

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OLIMEL N12, émulsion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

OLIMEL N12, émulsion pour perfusion, se présente sous la forme d'une poche à 3 compartiments. Chaque poche contient une solution glucidique, une émulsion lipidique et une solution d'acides aminés:

	Contenu par poche			
	650 ml	1000 ml	1500 ml	2000 ml
Solution de glucose à 27,5 % (correspondant à 27,5 g/100 ml)	173 ml	267 ml	400 ml	533 ml
Solution d'acides aminés à 14,2 % (correspondant à 14,2 g/100 ml)	347 ml	533 ml	800 ml	1067 ml
Emulsion lipidique à 17,5 % (correspondant à 17,5 g/100 ml)	130 ml	200 ml	300 ml	400 ml

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

Substances actives	650 ml	1000 ml	1500 ml	2000 ml
Huile d'olive raffinée + huile de soja raffinée ^a	22,75 g	35,00 g	52,50 g	70,00 g
Alanine	7,14 g	10,99 g	16,48 g	21,97 g
Arginine	4,84 g	7,44 g	11,16 g	14,88 g
Acide aspartique	1,43 g	2,20 g	3,30 g	4,39 g
Acide glutamique	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g
Glycine	3,42 g	5,26 g	7,90 g	10,53 g
Histidine	2,94 g	4,53 g	6,79 g	9,06 g
Isoleucine	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g
Leucine	3,42 g	5,26 g	7,90 g	10,53 g
Lysine (sous forme d'acétate de lysine)	3,88 g (5,48 g)	5,97 g (8,43 g)	8,96 g (12,64 g)	11,95 g (16,85 g)
Méthionine	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g
Phénylalanine	3,42 g	5,26 g	7,90 g	10,53 g
Proline	2,94 g	4,53 g	6,79 g	9,06 g
Sérine	1,95 g	3,00 g	4,50 g	5,99 g
Thréonine	2,46 g	3,79 g	5,69 g	7,58 g
Tryptophane	0,82 g	1,26 g	1,90 g	2,53 g
Tyrosine	0,13 g	0,20 g	0,30 g	0,39 g
Valine	3,16 g	4,86 g	7,29 g	9,72 g
Glucose	47,67 g	73,33 g	110,00 g	146,67 g

Substances actives	650 ml	1000 ml	1500 ml	2000 ml
(sous forme de glucose monohydraté)	(52,43 g)	(80,67 g)	(121,00 g)	(161,33 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 :

	650 ml	1000 ml	1500 ml	2000 ml
Lipides	22,8 g	35,0 g	52,5 g	70,0 g
Acides aminés	49,4 g	75,9 g	113,9 g	151,9 g
Azote	7,8 g	12,0 g	18,0 g	24,0 g
Glucose	47,7 g	73,3 g	110,0 g	146,7 g
Energie :				
Calories totales env.	620 kcal	950 kcal	1420 kcal	1900 kcal
Calories non protéiques	420 kcal	640 kcal	960 kcal	1280 kcal
Calories glucidiques	190 kcal	290 kcal	430 kcal	580 kcal
Calories lipidiques ^a	230 kcal	350 kcal	520 kcal	700 kcal
Ratio calories non protéiques / azote	53 kcal/g	53 kcal/g	53 kcal/g	53 kcal/g
Ratio calories glucidiques / lipidiques	45/55	45/55	45/55	45/55
Ratio calories lipidiques / calories totales	37 %	37 %	37 %	37 %
Electrolytes :				
Phosphate ^b	1,7 mmol	2,6 mmol	3,9 mmol	5,2 mmol
Acétate	35 mmol	54 mmol	80 mmol	107 mmol
pH	6,4	6,4	6,4	6,4
Osmolarité	1,130 mosmol/l	1,130 mosmol/l	1,130 mosmol/l	1,130 mosmol/l

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

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Après reconstitution:

Emulsion pour perfusion.

Aspect avant reconstitution:

- les solutions d'acides aminés et de glucose sont claires, incolores ou légèrement jaunes;
- l'émulsion lipidique est homogène et d'aspect laiteux.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

OLIMEL N12, émulsion pour perfusion, est indiqué pour la nutrition parentérale chez l'adulte et l'enfant 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 N12 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. En raison de la composition fixe de la poche multi-compartiments, il se peut qu'il ne soit pas possible de répondre à tous les besoins nutritionnels du patient en même temps. Il existe des situations cliniques où les patients ont besoin de quantité de nutriments différent de la composition de la poche. Dans ce cas, l'impact de tout ajustement de volume (dose) doit être pris en compte ainsi que l'effet que ce changement aura sur le dosage de tous les autres composants nutritionnels contenus dans OLIMEL N12. Dans ce cas, les professionnels de santé peuvent envisager un ajustement du volume (dose) d'OLIMEL N12 afin de répondre à ces besoins augmentés.

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 N12, 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. Certaines populations particulières peuvent avoir besoin jusqu'à 0,4 g d'azote par kg de poids corporel (2,5 g d'acides aminés par kg).
- 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 N12, la dose quotidienne maximale est déterminée par l'apport d'acides aminés, 26 ml/kg, correspondant à 2,0 g/kg d'acides aminés, 1,9 g/kg de glucose, 0,9 g/kg de lipides. Pour un patient de 70 kg, cela équivaut à 1820 ml d'OLIMEL N12 par jour, soit un apport de 138 g d'acides aminés, 133 g de glucose et 64 g de lipides (c'est-à-dire 1171 kcal non protéiques et 1723 kcal totales).

Dans le cadre d'une thérapie de remplacement rénal continu (TRRC)

Pour OLIMEL N12, la dose quotidienne maximale est déterminée par l'apport d'acides aminés, 33 ml/kg, correspondant à 2,5 g/kg d'acides aminés, 2,4 g/kg de glucose, 1,2 g/kg de lipides. Pour un patient de 70 kg, cela équivaut à 2310 ml d'OLIMEL N12 par jour, soit un apport de 175 g d'acides aminés, 169 g de glucose et 81 g de lipides (c'est-à-dire 1486 kcal non protéiques et 2187 kcal totales).

Chez les patients souffrant d'obésité morbide

La posologie doit être calculée selon le poids corporel idéal. Pour OLIMEL N12, la dose quotidienne maximale est déterminée par l'apport d'acides aminés, 33 ml/kg de poids corporel idéal, correspondant à 2,5 g/kg d'acides aminés, 2,4 g/kg de glucose, 1,2 g/kg de lipides. Pour un patient de 70 kg, cela équivaut à 2310 ml d'OLIMEL N12 par jour, soit un apport de 175 g d'acides aminés, 169 g de glucose et 81 g de lipides (c'est-à-dire 1486 kcal non protéiques et 2187 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 N12, le débit maximal de perfusion est de 1,3 ml/kg/heure (sauf en cas de NPID, voir ci-dessous), ce qui correspond à 0,10 g/kg/heure d'acides aminés, 0,10 g/kg/heure de glucose et 0,05 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 N12, chez les patients sous IDPN, le débit de perfusion maximal par heure est de 2,7 ml/kg/heure, ce qui correspond à 0,2 g/kg/heure d'acides aminés, 0,2 g/kg/heure de glucose et 0,09 g/kg/heure de lipides, administré 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 N12, 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 N12, pour le groupe âgé de 2 à 11 ans, la concentration en acides aminés est le facteur limitant pour la dose journalière et pour le débit par heure. Pour le groupe âgé de 12 à 18 ans, la concentration en acides aminés est le facteur limitant pour la dose journalière et 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 N12	Recommandée ^a	Volume maximal d'OLIMEL N12
Dose journalière maximale				
Liquides (ml/kg/jour)	60-120	33	50-80	26
Acides aminés (g/kg/jour)	1 - 2 (jusqu'à 2,5)	2,5	1 - 2	2
Glucose (g/kg/jour)	1,4 – 8,6	2,4	0,7 – 5,8	1,9
Lipides (g/kg/jour)	0,5 - 3	1,2	0,5 - 2 (jusqu'à 3)	0,9
Energie totale (kcal/kg/jour)	30 - 75	31,4	20 - 55	24,7
Débit maximal par heure				
OLIMEL N12 (ml/kg/h)		2,6		1,6
Acides aminés (g/kg/h)	0,20	0,20	0,12	0,12
Glucose (g/kg/h)	0,36	0,19	0,24	0,12
Lipides (g/kg/h)	0,13	0,09	0,13	0,06

^a: valeurs recommandées par les recommandations ESPGHAN/ ESPEN / ESCR 2018

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).

Le débit maximal de perfusion est de 2,6 ml/kg/heure chez les enfants de 2 à 11 ans et de 1,6 ml/kg/heure chez les enfants de 12 à 18 ans.

Mode et durée d'administration

A usage unique.

Après ouverture de la poche, il est recommandé d'utiliser le contenu immédiatement et de ne pas le 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 N12 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 N12 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 ou au maïs et aux produits à base de maïs (voir rubrique 4.4) ou à l'une des 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 une hypertriglycémie,
- Hyperglycémie sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une administration excessivement rapide d'une solution de nutrition parentérale totale (NPT) peut entraîner des conséquences graves ou fatales.

La perfusion doit être immédiatement arrêtée en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'une réaction allergique (tels que sueurs, fièvre, frissons, céphalées, rashes cutanés ou dyspnée). 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 N12 contient du glucose dérivé du maïs, qui peut provoquer des réactions d'hypersensibilité chez les patients allergiques au maïs ou aux produits à base de maïs (voir rubrique 4.3).

Des précipités vasculaires pulmonaires, entraînant une embolie pulmonaire d'origine vasculaire et une détresse respiratoire, d'issue fatale dans certains cas, ont été rapportés chez des patients recevant une nutrition parentérale. 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.

Une formation de précipités dans la circulation sanguine a également été suspectée.

En plus de l'inspection de la solution, le dispositif de perfusion et le cathéter doivent aussi être régulièrement contrôlés 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 initiée.

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](#)).

L'infection de l'accès vasculaire et la 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.

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

Les troubles sévères de l'équilibre hydroélectrolytique, les états de surcharge liquidienne sévères, et les troubles sévères du métabolisme doivent être corrigés avant le début de la perfusion.

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 en 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 indésirables métaboliques peuvent apparaître en cas d'administration inappropriée ou excessive de nutriments ou de composition inadaptée d'un mélange par rapport aux besoins spécifiques du patient.

L'administration des solutions d'acides aminés peut précipiter un déficit aigu en folates ; il est donc recommandé de donner de l'acide folique quotidiennement.

Extravasation

Le site d'insertion 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 une prise en charge immédiate 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 le ou les produit(s) mélangés avec OLIMEL N12, le cas échéant) et le stade/l'étendue des lésions éventuelles, des mesures spécifiques appropriées doivent être mises en place. Les options de prise en charge peuvent inclure des interventions non pharmacologiques, pharmacologiques et/ou chirurgicales. En cas d'extravasation importante, un chirurgien plasticien doit être consulté dans les premières 72 heures.

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

La perfusion ne doit pas être à nouveau réalisée 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 une hyperammoniémie. Des examens cliniques et de laboratoire réguliers sont nécessaires, en particulier 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'épuration extra-rénale des déchets. Le bilan hydrique, les triglycérides et les électrolytes doivent être attentivement contrôlés chez ces patients.

Affections hématologiques

A utiliser avec prudence chez les patients présentant des troubles de la coagulation et une anémie. L'hémogramme et les paramètres de la 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 sucré. Contrôler les concentrations en 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 les taux sériques des triglycérides après une période de 5 à 6 heures sans administration de lipides. Chez les adultes, 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 rapporté avec des produits similaires. Une capacité réduite ou limitée à métaboliser les lipides contenus dans OLIMEL N12 peut conduire à un "syndrome de surcharge graisseuse" qui peut avoir pour origine 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 N12 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 ajouts à ce produit.

Administrer avec prudence OLIMEL N12 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 N12 n'est pas adapté pour une utilisation chez les enfants âgés de moins de 2 ans car :

- L'apport en 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

Un ajout d'oligo-éléments et de 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 N12 ne doit pas être administré simultanément avec une transfusion sanguine 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 N12 contient de la vitamine K, naturellement présente dans les émulsions lipidiques. La teneur en vitamine K dans les posologies recommandées d'OLIMEL N12 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 N12 chez les femmes enceintes. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec OLIMEL N12 (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 N12. OLIMEL N12 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 N12 dans le lait maternel sont insuffisantes. La nutrition parentérale peut devenir nécessaire pendant l'allaitement. OLIMEL N12 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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

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 sévère, 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 acquise après la commercialisation indiquent les effets indésirables suivants liés au médicament OLIMEL :

Classe de systèmes organes	Terme préférentiel MedDRA	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
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	Fréquent
	Hypertriglycéridémie	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Nausée	Fréquent
	Vomissements	Fréquence indéterminée ^b
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Extravasation pouvant entraîner les phénomènes suivants au niveau du site de perfusion : douleur, irritation, gonflement/œdème, érythème/chaleur, nécrose cutanée, ampoules/vésicules, inflammation, induration, tiraillements de la peau	Indéterminé ^b

^a : La fréquence est définie comme très fréquente ($\geq 1/10$) ; fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

^b : Effets indésirables rapportés après la commercialisation d'OLIMEL

Les effets indésirables de classe suivants, en rapport avec des produits de nutrition parentérale similaires, ont été décrits dans d'autres sources de données; 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 liées aux procédures : Maladies hépatiques associées à la nutrition parentérale (voir rubrique 4.4)
- Investigations : augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation des transaminases, augmentation de la bilirubine sanguine, élévation des enzymes hépatiques
- Affections du rein et des voies urinaires : azotémie
- Affections vasculaires : précipités vasculaires pulmonaires (embolie pulmonaire d'origine vasculaire et détresse respiratoire) (voir rubrique 4.4)

Syndrome de surcharge graisseuse (très rare) :

Un syndrome de surcharge graisseuse a été rapporté avec des produits similaires. Il peut être provoqué par une administration incorrecte (par exemple surdosage 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 à métaboliser les lipides contenus dans OLIMEL N12, accompagnée d'une prolongation de la clairance plasmatique peut conduire à un « syndrome de surcharge graisseuse ». Ce syndrome est associé à une brusque altération de l'état clinique du patient et se caractérise par des symptômes tels qu'une fièvre, une anémie, une leucopénie, une thrombocytopénie, des troubles de la coagulation, une hyperlipidémie, des infiltrations lipidiques du foie (hépatomégalie), une détérioration de la fonction hépatique et des manifestations au niveau du système nerveux central (par exemple, 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 nausées, des vomissements, des frissons, des céphalées, des bouffées de chaleur, une hyperhidrose et des perturbations électrolytiques, des signes d'hypervolémie et d'acidose peuvent apparaître et avoir des conséquences graves ou fatales. Dans ce cas, la perfusion doit être immédiatement arrêtée. Si cela est médicalement approprié, une intervention supplémentaire peut être indiquée.

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 certains cas graves, 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 N12 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 N12 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 une quantité significative d'alpha-tocophérol qui, combiné avec un apport modéré d'AGPI, contribue à améliorer le statut en vitamine E et à réduire la peroxydation lipidique.

La solution d'acides aminés contient 17 acides aminés de la série L (dont 8 acides aminés essentiels) indispensables 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 N12 (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 N12 n'a été mené.

Des études de toxicité précliniques effectuées avec l'émulsion lipidique contenue dans OLIMEL N12 ont mis en évidence des modifications habituellement observées lors d'un apport élevé en émulsion lipidique : stéatose hépatique, thrombocytopénie et taux de cholestérol élevé.

En revanche, des études précliniques menées avec les solutions d'acides aminés et de glucose contenues dans OLIMEL N12, 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 N12 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 transfusion sanguine 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 :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours à une température comprise entre 2°C et 8°C, suivis de 48 h à une température ne dépassant pas 30°C.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation, 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 a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

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

Pour des mélanges spécifiques, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours à une température comprise entre 2°C et 8°C, suivis de 48 heures à une température ne dépassant pas 30°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 en cours d'utilisation, 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'ajout de suppléments a été réalisé 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 la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poche à trois 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 l'ajout de suppléments.

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 650 ml : 1 carton de 10 poches

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 650 ml, 1000 ml, 1500 ml et 2000 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour 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 trois compartiments), si la solution d'acides aminés et la solution de glucose 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.

Ajouts

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

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

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

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

La formulation OLIMEL N12 peut être complétée par des électrolytes, du phosphate inorganique et organique et par des préparations commerciales de produits multivitaminés (tels que Cernevit) et des produits contenant plusieurs oligo-éléments (tels que Nutryelt). Les concentrations maximales totales pour les additifs énumérés dans le tableau ci-dessous ont été démontrées par des données de stabilité et ne doivent pas être considérées comme des recommandations posologiques. La supplémentation doit être dictée par les besoins cliniques du patient et ne doit pas dépasser les recommandations nutritionnelles.

La compatibilité peut varier entre les produits de différentes sources et les professionnels de santé sont invités à effectuer les contrôles appropriés lors du mélange d'OLIMEL N12 avec d'autres solutions parentérales.

Supplémentations possibles pour 1000 ml d'Olimel N12 (chez les patients pédiatriques)

	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 mmol	5,0 mmol
Phosphate inorganique	0 mmol	10 mmol Pi + 12 mmol Po ou 22 mmol Po ^b	10 mmol Pi + 15 mmol Po ou 25 mmol Po ^{a,b}
Phosphate organique	3 mmol ^a		
Autres supplémentations (oligoéléments, vitamines, sélénium et zinc)^c			
Oligoéléments – Junyelt ^d	1 ampoule par poche (10ml de solution concentrée)		
Vitamines ^e	1 ampoule (lyophilisat)		
Sélénium	60 µg par poche		
Zinc	3 mg par poche		

^a : phosphates provenant de l'émulsion lipidique

^b : Pi - phosphate inorganique ; Po : phosphate organique

^c : pour tous les formats de poche, les ajouts en oligoéléments, vitamines, sélénium et zinc peuvent être les mêmes que pour la poche de 1000 ml.

^d : Junyelt (Composition par ampoule: zinc 15,30 µmol; cuivre 3,15 µmol; manganèse 0,091 µmol; iode 0,079 µmol; sélénium 0,253 µmol)

^e : combinaison de 1 ampoule de produit multivitaminé (composition par ampoule : vit. B1 (thiamine) 2,5 mg, vit. B2 (riboflavine) 3,6 mg, vit. B6 (pyridoxine) 4,0 mg, vit. B5 (acide pantothénique) 15 mg, vit. C (acide ascorbique) 100 mg, vit. B8 (biotine) 0,06 mg, vit. B9 (acide folique) 0,4 mg, vit. B12 (cyanocobalamine) 0,005 mg, vit. PP (nicotinamide) 40 mg) et de 1 ampoule de produit multivitaminé (composition par ampoule : vit. A (sous forme de palmitate de rétinol) 2300 UI, vit. D (sous forme d'ergocalciférol) 400 UI, vit. E (alpha-tocophérol) 6,4 mg, vit. K (phytoménadione) 200 µg).

Supplémentations possibles pour 1000 ml d'OLIMEL N12 (chez l'adulte)

	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 mmol	5,0 mmol
Phosphate inorganique	0 mmol	10 mmol Pi + 12 mmol Po ou 22 mmol Po ^b	0/10 mmol ^b 10 mmol Pi + 15 mmol Po ou 25 mmol Po ^{a,b}
Phosphate organique	3 mmol ^a		
Autres supplémentations (oligoéléments, vitamines, sélénium et zinc)^c			
Oligoéléments – Nutryelt ^d	2 ampoules par poche (10 ml de solution concentrée)		

	Quantité présente	Addition supplémentaire maximale	Quantité totale maximale
Vitamines – Cernevit ^c	1 ampoule (5 ml de lyophilisat)		
Sélénium	500 µg par poche		
Zinc	20 mg par poche		

^a : phosphates provenant de l'émulsion lipidique

^b : Pi - phosphate inorganique ; Po : phosphate organique

^c : pour tous les formats de poche, les ajouts en oligoéléments, sélénium et zinc peuvent être les mêmes que pour la poche de 1000 ml. Les ajouts de vitamines se font par l'émulsion.

^d : Nutryelt (Composition par ampoule: zinc 153 µmol; cuivre 4,7 µmol; manganèse 1,0 µmol; fluor 50 µmol; iode 1,0 µmol; sélénium 0,9 µmol; molybdène 0,21 µmol; chrome 0,19 µmol; fer 18 µmol)

^e : Cernevit (Composition par ampoule: vit. A (sous forme de palmitate de rétinol) 3500 UI, vit. D3 (cholécalférol) 220 UI, vit. E (alpha-tocophérol) 11,2 UI, vit. C (acide ascorbique) 125 mg, vit. B1 (thiamine) 3,51 mg, vit. B2 (riboflavine) 4,14 mg, vit. B6 (pyridoxine) 4,53 mg, vit. B12 (cyanocobalamine) 6 µg, vit. B9 (acide folique) 414 µg, vit. B5 (acide pantothénique) 17,25 mg, vit. B8 (biotine) 69 µg, vit. PP (nicotinamide) 46mg)

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.
- Suspender 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 mélangé le contenu des trois 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 MARCHE

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

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

650 ml : BE540346

1000 ml: BE540355

1500 ml: BE540364

2000 ml: BE540373

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

Date de première autorisation : 22/3/2019

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2020

Date d'approbation : 04/2020