématurés, une administration parentérale continue sur 24 heures est généralement recommandée. Néanmoins, une même poche ne doit pas être ouverte, suspendue et administrée pendant plus de 24 heures. Les perfusions cycliques doivent être gérées en fonction de la tolérance métabolique du patient.

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

Ce produit contient des électrolytes et peut ensuite être supplémenté par des préparations commerciales d'électrolytes, selon l'appréciation du médecin et en fonction des besoins cliniques du patient, voir rubrique 6.6.

Des vitamines et des oligo-éléments peuvent être ajoutés selon l'appréciation du médecin et en fonction des besoins cliniques du patient, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Les contre-indications générales à l'administration intraveineuse de NUMETZAH G13%E en poche à 2 compartiments ouverts sont les suivantes:

- hypersensibilité aux protéines d'œuf, de soja ou d'arachide ou à l'une des substances actives, aux excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux composants de la poche,

- anomalie congénitale du métabolisme des acides aminés,
- concentrations plasmatiques élevées et pathologiques en sodium, potassium, magnésium, calcium et/ou phosphore,
- traitement concomitant par ceftriaxone même si des lignes de perfusion séparées sont utilisées. Voir rubriques 4.4, 4.5 et 6.2,
- hyperglycémie sévère.

L'ajout de lipides (administration intraveineuse de NUMETZAH G13%E en poche à 3 compartiments ouverts) est contre-indiqué dans les situations cliniques supplémentaires suivantes :

- hyperlipidémie sévère ou troubles sévères du métabolisme lipidique caractérisés par une hypertriglycéridémie.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Si des signes ou des symptômes d'une réaction allergique se manifestent (tels que fièvre, sueurs, frissons, céphalées, éruptions cutanées ou dyspnée), la perfusion doit être immédiatement arrêtée.

NUMETZAH G13%E contient du glucose produit à partir d'amidon de maïs. Il doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant une allergie connue au maïs ou aux produits dérivés du maïs.

Des cas de réactions fatales avec des précipités calcium-ceftriaxone dans les poumons et les reins chez les nouveau-nés prématurés ont été décrits.

Chez des nourrissons prématurés, le traitement concomitant avec la ceftriaxone est contre-indiqué (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. Dans certains cas, une issue fatale s'est produite. Un ajout excessif de calcium et de phosphate augmente le risque de formation de précipités de phosphate de calcium (voir rubrique 6.2). Une formation de précipité suspecté dans la circulation sanguine a aussi été rapportée.

En plus d'une inspection de la solution, le dispositif de perfusion et le cathéter doivent aussi être régulièrement vérifiés afin de détecter toute formation de précipités.

En cas d'apparition de signes de détresse respiratoire, la perfusion doit être arrêtée et une évaluation médicale effectuée.

Aucune solution ne peut être ajoutée à la poche sans en vérifier préalablement la compatibilité, étant donné que la formation de précipités ou la déstabilisation de l'émulsion lipidique peut entraîner une occlusion vasculaire (voir rubriques 6.2 et 6.6).

Une infection et une septicémie peuvent survenir en cas d'utilisation de cathéters intraveineux pour l'administration de formules parentérales ou en cas d'entretien défectueux des cathéters. Les effets immunosuppresseurs de certaines maladies ou de certains médicaments peuvent accroître le risque d'infection et de septicémie. Une surveillance clinique étroite et la réalisation d'examen de laboratoire afin de contrôler la survenue de fièvre/frissons, de leucocytose, de complications techniques liées au dispositif d'accès et d'hyperglycémie peuvent contribuer à une détection rapide des infections. Les patients qui nécessitent une nutrition parentérale sont souvent prédisposés à des complications infectieuses dues à la malnutrition et/ou à leur pathologie sous-jacente. Le risque de complications septiques peut être réduit en insistant sur l'utilisation d'une technique aseptique lors du positionnement et de l'entretien du cathéter, ainsi que lors de la préparation de la formule nutritionnelle.

Un syndrome de surcharge graisseuse a été rapporté avec des produits similaires. Une diminution de la capacité d'élimination des lipides contenus dans NUMETZAH G13%E peut conduire à un « syndrome de surcharge graisseuse ».

La réalimentation de patients fortement dénutris peut entraîner l'apparition du syndrome de réalimentation, caractérisé par une modification de la répartition intracellulaire du potassium, du phosphore et du magnésium lors de la phase d'anabolisme. Un déficit en thiamine et une rétention d'eau peuvent également se développer. Il est recommandé de commencer la nutrition parentérale lentement et avec précaution, en surveillant attentivement le bilan hydrique, les électrolytes, les oligo-éléments et les vitamines.

NUMETZAH G13%E doit uniquement être administré par une veine centrale, sauf si une dilution appropriée est effectuée (voir rubrique 4.2). En cas de supplémentation de la formulation, l'osmolarité du mélange final doit être mesurée avant administration par une veine périphérique afin d'éviter toute irritation veineuse ou lésion tissulaire en cas d'extravasation de la solution. L'administration périphérique de NUMETZAH G13%E a conduit à une extravasation engendrant des lésions des tissus mous et une nécrose cutanée.

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.

Les lipides, les vitamines, les apports en électrolytes supplémentaires et les oligo-éléments doivent être administrés selon les besoins.

### **Précautions d'emploi**

Ne pas ajouter d'autres médicaments ou substances à l'un des trois compartiments de la poche ou à la solution/l'émulsion reconstituée sans vérifier préalablement leur compatibilité et la stabilité de la préparation obtenue (notamment la stabilité de l'émulsion lipidique) (voir rubriques 6.2 et 6.6).

L'exposition à la lumière des solutions pour la nutrition parentérale par voie intraveineuse, notamment après l'ajout d'un mélange d'oligo-éléments et/ou de vitamines, peut avoir des effets négatifs sur les résultats cliniques chez les nouveau-nés, en raison de la production de peroxydes et d'autres produits de dégradation. Lorsqu'il est utilisé chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans, NUMETZAH G13%E doit être protégé de la lumière ambiante jusqu'à la fin de l'administration (voir les rubriques 4.2, 6.3 et 6.6).

L'équilibre hydro-électrolytique, y compris le magnésium, l'osmolarité sérique, les concentrations sériques en triglycérides, l'équilibre acido-basique, la glycémie, les analyses de la fonction hépatique et rénale, l'hémogramme, y compris la numération des plaquettes et les facteurs de coagulation, doivent être régulièrement contrôlés pendant toute la durée du traitement.

En cas d'états instables (par exemple, après des états post-traumatiques graves, un diabète décompensé, la phase aiguë d'un choc circulatoire, la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, une acidose métabolique grave, une septicémie sévère et un coma hyperosmolaire), l'administration de NUMETZAH G13%E doit faire l'objet d'une surveillance et d'un ajustement selon les besoins cliniques du patient.

Les données disponibles sur l'administration de NUMETZAH G13%E chez les nouveau-nés prématurés de moins de 28 semaines d'âge gestationnel sont limitées.

### **Affections cardiovasculaires**

A utiliser avec prudence chez les patients souffrant d'œdème pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque. Le bilan hydrique doit être surveillé attentivement chez ces patients.

### Affections rénales

A utiliser avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Le bilan hydro-électrolytique, y compris le magnésium, doit être surveillé attentivement chez ces patients.

Les troubles sévères de l'équilibre hydro-électrolytique, les surcharges importantes de liquides et les troubles métaboliques sévères doivent être corrigés avant le début de la perfusion.

### Affections hépatiques/gastro-intestinales

A utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, notamment de cholestase ou présentant une augmentation des enzymes hépatiques. La fonction hépatique doit être surveillée attentivement.

### Affections endocriniennes et troubles du métabolisme

Des complications métaboliques peuvent survenir si l'apport de nutriments n'est pas adapté aux besoins du patient ou si la capacité métabolique pour un composant alimentaire donné n'a pas été évaluée avec précision. Des effets métaboliques indésirables peuvent résulter de l'administration de nutriments inadéquats ou en trop grande quantité ou de la composition inappropriée d'un mélange compte-tenu des besoins spécifiques du patient.

Les concentrations sériques en triglycérides et la capacité de l'organisme à métaboliser les lipides doivent être régulièrement contrôlés. En cas de suspicion de troubles du métabolisme lipidique, il est recommandé de mesurer la concentration sérique en triglycérides si cela est cliniquement nécessaire.

En cas d'hyperglycémie, le débit de perfusion de NUMETZAH G13%E doit être ajusté et/ou de l'insuline doit être administrée, voir rubrique 4.9.

### Affections hématologiques

A utiliser avec prudence chez les patients souffrant de troubles graves de la coagulation. L'hémogramme et les facteurs de coagulation doivent être surveillés attentivement.

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

Aucune étude d'interaction pharmacodynamique n'a été réalisée avec NUMETZAH G13%E.

NUMETZAH G13%E ne doit pas être administré simultanément avec du sang par la même tubulure de perfusion en raison du risque de pseudo-agglutination.

Comme avec les autres solutions pour perfusion contenant du calcium, un traitement concomitant par ceftriaxone et NUMETZAH G13%E est contre-indiqué chez les nourrissons nouveau-nés prématurés (voir rubriques 4.3, 4.4 et 6.2).,

L'huile d'olive et l'huile de soja possèdent une teneur naturelle en vitamine K1 susceptible d'entraver l'activité anticoagulante de la coumarine (ou de dérivés de la coumarine tels que la warfarine).

En raison de la teneur en potassium de NUMETZAH G13%E, il convient d'être particulièrement attentif aux patients traités simultanément avec un diurétique d'épargne potassique (amiloride, spironolactone, triamtérène) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les immunosuppresseurs ( tacrolimus et cyclosporine) en raison du risque d'hyperkaliémie.

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 une période de 5 à 6 heures sans apport additionnel de lipides.

Voir également la rubrique 6.2 Incompatibilités.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Sans objet étant donné que le produit est destiné à des nourrissons nouveau-nés prématurés.

##### Allaitement

Sans objet étant donné que le produit est destiné à des nourrissons nouveau-nés prématurés.

##### Fertilité

Le produit contient du glucose, une solution d'acides aminés pédiatrique, des électrolytes et une émulsion lipidique ; les effets sur la fertilité sont improbables.

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

Sans objet.

#### 4.8 Effets indésirables

##### 4.8.1 Effets indésirables issus des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation

La sécurité d'emploi et l'administration de NUMETZAH G13%E ont été évaluées dans le cadre d'une seule étude de phase III. Cent cinquante-neuf (159) patients pédiatriques ont été inclus dans l'étude et traités par NUMETZAH.

Les données regroupées issues des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation indiquent les effets indésirables médicamenteux (EIM) suivants pour NUMETZAH :

<b>Effets indésirables issus des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation</b>		
<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Terme préférentiel MedDRA</b>	<b>Fréquence<sup>b</sup></b>
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION	Hypophosphatémie <sup>a</sup> Hyperglycémie <sup>a</sup> Hypercalcémie <sup>a</sup> Hypertriglycéridémie <sup>a</sup> Hyperlipidémie <sup>a</sup> Hyponatrémie <sup>a</sup>	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Fréquent
AFFECTIONS HÉPATO-BILIAIRES	Cholestase	Peu fréquent
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ	Nécrose cutanée <sup>c</sup>	Indéterminée
	Lésions des tissus mous <sup>c</sup>	Indéterminée
TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Extravasation <sup>c</sup>	Indéterminée

<sup>a</sup> Prélèvements sanguins effectués pendant la perfusion (sans jeûne).



<sup>b</sup> L'évaluation de la fréquence se base sur les catégories suivantes: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<sup>c</sup> Ces effets indésirables n'ont été signalés que pour NUMETZAH G13%E et G16%E lorsqu'ils ont été administrés par voie périphérique avec une dilution insuffisante (voir rubrique 4.4).

#### 4.8.2 Autres effets de classes

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres mélanges de nutrition parentérale :

- Syndrome de surcharge graisseuse: peut survenir en cas d'administration inappropriée (p. ex. surdosage et/ou débit de perfusion plus rapide que recommandé, voir rubrique 4.9) ; cependant, les signes et les symptômes de ce syndrome peuvent également survenir lorsque le produit est administré conformément aux instructions. La diminution de la capacité à métaboliser les lipides contenus dans NUMETZAH G13%E associée à une clairance plasmatique prolongée peut provoquer un « syndrome de surcharge graisseuse ». Ce syndrome s'accompagne d'une brusque altération de l'état clinique du patient et se caractérise par des symptômes tels que hyperlipidémie, fièvre, stéatose hépatique (hépatomégalie), détérioration de la fonction hépatique, anémie, leucopénie, thrombocytopénie, troubles de la coagulation et manifestations du système nerveux central (p. ex. un coma). Le syndrome est généralement réversible après l'arrêt de la perfusion de l'émulsion lipidique.
- Précipités vasculaires pulmonaires (embolie vasculaire pulmonaire et détresse pulmonaire) (voir rubrique 4.4.).

#### **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](http://www.afmps.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto: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](mailto: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](mailto: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 nausées, des vomissements, des frissons, des déséquilibres électrolytiques et des signes d'hypervolémie ou d'acidose peuvent se manifester et avoir des conséquences mortelles. Dans ce cas, la perfusion doit être immédiatement arrêtée. Si cela est médicalement approprié, des mesures supplémentaires peuvent être indiquées.

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

La diminution de la capacité à métaboliser des lipides peut entraîner un « syndrome de surcharge grasseuse », dont les effets sont généralement réversibles après l'arrêt de la perfusion de l'émulsion lipidique, voir également rubrique 4.8.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le surdosage en NUMETZAH G13%E. Les procédures d'urgence doivent être des mesures générales de soutien, principalement axées sur les systèmes respiratoire et cardiovasculaire. Dans quelques cas graves, une hémodialyse, une hémofiltration ou une hémodiafiltration peuvent être nécessaires.

Une surveillance étroite des paramètres biochimiques est indispensable et les anomalies particulières doivent être prises en charge de façon appropriée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: solutions pour nutrition parentérale/mélanges.  
Code ATC : B05 BA10.

La teneur en azote (20 acides aminés de la série L, dont 8 acides aminés essentiels) et la valeur énergétique (glucose et triglycérides) de NUMETZAH permettent de maintenir un équilibre azote/énergie adéquat. L'azote et l'énergie sont nécessaires au fonctionnement normal de toutes les cellules de l'organisme et jouent un rôle important dans la synthèse protéique, la croissance, la cicatrisation, la fonction immunitaire, la fonction musculaire et de nombreuses autres activités cellulaires.

Cette formule contient aussi des électrolytes.

Le profil des acides aminés se définit comme suit :

- Acides aminés essentiels/acides aminés totaux : 47,5%
- Acides aminés à chaîne ramifiée/acides aminés totaux : 24,0%

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

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

Le ratio phospholipides/triglycérides est de 0,06. La teneur modérée en acides gras essentiels (AGE) améliore le statut de leurs dérivés supérieurs tout en corrigeant une déficience en AGE.

L'huile d'olive contient une quantité significative d'alpha-tocophérol qui, combiné à un apport modéré en AGPI, contribue à améliorer le statut en vitamine E et joue un rôle important pour limiter la peroxydation lipidique.

Le glucose est la source d'hydrate de carbone. Le glucose est une source d'énergie essentielle dans l'organisme.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les constituants de l'émulsion pour perfusion (acides aminés, électrolytes, glucose et lipides) sont distribués, métabolisés et éliminés comme s'ils avaient été administrés individuellement. Le produit est administré par voie intraveineuse et est donc biodisponible à 100%. Ses constituants sont distribués à toutes les cellules de l'organisme, qui les métabolisent.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Des études précliniques menées sur les composants de la poche à trois compartiments n'ont pas mis en évidence de risques supplémentaires à ceux déjà mentionnés dans le RCP.

Aucune étude sur les animaux n'a été menée avec NUMETZAH (deux ou trois compartiments ouverts).

# 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

Excipients :	Compartiment des acides aminés	Compartiment de la solution de glucose	Compartiment de l'émulsion lipidique
Acide L malique <sup>a</sup>	X	-	-
Acide chlorhydrique <sup>a</sup>	-	X	-
Phospholipides d'œuf pour injection	-	-	X
Glycérol	-	-	X
Oléate de Sodium	-	-	X
Hydroxyde de sodium <sup>a</sup>	-	-	X
Eau pour préparations injectables	X	X	X

<sup>a</sup> pour l'ajustement du pH

## 6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments (voir rubrique 6.6).

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.

Comme avec les autres solutions pour perfusion contenant du calcium, le traitement concomitant par ceftriaxone et NUMETZAH G13%E est contre-indiqué chez les nourrissons nouveau-nés prématurés, (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

En raison du risque de précipitation, NUMETZAH G13%E ne doit pas être administré par la même ligne de perfusion avec l'ampicilline, la fosphénytoïne ou le furosémide.

NUMETZAH G13%E ne doit pas être administré simultanément avec du sang par la même tubulure de perfusion, voir rubrique 4.5.

NUMETZAH G13%E contient des ions calcium qui constituent un risque accru de coagulation par précipitation dans le sang ou des composants anticoagulés/préserverés au citrate.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois.

Lorsqu'elle est utilisée chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans, la solution (en poches et kits d'administration) doit être protégée de l'exposition à la lumière jusqu'à la fin de l'administration (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 6.6).

#### Durée de conservation après reconstitution

Il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après ouverture des soudures non permanentes situées entre les deux ou trois compartiments. Toutefois, une fois reconstituée, la stabilité du mélange a été démontrée pendant 7 jours entre 2°C et 8°C, suivis de 48 heures à 30°C.

Durée de conservation après supplémentation (électrolytes, oligo-éléments, vitamines, eau pour injection) :

Après l'ajout, la stabilité physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours, entre 2°C et 8°C, suivis de 48 heures à 30°C. Les informations sur ces supplémentations sont fournies à la rubrique 6.6.

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 la reconstitution/la dilution/la supplémentation a été réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Voir rubriques 4.2 et 6.6.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ne pas congeler.

A conserver dans le suremballage.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

La poche à trois compartiments sans PVC comporte les composants suivants :

- Une feuille en plastique multicouches.

- Un embout sur le compartiment contenant l'émulsion lipidique. Il est scellé après le remplissage pour empêcher tout ajout dans ce compartiment.
- Deux embouts sur les compartiments de solution d'acides aminés et de solution de glucose.
  - Un embout d'injection qui ferme la sortie du compartiment de glucose.
  - Un embout d'administration qui ferme la sortie du compartiment d'acides aminés.

Tous les composants sont sans latex naturel.

Pour empêcher tout contact avec l'air, la poche est conditionnée dans un suremballage étanche à l'oxygène qui contient un sachet absorbeur d'oxygène et un indicateur d'oxygène.

#### Présentations disponibles:

Poches de 300 ml:  
10 unités par carton.  
1 poche de 300 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

A usage unique.

Ne pas utiliser de poches endommagées.

Vérifier l'intégrité de la poche et des soudures non permanentes.

N'utiliser que si la solution d'acides aminés et la solution de glucose sont limpides, incolores ou jaune pâle et exemptes de particules, et si l'émulsion lipidique est homogène d'aspect laiteux.

Avant d'ouvrir le suremballage, contrôler la couleur de l'indicateur d'oxygène.

- Le comparer à la couleur de référence imprimée à côté du symbole OK et figurant dans la zone imprimée de l'étiquette de l'indicateur.
- Ne pas utiliser le produit si la couleur de l'indicateur d'oxygène ne correspond pas à la couleur de référence imprimée à côté du symbole OK.

Les figures 1 et 2 indiquent comment retirer le suremballage de protection. Jeter le suremballage, l'indicateur d'oxygène et l'absorbeur d'oxygène.



Figure 1

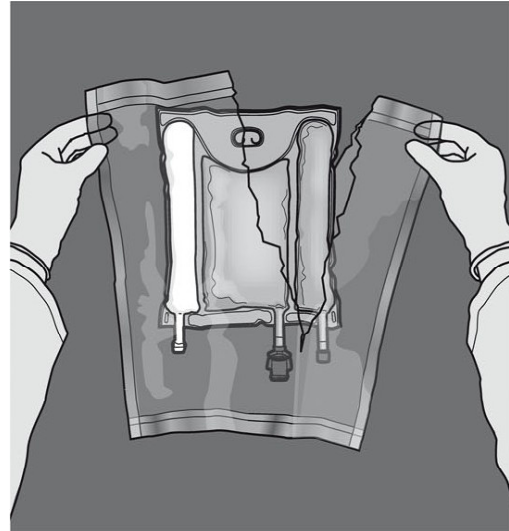


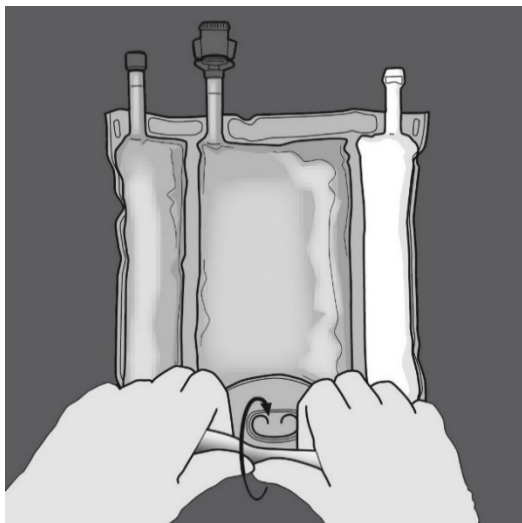
Figure 2

Préparation de l'émulsion mélangée :

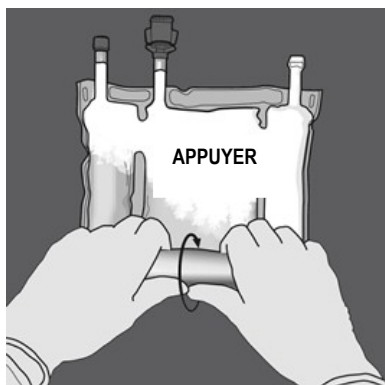
- S'assurer que le produit est à température ambiante avant de rompre les soudures non permanentes.
- Placer la poche sur une surface plane et propre.

Ouverture des 3 CP (ouverture des deux soudures non permanentes)

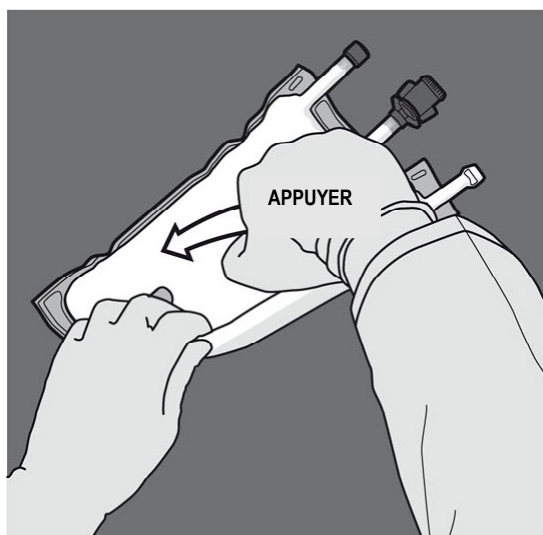
Étape 1 : Enrouler la poche depuis le coin comportant l'œillet.



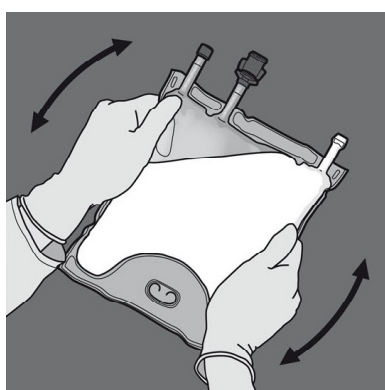
Étape 2 : Exercer une pression jusqu'à ce que les soudures s'ouvrent.



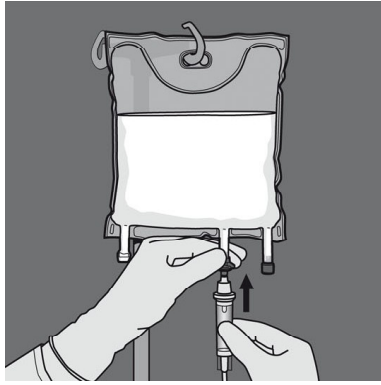
- Étape 3 :       Changer ensuite de direction en roulant la poche vers l'œillet.  
Continuer jusqu'à ouverture complète de la soudure.  
Procéder de la même façon pour ouvrir complètement la deuxième soudure pelable.



- Étape 4 :       Retourner la poche au moins trois fois pour bien mélanger son contenu.  
Le mélange doit avoir l'aspect d'une émulsion d'un blanc laiteux.

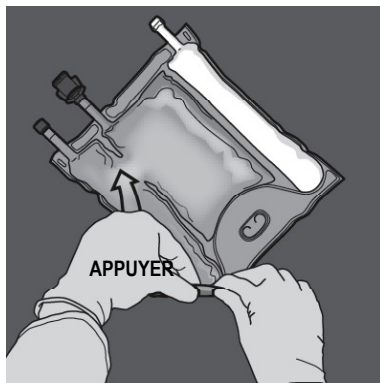


- Étape 5 :       Retirer le protecteur du site d'administration et insérer le dispositif d'administration intraveineux.

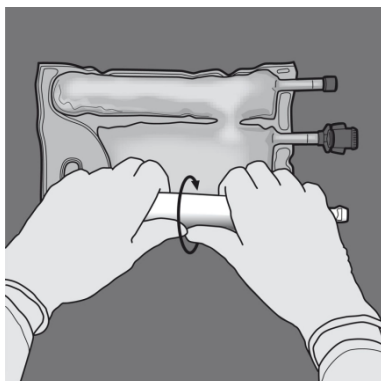


Ouverture des 2 CP (ouverture de la soudure non permanente entre les compartiments d'acides aminés et de glucose)

Étape 1 : Pour n'ouvrir que la soudure pelable séparant les compartiments d'acides aminés et de glucose, enrouler la poche depuis le coin de la soudure séparant les compartiments d'acides aminés et de glucose comportant l'œillet et exercer une pression pour ouvrir cette soudure.

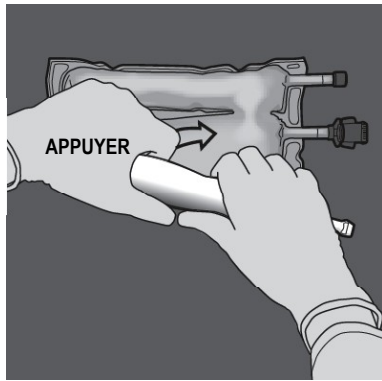


Étape 2 : Placer la poche de manière à ce que le compartiment de l'émulsion lipidique se trouve du côté de l'opérateur et l'enrouler tout en protégeant le compartiment de l'émulsion lipidique à l'aide des paumes des mains.

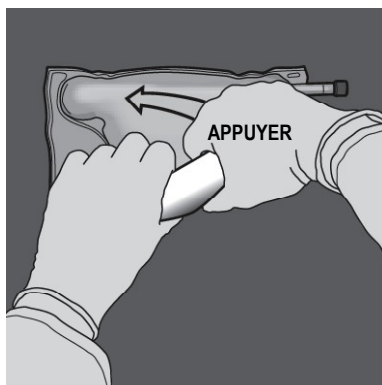


Étape 3 : D'une main, exercer une pression en enroulant la poche vers les embouts.

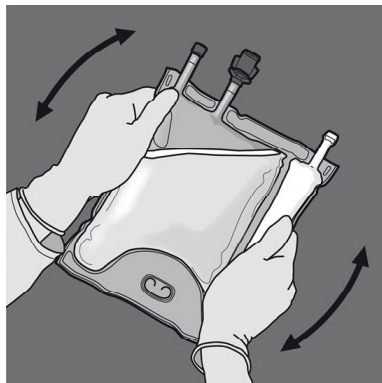




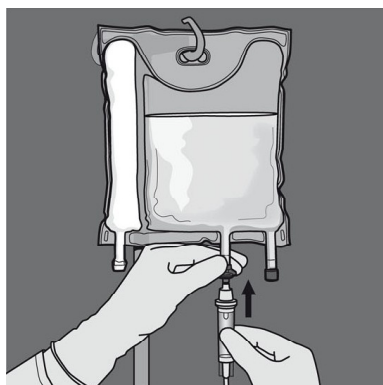
Étape 4 : Changer ensuite de direction en enroulant la poche vers l'œillet, tout en appuyant de l'autre main, jusqu'à ce que la soudure séparant les solutions d'acides aminés et de glucose soit entièrement ouverte.



Étape 5 : Retourner la poche au moins trois fois pour bien mélanger son contenu. La solution mélangée doit être limpide, incolore ou jaune pâle.



Étape 6 : Retirer le protecteur du site d'administration et insérer le dispositif d'administration intraveineux.



## Supplémentations

En utilisation chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans, protéger ce médicament de l'exposition à la lumière jusqu'à la fin de l'administration. L'exposition de NUMETZAH G13%E à la lumière ambiante, notamment après l'ajout d'un mélange d'oligo-éléments et/ou de vitamines, produit des peroxydes et d'autres produits de dégradation qui peuvent être réduits en protégeant le médicament de l'exposition à la lumière (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 6.3).

Des additifs compatibles peuvent être ajoutés via le site de perfusion dans le mélange reconstitué (après ouverture des soudures non permanentes et mélange du contenu des deux ou trois compartiments).

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

Les suppléments possibles en solutions d'oligo-éléments (dénommés OE1 et OE4), vitamines (dénommés lyophilisat V1 et émulsion V2) et électrolytes disponibles sur le marché en quantités définies sont indiquées aux tableaux 1 à 4.

### 1. Compatibilité avec OE4, V1 et V2

Tableau 1 : compatibilité du mélange 3 en 1 (3 CP ouverts) avec et sans dilution avec de l'eau

Pour 300 ml (mélange 3 en 1 avec des lipides)						
Additifs	Mélange sans dilution			Mélange avec dilution		
	Niveau inclus	Autre supplémentation maximale	Niveau total maximal	Niveau inclus	Autre supplémentation maximale	Niveau total maximal
Sodium (mmol)	6,6	5,0	11,6	6,6	5,0	11,6
Potassium (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	4,2	10,4
Magnésium (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,83	1,3
Calcium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	3,5	7,3
Phosphate* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	2,5	6,3
Oligo-éléments et vitamines	-	15 ml OE4 + 1,5 flacon V1 + 25 ml V2	15 ml OE4 + 1,5 flacon V1 + 25 ml V2	-	15 ml OE4 + 1,5 flacon V1+ 25 ml V2	15 ml OE4 + 1,5 flacon V1+ 25 ml V2
Eau pour préparations injectables	-	-	-	-	300 ml	300 ml

\* Phosphate organique

**Tableau 2 : compatibilité du mélange 2 en 1 (2 CP ouverts) avec et sans dilution avec de l'eau**

Pour 240 ml (mélange 2 en 1 sans lipides)						
Additifs	Mélange sans dilution			Mélange avec dilution		
	Niveau inclus	Autre supplémentation maximale	Niveau total maximal	Niveau inclus	Autre supplémentation maximale	Niveau total maximal
Sodium (mmol)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Potassium (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnésium (mmol)	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47
Calcium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8
Phosphate* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Oligo-éléments et vitamines	-	2,5 ml OE4 + ¼ flacon V1	2,5 ml OE4 + ¼ flacon V1	-	2,5 ml OE4 + ¼ flacon V1	2,5 ml OE4 + ¼ flacon V1
Eau pour préparations injectables	-	-	-	-	240 ml	240 ml

\* Phosphate organique

## 2. Compatibilité avec OE1, V1 et V2

**Tableau 3 : compatibilité du mélange 3 en 1 (3 CP ouverts) avec et sans dilution avec de l'eau**

Pour 300 ml (mélange 3 en 1 avec des lipides)						
Additifs	Mélange sans dilution			Mélange avec dilution		
	Niveau inclus	Autre supplémentation maximale	Niveau total maximal	Niveau inclus	Autre supplémentation maximale	Niveau total maximal
Sodium (mmol)	6,6	5,0	11,6	6,6	0,0	6,6
Potassium (mmol)	6,2	4,2	10,4	6,2	0,0	6,2
Magnésium (mmol)	0,47	0,83	1,3	0,47	0,0	0,47
Calcium (mmol)	3,8	1,9	5,7	3,8	0,0	3,8
Phosphate* (mmol)	3,8	2,5	6,3	3,8	0,0	3,8
Oligo-éléments et vitamines	-	2,5 ml OE1 + ¼ flacon V1 + 2,5 ml V2	2,5 ml OE1 + ¼ flacon V1 + 2,5 ml V2	-	2,5 ml OE1 + ¼ flacon V1 + 2,5 ml V2	2,5 ml OE1 + ¼ flacon V1 + 2,5 ml V2
Eau pour préparations injectables	-	-	-	-	300 ml	300 ml

\* Phosphate organique

**Tableau 4 : compatibilité du mélange 2 en 1 (2 CP ouverts) avec et sans dilution avec de l'eau**

Pour 240 ml (mélange 2 en 1 sans lipides)						
Additifs	Mélange sans dilution			Mélange avec dilution		
	Niveau inclus	Autre supplémentation maximale	Niveau total maximal	Niveau inclus	Autre supplémentation maximale	Niveau total maximal

Sodium (mmol)	6,4	17,6	24	6,4	0,0	6,4
Potassium (mmol)	6,2	17,8	24	6,2	0,0	6,2
Magnésium (mmol)	0,47	2,13	2,6	0,47	0,0	0,47
Calcium (mmol)	3,8	3,5	7,3	3,8	0,0	3,8
Phosphate* (mmol)	3,2	4,0	7,2	3,2	0,0	3,2
Oligo-éléments et vitamines	-	2,5 ml OE1 + ¼ flacon V1	2,5 ml OE1 + ¼ flacon V1	-	2,5 ml OE1 + ¼ flacon V1	2,5 ml OE1 + ¼ flacon V1
Eau pour préparations injectables	-	-	-	-	240 ml	240 ml

\* Phosphate organique

La composition des oligo-éléments et les préparations de vitamines sont décrites aux tableaux 5 et 6.

Tableau 5 : composition de la préparation commerciale d'oligo-éléments utilisée :

Composition par flacon	OE1 (10 ml)	OE4 (10 ml)
Zinc	38,2 µmol ou 2,5 mg	15,3 µmol ou 1 mg
Sélénium	0,253 µmol ou 0,02 mg	0,253 µmol ou 0,02 mg
Cuivre	3,15 µmol ou 0,2 mg	3,15 µmol ou 0,2 mg
Iode	0,0788 µmol ou 0,01 mg	0,079 µmol ou 0,01 mg
Fluor	30 µmol ou 0,57 mg	-
Manganèse	0,182 µmol ou 0,01 mg	0,091 µmol ou 0,005 mg

Tableau 6 : composition de la préparation commerciale de vitamines utilisée :

Composition par flacon	V1	V2
Vitamine B1	2,5 mg	-
Vitamine B2	3,6 mg	-
Nicotinamide	40 mg	-
Vitamine B6	4,0 mg	-
Acide pantothénique	15,0 mg	-
Biotine	60 µg	-
Acide folique	400 µg	-
Vitamine B12	5,0 µg	-
Vitamine C	100 mg	-
Vitamine A	-	2300 UI
Vitamine D	-	400 UI
Vitamine E	-	7 UI

Vitamine K	-	200 µg
------------	---	--------

Pour effectuer un ajout:

- Respecter des conditions d'asepsie.
- Préparer le site d'injection de la poche.
- Perforer le site d'injection et injecter les additifs à la seringue ou avec un dispositif de reconstitution.
- Mélanger le contenu de la poche et les additifs.
- 

Préparation de la perfusion:

- Respecter des conditions d'asepsie.
- Suspendre la poche.
- Retirer le protecteur en plastique de l'embout d'administration.
- Insérer fermement le perforateur du dispositif de perfusion dans l'embout d'administration.

Administration de la perfusion:

- N'administrer le produit qu'après ouverture des soudures non permanentes entre les deux ou trois compartiments et mélange du contenu de ces compartiments.
- Vérifier que l'émulsion pour perfusion finale avec 3 CP ouverts ne présente aucune séparation de phase ou que la solution pour perfusion finale avec 2 CP ouverts ne présente aucune trace de particules.
- Il est recommandé d'utiliser immédiatement le produit après l'ouverture des soudures non permanentes. Ne pas conserver NUMETZAH G13%E pour une perfusion ultérieure.
- Ne pas connecter de poches partiellement utilisées.
- Ne pas connecter les poches en série afin d'éviter tout risque d'embolie gazeuse due à l'air résiduel éventuellement contenu dans la première poche.
- Détruire de manière appropriée le produit restant, les déchets et les consommables inutilisés.

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

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

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

BE496097

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

Date de première autorisation : 18/04/2016

Date de dernier renouvellement : 19/02/2021

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 02/2021

