

Directions for Use

B. Braun Melsungen AG · 34209 Melsungen, Germany

Nutriflex® special solution for infusion

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nutriflex special solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Amounts of active substances in both the 1000 ml and 1500 ml sizes of the product before and after mixing of the two chambers are given below.

| Composition | in 1000 ml | in 1500 ml |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| | from the upper chamber (500 ml) | from the upper chamber (750 ml) |
| Isoleucine | 4.11 g | 6.17 g |
| Leucine | 5.48 g | 8.22 g |
| Lysine hydrochloride (equivalent to lysine:) | 4.97 g (3.98 g) | 7.46 g (5.97 g) |
| Methionine | 3.42 g | 5.13 g |
| Phenylalanine | 6.15 g | 9.23 g |
| Threonine | 3.18 g | 4.77 g |
| Tryptophan | 1.00 g | 1.50 g |
| Valine | 4.54 g | 6.81 g |
| Arginine monoglutamate (equivalent to arginine:) | 8.72 g (4.73 g) | 13.08 g (7.10 g) |
| (equivalent to glutamic acid) | (3.99 g) | (5.99 g) |
| Histidine hydrochloride monohydrate (equivalent to histidine:) | 2.96 g (2.19 g) | 4.44 g (3.29 g) |
| Alanine | 4.89 g | 7.24 g |
| Aspartic acid | 2.63 g | 3.95 g |
| Glutamic acid | 2.15 g | 3.23 g |
| Glycine | 2.89 g | 4.34 g |
| Proline | 5.95 g | 8.93 g |
| Serine | 5.25 g | 7.88 g |
| Magnesium acetate tetrahydrate | 1.08 g | 1.62 g |
| Sodium acetate trihydrate | 1.63 g | 2.45 g |
| Potassium dihydrogen phosphate | 2.00 g | 3.00 g |
| Potassium hydroxide | 0.62 g | 0.93 g |
| Sodium hydroxide | 1.14 g | 1.71 g |
| | from the lower chamber (500 ml) | from the lower chamber (750 ml) |
| Glucose monohydrate (equivalent to glucose:) | 264.0 g (240.0 g) | 396.0 g (360.0 g) |
| Calcium chloride dihydrate | 0.60 g | 0.90 g |
| Electrolytes: | in 1000 ml | in 1500 ml |
| Sodium | 40.5 mmol | 60.8 mmol |
| Potassium | 25.7 mmol | 38.6 mmol |
| Magnesium | 5.0 mmol | 7.5 mmol |
| Phosphate | 14.7 mmol | 22.1 mmol |
| Acetate | 22.0 mmol | 33.0 mmol |
| Chloride | 49.5 mmol | 74.3 mmol |
| Calcium | 4.1 mmol | 6.2 mmol |
| | in 1000 ml | in 1500 ml |
| Amino acid content | 70 g | 105 g |
| Nitrogen content | 10 g | 15 g |
| Carbohydrate content | 240 g | 360 g |

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for infusion

Infusion bag with two compartments

Amino acids and glucose solutions: clear, colourless or slightly yellowish aqueous solution

| | in 1000 ml | in 1500 ml |
|---|-------------|-------------|
| Energy in the form of amino acids [kJ (kcal)] | 1172 (280) | 1757 (420) |
| Energy in the form of carbohydrates [kJ (kcal)] | 4017 (960) | 6025 (1440) |
| Total energy [kJ (kcal)] | 5198 (1240) | 7782 (1860) |
| Theoretical osmolality [mOsm/l] | 2100 | 2100 |
| pH | 4.8 – 6.0 | 4.8 – 6.0 |

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Supply of amino acids, glucose, electrolytes and fluid in the parenteral nutrition of patients in states of moderate to severe catabolism when oral or enteral nutrition is impossible, insufficient or contraindicated.

Nutriflex special is indicated in adults and children aged 2 to 17 years.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Nutriflex special is suitable for patients with normal glucose tolerance and fluid restriction.

Adults

The dosage and infusion rate have to be adjusted individually according to the clinical status of the patients and their requirements of amino acids, glucose, energy, electrolytes and fluid. If necessary, additional fluid, amino acid, glucose or lipid infusions may be given. In special clinical settings, e.g. parenteral nutrition during haemodialysis to compensate for dialysis related nutrients losses, higher infusion rates may have to be used.

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

The daily dose is:

- 11 – 25 ml per kg body weight per day, corresponding to
- 0.8 – 1.8 g amino acids per kg body weight per day
- 2.6 – 6.0 g glucose per kg body weight per day
- 770 – 1750 ml for a 70 kg patient per day

The maximum infusion rate is:

- 1.0 ml per kg body weight per hour, corresponding to
- 0.070 g amino acids per kg body weight per hour
- 0.24 g glucose per kg body weight per hour.
- 70 ml/hour for a 70 kg patient, corresponding to
- 4.9 g amino acids per hour and 16.8 g glucose per hour.

Paediatric population

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

The dosage ranges stated below are values for guidance. The exact dosage and infusion rate should be adjusted individually according to clinical status, age, developmental stage and underlying disease. In critically ill and metabolically unstable children, it is advisable to start with lower daily dosages or infusion rates and to increase them according to the patient's condition. If necessary, additional fluid, amino acid, glucose or lipid infusions may be given.

Daily dose for children from 2-4 years of age

- 14 – 29 ml per kg body weight per day, corresponding to
- 1.0 – 2.0 g amino acids per kg body weight per day
- 3.4 – 7.0 g glucose per kg body weight per day

Daily dose for children from 5-17 years of age

- 13 – 29 ml per kg body weight per day, corresponding to
- 0.9 – 2.0 g amino acids per kg body weight per day
- 3.4 – 7.0 g glucose per kg body weight per day

Maximum infusion rate (2 to 17 years of age)

- 1.0 ml per kg body weight per hour, corresponding to
- 0.070 g amino acids per kg body weight per hour and
- 0.29 g glucose per kg body weight per hour

Patients with impaired glucose metabolism

If the oxidative metabolism of glucose is impaired (e.g. in the early post-operative or post-traumatic period or in the presence of hypoxia or organ failure), the dosage should be adjusted to keep the blood glucose level close to normal values. Close monitoring of blood glucose levels is recommended in order to prevent hyperglycaemia.

Patients with renal/hepatic impairment

The doses should be adjusted individually in patients with hepatic or renal insufficiency (see also section 4.4). Nutriflex special is contraindicated in severe hepatic insufficiency and in severe renal insufficiency without renal replacement therapy (see section 4.3).

Duration of treatment

The duration of treatment for the indications stated is not limited. During administration appropriate supply of additional energy (preferably in the form of lipids), essential fatty acids, trace elements and vitamins is necessary.

Method of administration

Intravenous use. For infusion into central veins only.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

The solution should always be brought to room temperature prior to infusion.

For instructions on aseptic mixing of the chamber contents before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1
- Inborn errors of amino acid metabolism
- Hyperglycaemia not responding to insulin doses of up to 6 units insulin/hour
- Acidosis
- Severe hepatic insufficiency
- Severe renal insufficiency in absence of renal replacement therapy

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

General contraindications to parenteral nutrition include:

- Unstable circulatory status with vital threat (e.g. states of collapse and shock)
- Acute myocardial infarction and stroke
- Unstable metabolic condition (e.g. coma of unknown origin, hypoxia)

4.4 Special warnings and precautions for use

Caution should be exercised in cases of increased serum osmolality.

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

Abrupt discontinuation of high glucose infusion rates during parenteral nutrition may lead to hypoglycaemia, especially in children less than 3 years of age and in patients with disturbed glucose metabolism. In these patient groups, tapering off of glucose administration is recommended. As a precaution it is recommended that patients should be monitored for hypoglycaemia for at least 30 minutes on the first day of abrupt discontinuation of parenteral nutrition.

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

Substitution of additional energy in form of lipids may be necessary, as well as adequate supply of essential fatty acids, electrolytes, vitamins and trace elements. As Nutriflex special contains magnesium, calcium, and phosphate, care should be taken when it is co-administered with solutions containing these substances.

Patients with organ impairments

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

In patients with renal insufficiency, the dose must be carefully adjusted according to individual needs, severity of organ insufficiency and the kind of instituted renal replacement therapy (haemodialysis, haemofiltration etc.).

Likewise in patients with insufficiencies of liver, adrenal glands, heart and lungs the dose must be carefully adjusted according to individual needs and the severity of organ insufficiency.

Application of hyperosmolar glucose solutions in patients with damaged haematocerebral barrier may lead to increase of intracranial/intraspinal pressure.

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

Patients with metabolic disturbances

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

Solutions containing sodium salts should be used with caution in patients with sodium retention (see section 4.5).

Monitoring of clinical parameters

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

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

During long-term administration also blood cell counts and blood coagulation should be monitored carefully.

Warnings and precautions concerning intravenous administration

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

Nutriflex special should not be given simultaneously with blood in the same infusion set due to the risk of pseudoagglutination.

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

Nutriflex special is a preparation of complex composition. It is, therefore, strongly advisable not to add other solutions or emulsions (as long as compatibility is not proven – see section 6.2).

Elderly patients

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Corticosteroids and ACTH are associated with sodium and fluid retention.

Potassium-containing solutions should be used with caution in patients receiving medicinal products that increase the serum potassium concentration, such as potassium-sparing diuretics (e.g. spironolactone, triamterene, amiloride), ACE inhibitors (e.g. captopril, enalapril), angiotensin-II-receptor antagonists (e.g. losartan, valsartan), cyclosporine and tacrolimus.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of Nutriflex special in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Nutriflex special should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with parenteral nutrition.

Breast-feeding

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

Fertility

No data available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Undesirable systemic effects with the components of Nutriflex special are rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and usually related to inadequate dosage and/or infusion rate. Those that do occur are usually reversible and regress when therapy is discontinued.

Listing of undesirable effects

Undesirable effects are listed according to their frequencies as follows:

- Very common ($\geq 1/10$)
- Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Very rare ($< 1/10,000$)

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

Gastrointestinal disorders

Rare: Nausea, vomiting, decreased appetite

Renal and urinary disorders

Rare: Polyuria

Information on particular undesirable effects

If nausea, vomiting, decreased appetite or polyuria occur, the infusion should be discontinued or, if appropriate, the infusion should be continued at a lower dose level.

4.9 Overdose

Overdose of Nutriflex special is not to be expected on proper administration.

Symptoms of fluid and electrolyte overdose

Hyperhydration, polyuria, electrolyte imbalance and pulmonary oedema.

Symptoms of amino acid overdose

Renal amino acid losses with consecutive amino acid imbalances, sickness, vomiting, shivering, headache, metabolic acidosis, and hyperammonaemia.

Symptoms of glucose overdose

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

Treatment

Immediate cessation of infusion is indicated for overdose.

Further therapeutic measures depend on the particular symptoms and their severity. Disorders of the carbohydrate and electrolyte metabolism are treated by insulin administration and appropriate electrolyte substitution, respectively. When infusion is recommended after the symptoms have declined, it is recommended that the infusion rate be raised gradually with monitoring at frequent intervals.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Solutions for parenteral nutrition, combinations

ATC code B05B A10

Mechanism of action

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

Amino acids are the primary building blocks for protein synthesis and the nitrogen source for the body. Some amino acids are of particular importance since they are essential and can not be synthesized by humans.

Intravenously administered amino acids are incorporated in the respective intravascular and intracellular amino acid pools where they serve as substrate for the synthesis of functional and structural proteins and as precursors for various functional molecules. However, to prevent the metabolisation of amino acids for energy production, and also to fuel the other energy consuming processes in the organism, simultaneous energy supply in the form of carbohydrate and/or fat is necessary.

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

Additional energy is ideally supplemented in the form of fat.

Electrolytes are administered for the maintenance of metabolic and physiological functions.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Nutriflex special is infused intravenously. Hence, all substrates are available for metabolism immediately. It's bioavailability is 100%.

Distribution

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

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

Electrolytes are available in sufficient amounts to sustain the numerous biological processes that they are required for.

Biotransformation

Amino acids that do not enter protein synthesis are utilized by the body as precursors in various metabolic pathways for the biosynthesis of N-containing molecules like nucleotides, haemoglobin, signalling molecules (e.g. thyroxin, dopamine, adrenalin) or co-enzymes (nicotinamide adenine dinucleotide) and energy substrates. The latter metabolism starts with the separation of the amino group from the carbon skeleton by transamination. The remaining carbon chain is then either oxidised directly to CO₂ or utilized as substrate for gluconeogenesis in the liver. The amino group is metabolised in the liver to urea.

Glucose is metabolised to CO₂ and H₂O via the known metabolic routes. Some glucose is utilised for lipid synthesis.

Elimination

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

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

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical studies have not been performed with Nutriflex special. Toxic effects of mixtures of nutrients given as substitution therapy at the recommended dosage are not to be expected.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Citric acid monohydrate (for pH adjustment)

Water for injections

6.2 Incompatibilities

No additive or other component should be added to the medicinal product unless compatibility has been proven in advance. See also section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened

18 months

After admixture of compatible additives

From a microbiological point of view, the product should be used immediately after admixture of additives.

If not used immediately after admixture of additives, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

After first opening (spiking of the infusion port)

The product is to be used immediately after opening of the container. Partially used containers must not be stored for later use.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25 °C.

Keep bag in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after mixing the contents, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Flexible plastic bag made of a dual-layer film consisting of polyamide (external layer) and polypropylene (internal layer). The container is divided into two equally sized compartments separated by an internal peel seam, of either 500 ml or 750 ml. Opening the peel seam results in an aseptic mixing of the two solutions.

Each bag is packed in a protective plastic overwrap.

Nutriflex special is supplied in two-chamber plastic bags containing:

- 1000 ml (500 ml of amino acids solution + 500 ml of glucose solution)
- 1500 ml (750 ml of amino acids solution + 750 ml of glucose solution)

Pack sizes: 5 x 1000 ml, 5 x 1500 ml

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements for disposal.

Only completely clear and colourless or slightly yellowish solutions from undamaged containers are to be used.

The design of the dual chamber bag permits aseptic mixing of amino acids, glucose and optional fat in the lower chamber. The addition of further electrolytes is possible if required.

Instructions d'utilisation

B. Braun Melsungen AG · 34209 Melsungen, Allemagne

Nutriflex® special solution pour perfusion

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nutriflex special solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les quantités de substances actives contenues dans les présentations de 1 000 ml et 1 500 ml du produit, avant et après mélange des deux compartiments, sont indiquées ci-dessous.

| Composition | dans la poche | |
|--|--|-------------------|
| | de 1 000 ml | de 1 500 ml |
| | compartiment supérieur (500 ml) | |
| Isoleucine | 4,11 g | 6,17 g |
| Leucine | 5,48 g | 8,22 g |
| Chlorhydrate de lysine (équivalent en lysine) | 4,97 g (3,98 g) | 7,46 g (5,97 g) |
| Méthionine | 3,42 g | 5,13 g |
| Phénylalanine | 6,15 g | 9,23 g |
| Thréonine | 3,18 g | 4,77 g |
| Tryptophane | 1,00 g | 1,50 g |
| Valine | 4,54 g | 6,81 g |
| Monoglutamate d'arginine (équivalent en arginine) | 8,72 g (4,73 g) | 13,08 g (7,10 g) |
| (équivalent en acide glutamique) | (3,99 g) | (5,99 g) |
| Chlorhydrate d'histidine monohydraté (équivalent en histidine) | 2,96 g (2,19 g) | 4,44 g (3,29 g) |
| Alanine | 8,49 g | 12,74 g |
| Acide aspartique | 2,63 g | 3,95 g |
| Acide glutamique | 2,15 g | 3,23 g |
| Glycine | 2,89 g | 4,34 g |
| Proline | 5,95 g | 8,93 g |
| Sérine | 5,25 g | 7,88 g |
| Acétate de magnésium tétrahydraté | 1,08 g | 1,62 g |
| Acétate de sodium trihydraté | 1,63 g | 2,45 g |
| Dihydrogénophosphate de potassium | 2,00 g | 3,00 g |
| Hydroxyde de potassium | 0,62 g | 0,93 g |
| Hydroxyde de sodium | 1,14 g | 1,71 g |
| | compartiment inférieur (500 ml) | |
| Glucose monohydraté (équivalent en glucose) | 264,0 g (240,0 g) | 396,0 g (360,0 g) |
| Chlorure de calcium dihydraté | 0,60 g | 0,90 g |

| Électrolytes : | dans la poche | |
|----------------|---------------|-------------|
| | de 1 000 ml | de 1 500 ml |
| Sodium | 40,5 mmol | 60,8 mmol |
| Potassium | 25,7 mmol | 38,6 mmol |
| Magnésium | 5,0 mmol | 7,5 mmol |
| Phosphate | 14,7 mmol | 22,1 mmol |
| Acétate | 22,0 mmol | 33,0 mmol |
| Chlorure | 49,5 mmol | 74,3 mmol |
| Calcium | 4,1 mmol | 6,2 mmol |

| | dans la poche | |
|-------------------------|---------------|-------------|
| | de 1 000 ml | de 1 500 ml |
| Teneur en acides aminés | 70 g | 105 g |
| Teneur en azote | 10 g | 15 g |
| Teneur en glucides | 240 g | 360 g |

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Poche de perfusion à deux compartiments

Solutions d'acides aminés et de glucose : solution aqueuse limpide et incolore ou légèrement jaunâtre

| | dans la poche | dans la poche |
|---|---------------|---------------|
| | de 1 000 ml | de 1 500 ml |
| Teneur énergétique sous forme d'acides aminés (kJ [kcal]) | 1 172 (280) | 1 757 (420) |
| Teneur énergétique sous forme de glucides (kJ [kcal]) | 4 017 (960) | 6 025 (1 440) |
| Teneur énergétique totale (kJ [kcal]) | 5 198 (1 240) | 7 782 (1 860) |
| Osmolarité théorique (mOsm/l) | 2 100 | 2 100 |
| pH | 4,8–6,0 | 4,8–6,0 |

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Apport en acides aminés, glucose, électrolytes et liquide pour la nutrition parentérale chez les patients en situation de catabolisme modéré à sévère lorsque l'alimentation par voie orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

Nutriflex special est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 à 17 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Nutriflex special convient aux patients présentant une tolérance normale au glucose et une restriction de l'apport en liquide.

Adultes

La posologie et le débit de perfusion doivent être ajustés au cas par cas en fonction de l'état clinique du patient et de ses besoins en acides aminés, glucose, énergie, électrolytes et liquide. Si nécessaire, des perfusions supplémentaires de liquide, d'acides aminés, de glucose ou de lipides peuvent être administrées. Dans certains contextes cliniques particuliers, par exemple pour la nutrition parentérale en cours d'hémodialyse visant à compenser les pertes de nutriments liées à la dialyse, il peut être nécessaire d'utiliser des débits de perfusion plus élevés.

Il est recommandé d'administrer Nutriflex special en continu. L'augmentation du débit de perfusion par paliers au cours des 30 premières minutes jusqu'à atteindre le débit de perfusion souhaité permet de prévenir d'éventuelles complications.

La dose quotidienne est de :

11 à 25 ml par kg de masse corporelle par jour, correspondant à 0,8 à 1,8 g d'acides aminés par kg de masse corporelle par jour
2,6 à 6,0 g de glucose par kg de masse corporelle par jour
7,6 à 1 750 ml par jour pour un patient de 70 kg

Le débit de perfusion maximal est de :

1,0 ml par kg de masse corporelle par heure, correspondant à 0,070 g d'acides aminés par kg de masse corporelle par heure
0,24 g de glucose par kg de masse corporelle par heure
70 ml/heure pour un patient de 70 kg, correspondant à 4,9 g d'acides aminés par heure et 16,8 g de glucose par heure

Population pédiatrique

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

Les fourchettes de dose indiquées ci-dessous sont fournies à titre indicatif. La posologie exacte et le débit de perfusion devront être ajustés au cas par cas en fonction de l'état clinique, de l'âge, du stade de développement et des affections sous-jacentes. En cas d'état critique ou d'instabilité métabolique chez l'enfant, il est conseillé de débuter par des posologies quotidiennes ou des débits de perfusion plus faibles et de les augmenter en fonction de l'état du patient. Si nécessaire, des perfusions supplémentaires de liquide, d'acides aminés, de glucose ou de lipides peuvent être administrées.

Dose quotidienne chez les enfants âgés de 2 à 4 ans

14 à 29 ml par kg de masse corporelle par jour, correspondant à 1,0 à 2,0 g d'acides aminés par kg de masse corporelle par jour
3,4 à 7,0 g de glucose par kg de masse corporelle par jour

Dose quotidienne chez les enfants âgés de 5 à 17 ans

13 à 29 ml par kg de masse corporelle par jour, correspondant à 0,9 à 2,0 g d'acides aminés par kg de masse corporelle par jour
3,4 à 7,0 g de glucose par kg de masse corporelle par jour

Débit de perfusion maximal (enfants âgés de 2 à 17 ans)

1,0 ml par kg de masse corporelle par heure, correspondant à 0,070 g d'acides aminés par kg de masse corporelle par heure et 0,29 g de glucose par kg de masse corporelle par heure

Patients présentant un métabolisme du glucose altéré

Lorsque le métabolisme oxydatif du glucose est altéré (p. ex., en début de phase postopératoire ou post-traumatique ou en présence d'une hypoxie ou d'une défaillance organique), la posologie doit être ajustée de façon à maintenir la glycémie à un niveau proche de la normale. Une étroite surveillance de la glycémie est recommandée afin d'éviter une hyperglycémie.

Patients atteints d'insuffisance rénale/hépatique

La dose doit être ajustée au cas par cas chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir également rubrique 4.4). Nutriflex special est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère et en cas d'insuffisance rénale sévère sans traitement rénal substitutif (voir rubrique 4.3).

Durée du traitement

La durée du traitement dans les indications mentionnées n'est pas limitée. Lors de l'administration, un apport complémentaire suffisant en énergie (de préférence sous la forme de lipides), acides gras essentiels, oligo-éléments et vitamines est nécessaire.

Mode d'administration

Voie intraveineuse. Perfusion dans une voie veineuse centrale uniquement.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

La solution doit toujours être amenée à température ambiante avant la perfusion.

Pour les instructions concernant le mélange aseptique du contenu des compartiments avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

• Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

• Anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés

• Hyperglycémie ne répondant pas à des doses d'insuline allant jusqu'à 6 unités d'insuline/heure

• Acidose

• Insuffisance hépatique sévère

• Insuffisance rénale sévère en l'absence de traitement rénal substitutif

En raison de sa composition, Nutriflex special ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants âgés de moins de 2 ans.

Les contre-indications générales à la nutrition parentérale comprennent :

• État circulatoire instable avec menace vitale (p. ex., collapsus et état de choc)

• Infarctus du myocarde aigu et accident vasculaire cérébral

• Situation d'instabilité métabolique (p. ex., coma d'origine inconnue, hypoxie)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence est de rigueur en cas d'osmolarité sérique accrue.

Comme avec toutes les solutions contenant des glucides, l'administration de Nutriflex special peut provoquer une hyperglycémie. La glycémie doit être surveillée. En cas d'hyperglycémie, le débit de perfusion doit être réduit ou de l'insuline doit être administrée. Si le patient reçoit parallèlement d'autres solutions de glucose en intraveineuse, la quantité supplémentaire de glucose administrée doit être prise en compte.

L'arrêt brutal de l'administration de glucose à un débit de perfusion élevé au cours de la nutrition parentérale peut provoquer une hypoglycémie, en particulier chez les enfants âgés de moins de 3 ans et les patients présentant des troubles du métabolisme du glucose. Chez ces catégories de patients, une réduction progressive de l'administration du glucose est recommandée. Par mesure de précaution, il est recommandé de surveiller l'hypoglycémie pendant au moins 30 minutes le premier jour de l'arrêt brutal d'une nutrition parentérale.

La réalimentation ou le traitement substitutif des patients en état de dénutrition ou de carence importante peut provoquer une hypokaliémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie. Il est impératif de surveiller étroitement les électrolytes sériques. Des compléments électrolytiques adéquats devront être apportés en fonction de l'écart par rapport aux valeurs normales.

Un apport complémentaire d'énergie sous la forme de lipides peut être nécessaire, ainsi qu'un apport adéquat en acides gras essentiels, électrolytes, vitamines et oligo-éléments. Dans la mesure où Nutriflex special contient du magnésium, du calcium et du phosphate, la prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de solutions contenant ces mêmes substances.

Patients présentant des troubles organiques

Comme toutes les solutions pour perfusion en grand volume, Nutriflex special doit être administré avec précaution chez les patients dont la fonction cardiaque ou rénale est altérée.

En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être soigneusement ajustée en fonction des besoins du patient, de la sévérité de l'insuffisance et du type de traitement rénal substitutif instauré (hémodialyse, hémofiltration, etc.).

De même, en cas d'insuffisance hépatique, surrénale, cardiaque ou pulmonaire, la dose doit être soigneusement ajustée en fonction des besoins du patient et de la sévérité de l'insuffisance.

L'administration de solutions de glucose hyperosmolaires chez des patients dont la barrière hémato-encéphalique est endommagée peut entraîner une augmentation de la pression intracrânienne/intracrâniennne.

L'expérience concernant l'utilisation du produit chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale est limitée.

Patients présentant des troubles métaboliques

Les troubles de l'équilibre hydro-électrolytique ou acido-basique doivent être corrigés avant de débuter la perfusion.

Les solutions contenant des sels de sodium doivent être utilisées avec précaution chez les patients présentant une rétention sodique (voir rubrique 4.5).

Surveillance des paramètres cliniques

Les électrolytes sériques, l'équilibre hydrique, l'équilibre acido-basique, ainsi que les numérations sanguines, la coagulation et les fonctions hépatique et rénale doivent faire l'objet de contrôles.

Une interruption de l'administration de l'insuline peut être indiquée en cas d'augmentation de la glycémie au-delà de 14 mmol/l (250 mg/dl) au cours de l'administration.

En cas d'administration prolongée, les numérations sanguines et la coagulation doivent également être étroitement surveillées.

Mises en garde et précautions concernant l'administration intraveineuse

Une perfusion trop rapide pourrait entraîner une surcharge hydrique accompagnée de concentrations sériques pathologiques en électrolytes, d'une hyperhydratation et d'un œdème pulmonaire.

Nutriflex special ne doit pas être administré en même temps que des produits sanguins dans la même ligne de perfusion en raison du risque de pseudo-agglutination.

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

Nutriflex special est une préparation de composition complexe. Il est donc fortement conseillé de ne pas lui adjoindre d'autres solutions ou émulsions (tant que leur compatibilité n'a pas été établie ; voir rubrique 6.2).

Patients âgés

En principe, la posologie est la même que chez l'adulte, mais la prudence est de rigueur lorsque les patients présentent d'autres affections telles qu'une insuffisance cardiaque ou rénale, potentiellement fréquentes chez les populations âgées.

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

Les corticostéroïdes et l'ACTH sont associés à une rétention sodique et hydrique.

Les solutions contenant du potassium doivent être utilisées avec précaution chez les patients recevant des médicaments qui augmentent la concentration sérique en potassium, tels que les diurétiques d'épargne potassique (p. ex., spironolactone, triamterène, amiloride), les IEC (p. ex., captopril, valsartan), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (p. ex., losartan, énalartan), la ciclosporine et le tacrolimus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Nutriflex special chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Nutriflex special ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement de nutrition parentérale.

Allaitement

Les composants/métabolites de Nutriflex special sont excrétés dans le lait maternel mais, à la dose thérapeutique, aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Néanmoins, l'allaitement n'est pas recommandé chez les mères recevant une nutrition parentérale.

Fertilité

Aucune donnée disponible.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables systémiques associés aux composants de Nutriflex special sont rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et habituellement liés à une posologie et/ou un débit de perfusion inadéquats. Les effets survenant néanmoins sont habituellement réversibles et se résorbent à l'arrêt du traitement.

Liste des effets indésirables

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

Très fréquent ($\geq 1/10$)
Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Très rare ($< 1/10\ 000$)

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

Affections gastro-intestinales

Rare : nausées, vomissements, diminution de l'appétit

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : polyurie

Informations relatives à certains effets indésirables particuliers

Si des nausées, des vomissements, une diminution de l'appétit ou une polyurie surviennent, la perfusion doit être interrompue ou, si cela est approprié, être poursuivie à une dose réduite.

4.9 Surdosage

Aucun surdosage de Nutriflex special n'est attendu si le produit est administré correctement.

Symptômes d'un surdosage hydro-électrolytique

Hyperhydratation, polyurie, déséquilibre électrolytique et œdème pulmonaire

Symptômes d'un surdosage d'acides aminés

Pertes rénales d'acides aminés avec, en conséquence, déséquilibres des acides aminés, nausées, vomissements, tremblements, céphalée, acidose métabolique et hyperammoniémie

Symptômes d'un surdosage de glucose

Hyperglycémie, glycosurie, déshydratation, hyperosmolarité, coma hyperglycémique/hyperosmolaire

Traitement

La perfusion doit être immédiatement interrompue en cas de surdosage. Les autres mesures thérapeutiques à prendre dépendent des symptômes spécifiquement présents et de leur sévérité. Les troubles du métabolisme glucidique et électrolytique doivent être traités respectivement par l'administration d'insuline et par un apport substitutif approprié en électrolytes. Lors de la reprise de la perfusion après résorption des symptômes, il est recommandé d'augmenter progressivement le débit de perfusion en effectuant de fréquents contrôles.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique : solutions pour nutrition parentérale, associations

Code ATC : B05B A10

Mécanisme d'action

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

Les acides aminés sont les principaux éléments de base pour la synthèse des protéines et la source d'azote pour l'organisme. Certains acides aminés, dits essentiels, ont une importance particulière dans la mesure où ils ne peuvent être synthétisés par le corps humain. Les acides aminés administrés par voie intraveineuse sont intégrés dans les réserves intravasculaires et intracellulaires correspondantes et servent ensuite de substrat pour la synthèse de protéines fonctionnelles et structurales ou de précurseurs pour diverses molécules fonctionnelles. Cependant, afin d'éviter la métabolisation des acides aminés pour produire de l'énergie et également pour alimenter les autres processus de l'organisme consommateurs d'énergie, il est nécessaire d'assurer un apport énergétique simultané sous la forme de glucides et/ou de lipides.

Le glucose est métabolisé de façon généralisée au sein de l'organisme. Certains tissus et organes, tels que le SNC, la moelle osseuse, les érythrocytes, l'épithélium tubulaire combient leurs besoins énergétiques principalement à partir du glucose. En outre, le glucose joue un rôle d'élément constitutif structurel pour diverses substances cellulaires.

Dans l'idéal, l'apport énergétique complémentaire sera fourni sous la forme de lipides.

Les électrolytes sont administrés pour assurer le maintien des fonctions métaboliques et physiologiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Nutriflex special doit être administré en perfusion intraveineuse. Par conséquent, tous les substrats sont immédiatement disponibles pour la métabolisation. La biodisponibilité du produit est de 100 %.

Distribution

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

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

Les électrolytes sont disponibles en quantités suffisantes pour alimenter les nombreux processus biologiques qui les requièrent.

Biotransformation

Les acides aminés qui ne participent pas à la synthèse des protéines sont utilisés par l'organisme comme précurseurs au sein de diverses voies métaboliques pour la biosynthèse des molécules à base azotée, comme les nucléotides, l'hémoglobine, les molécules de signalisation (p. ex., thyroxine, dopamine, adrénaline) ou les coenzymes (nicotinamide adénine dinucléotide) et les substrats énergétiques. Ce métabolisme débute par la séparation du groupe-ment aminé du squelette carboné par transamination. La chaîne carbonée résultante est soit oxydée directement en CO₂, soit utilisée comme substrat pour la néoglucogénèse dans le foie. Le groupe-ment aminé est métabolisé en urée dans le foie.

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

Élimination

Seules de faibles quantités d'acides aminés sont excrétées sous forme inchangée dans les urines.

</