

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

FRINUTRI, solution d'acides aminés avec électrolytes, solution de glucose et émulsion lipidique
Stérile

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ce médicament se présente sous la forme d'un sachet à 3 compartiments.

Il existe 3 présentations, qui ont les volumes différents suivants :

Compartiment	1000 mL	1500 mL	2000 mL
Émulsion lipidique	200 mL	300 mL	400 mL
Solution d'acides aminés	400 mL	600 mL	800 mL
Solution de glucose	400 mL	600 mL	800 mL

Composition d'un sachet de 1000 mL

Substances actives	Compartiment d'émulsion lipidique à 10 % (correspondant à 10 g/100 ml) (200 ml)	Compartiment contenant une solution d'acides aminés à 5,5 % (correspondant à 5,5 g/100 ml) (400 ml)	Compartiment de solution de glucose à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml) (400 ml)
Huile d'olive raffinée (80 %) + huile de soja raffinée (20 %)	20 g	-	-
L-alanine	-	4,56 g	-
L-arginine	-	2,53 g	-
Glycine	-	2,27 g	-
L-histidine	-	1,06 g	-
L-isoleucine	-	1,32 g	-
L-leucine	-	1,61 g	-
L- lysine (Sous forme de chlorhydrate de L- lysine)	-	1,28 g (1,6 g)	-
L-méthionine	-	0,88 g	-
L- phénylalanine	-	1,23 g	-
L-proline	-	1,5 g	-

L-sérine	-	1,1 g	-
L-thréonine	-	0,92 g	-
L-tryptophane	-	0,4 g	-
L-tyrosine	-	0,09 g	-
L-valine	-	1,28 g	-
Acétate de sodium $3\text{H}_2\text{O}$	-	0,98 g	-
Glycérophosphate de sodium $5\text{H}_2\text{O}$	-	2,14 g	-
chlorure de potassium	-	1,19 g	-
Chlorure de magnésium $6\text{H}_2\text{O}$	-	0,45 g	-
Glucose	-	-	80 g
Chlorure de calcium $2\text{H}_2\text{O}$	-	-	0,3 g

Excipients :

FRINUTRI contient 21 mmol (481 mg) de sodium par litre.

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1

Une fois le contenu des trois compartiments mélangé, le mélange ternaire obtenu pour chaque présentation en sachet donne les résultats suivants :

Par poche	1000 mL	1500 mL	2000 mL
Azote (g)	3,6	5,4	7,3
Acides aminés (g)	22	33	44
Glucose (g)	80	120	160
Lipides (g)	20	30	40
Calories totales (kcal)	610	910	1215
Calories non protéiques (kcal)	520	780	1040
Calories du glucose (kcal)	320	480	640
Calories lipidiques (kcal)	200	300	400
Rapport calories non protéiques/azote (kcal/g N)	144	144	144
Sodium (mmol)	21	32	42
Potassium (mmol)	16	24	32
Magnésium (mmol)	2,2	3,3	4,4
Calcium (mmol)	2	3	4

Phosphate (mmol)**	8,5	13	17
Acétate (mmol)	30	46	61
Chlorure (mmol)	33	50	66
pH	6	6	6
Osmolarité (mOsm/L)	750	750	750

** Y compris les phosphates apportés par l'émulsion lipidique

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Après reconstitution : Émulsion pour perfusion.

Aspect avant reconstitution :

- L'émulsion lipidique est un liquide homogène d'aspect laiteux,
- Les solutions d'acides aminés et de glucose sont limpides et incolores ou légèrement jaunes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Nutrition parentérale pour les adultes et les enfants de plus de 2 ans lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie / fréquence et durée d'administration

La posologie dépend des dépenses énergétiques du patient, de son état clinique, de son poids corporel et de sa capacité à métaboliser les constituants de FRINUTRI, ainsi que des apports énergétiques ou protéiques supplémentaires par voie orale/entérale ; par conséquent, la taille du sac doit être choisie en conséquence.

L'administration peut être poursuivie aussi longtemps que l'état clinique du patient l'exige.

Dose journalière maximale :

La dose journalière maximale ne doit pas être dépassée chez les patients adultes et pédiatriques. En raison de la composition fixe de la poche multicompartimentée, il est possible que tous les besoins nutritionnels du patient ne soient pas couverts simultanément. Dans certaines situations cliniques, les patients peuvent nécessiter des apports nutritionnels différents de ceux contenus dans la poche.

Chez les adultes

Exigences:

Les besoins moyens en azote sont de 0,16 à 0,35 g/kg/jour (environ 1 à 2 g d'acides aminés/kg/jour).

Les besoins énergétiques varient en fonction de l'état nutritionnel et du niveau de catabolisme du patient. En moyenne, ils sont de 20 à 40 kcal/kg/jour.

Dose journalière maximale :

La dose quotidienne maximale est de 40 ml/kg de poids corporel (équivalent à 0,88 g d'acides aminés, 3,2 g de glucose, 0,8 g de lipides, 0,84 mmol de sodium et 0,64 mmol de potassium / kg), soit 2800 ml d'émulsion pour perfusion pour un patient pesant 70 kg.

Chez les adolescents et les enfants de plus de deux ans

Aucune étude n'a été réalisée auprès de la population pédiatrique.

Posologie :

La posologie est calculée en fonction des apports hydriques et des besoins quotidiens en azote.

Ces apports doivent être ajustés en fonction de l'état d'hydratation de l'enfant.

Les besoins quotidiens en liquides, en azote et en énergie diminuent constamment avec l'âge.

Voici les informations de référence concernant le débit horaire maximal de perfusion et le volume quotidien recommandés pour les patients pédiatriques :

Pour FRINUTRI :

Dose quotidienne maximale

Composant	Enfants de 2 à 11 ans		Enfants de 12 à 18 ans	
	Dose quotidienne maximale recommandée ^a	Dose quotidienne maximale de FRINUTRI ^b	Dose quotidienne maximale recommandée ^a	Dose quotidienne maximale de FRINUTRI ^b
Fluide (mL/kg/jour)	60 - 120	50	50-80	50
Acides aminés (g/kg/jour)	1 - 2 (jusqu'à 2,5)	1,1	1 - 2	1,1
Glucose (g/kg/jour)	1,4-8,6	4,0	0,7-5,8	4,0
Lipides (g/kg/jour)	0,5-3	1,0	0,5 – 2 (jusqu'à 3)	1,0
Énergie totale (kcal/kg/jour)	30-75	30,5	20-55	30,5
Sodium (mmol/kg/jour)	1-3	1,1	1-3	1,1
Potassium (mmol/kg/jour)	1-3	0,8	1-3	0,8

^a : Les valeurs recommandées dans les lignes directrices ESPGHAN/ESPEN/ESPR de 2018.

^b : La concentration de magnésium est le facteur limitant la dose quotidienne maximale dans les deux groupes d'âge.

Débit de perfusion maximal

Composant	Enfants de 2 à 11 ans		Enfants de 12 à 18 ans	
	Débit de perfusion maximal recommandé ^a	FRINUTRI Débit de perfusion maximal ^b	Débit de perfusion maximal recommandé ^a	FRINUTRI Débit de perfusion maximal ^b
Fluide (mL/kg/heure)	N / A	4,5	N / A	3,0
Acides aminés (g/kg/heure)	0,20	0,09	0,12	0,07
Glucose (g/kg/heure)	0,36	0,36	0,24	0,24
Lipides (g/kg/heure)	0,13	0,09	0,13	0,06

^a: Les valeurs recommandées dans les lignes directrices ESPGHAN/ESPEN/ESPR de 2018.

^b: La concentration de glucose est le facteur limitant le débit de perfusion maximal dans les deux groupes d'âge.

Mode d'administration

À usage unique.

Il est recommandé qu'après ouverture du sachet, son contenu soit utilisé immédiatement et ne soit pas conservé pour une perfusion ultérieure.

Aspect après reconstitution : Liquide homogène d'aspect laiteux.

Pour les instructions de préparation et de manipulation de l'émulsion pour infusion, voir la section 6.6.

PAR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE PAR UNE VEINE CENTRALE OU PÉRIPHÉRIQUE (En raison de la faible osmolarité du FRINUTRI).

La durée recommandée de la perfusion de nutrition parentérale est de 12 à 24 heures.

Le débit d'administration doit être ajusté en fonction de la dose administrée, des caractéristiques du mélange final perfusé, du volume quotidien ingéré et de la durée de la perfusion (voir section 4.4).

Normalement, le débit doit être augmenté progressivement au cours de la première heure.

débit de perfusion maximal

En règle générale, ne pas dépasser 3,0 ml/kg/heure d'émulsion pour perfusion, soit 0,06 g d'acides aminés, 0,24 g de glucose et 0,06 g de lipides / kg de poids corporel / heure.

En règle générale, les débits de perfusion de 0,1 g/kg/h d'acides aminés et/ou de 0,25 g/kg/h de glucose et/ou de 0,15 g/kg/h de lipides ne doivent pas être dépassés, sauf dans des cas particuliers.

Informations complémentaires sur les populations particulières

Insuffisance rénale :

À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale, en particulier en cas d'hyperkaliémie, en raison du risque d'apparition ou d'aggravation de cette dernière. (Voir rubrique 4.4)

Insuffisance hépatique :

À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison du risque de développement ou d'aggravation de troubles neurologiques associés à l'hyperammoniémie. (Voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

Déconseillé aux enfants de moins de 2 ans.

Population gériatrique :

Aucune information supplémentaire n'est disponible concernant cette population.

4.3. Contre-indications

L'utilisation de FRINUTRI est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Chez les nouveau-nés prématurés, les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans, le rapport calories-azote et l'apport énergétique sont inadaptés.
- Hypersensibilité aux protéines d'œuf, de soja ou d'arachide, ou à toute autre substance active ou excipient (mentionnés dans la section 6.1).
- Anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés.
- Hyperlipidémie sévère ou troubles graves du métabolisme lipidique caractérisés par une hypertriglycéridémie.
- Hyperglycémie sévère
- Pathologiquement élevée de sodium, potassium, magnésium, calcium et/ou phosphore

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une administration trop rapide de solutions de nutrition parentérale totale (NPT), y compris FRINUTRI, peut entraîner des conséquences graves ou mortelles.

La perfusion doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de signes ou de symptômes de réaction allergique (tels que transpiration, fièvre, frissons, maux de tête, éruptions cutanées, dyspnée ou bronchospasme). Ce médicament contient de l'huile de soja et des phosphatides d'œuf. Les protéines de soja et d'œuf peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité. Des réactions allergiques croisées entre les protéines de soja et d'arachide ont été observées.

FRINUTRI contient du glucose dérivé du maïs, ce qui peut provoquer des réactions d'hypersensibilité chez les personnes allergiques au maïs ou aux produits dérivés du maïs. (Voir section 4.3)

Une surveillance clinique spécifique est nécessaire lors du démarrage d'une perfusion intraveineuse.

Les troubles graves de l'équilibre hydro-électrolytique, les états de surcharge hydrique sévère et les troubles métaboliques graves doivent être corrigés avant de commencer la perfusion.

La ceftriaxone ne doit pas être mélangée ni administrée simultanément avec des solutions IV contenant du calcium, même par des voies d'administration différentes ou des sites de perfusion différents. La ceftriaxone et les solutions contenant du calcium peuvent être administrées successivement si les voies d'administration sont situées à des sites différents ou si les voies d'administration sont changées ou rincées abondamment avec une solution saline physiologique entre chaque perfusion afin d'éviter toute précipitation. Chez les patients nécessitant une perfusion continue de solutions de nutrition parentérale totale (NPT) contenant du calcium, les professionnels de santé peuvent envisager l'utilisation d'autres traitements antibactériens ne présentant pas un risque similaire de précipitation. Si l'utilisation de ceftriaxone est jugée nécessaire chez les patients nécessitant une nutrition continue, les solutions de NPT et la ceftriaxone peuvent être administrées simultanément, mais par des voies d'administration différentes et à des sites différents. Il est également possible d'interrompre la perfusion de la solution de NPT pendant la durée de la perfusion de ceftriaxone, en suivant la recommandation de rincer les voies d'administration entre les solutions (voir rubriques 4.5 et 6.2).

Des cas de précipités vasculaires pulmonaires, responsables d'embolies pulmonaires et de détresse respiratoire, ont été rapportés chez des patients sous nutrition parentérale. Dans certains cas, l'issue a été fatale. Un apport excessif de calcium et de phosphate augmente le risque de formation de précipités de phosphate de calcium (voir rubrique 6.2).

N'ajoutez aucun autre médicament ou substance aux composants de la poche ou à l'émulsion reconstituée sans avoir préalablement vérifié leur compatibilité et la stabilité de la préparation obtenue (en particulier, la stabilité de l'émulsion lipidique). La formation de précipités ou la déstabilisation de l'émulsion lipidique pourraient entraîner une occlusion vasculaire (voir rubriques 6.2 et 6.6).

Les infections liées à l'accès vasculaire et les septicémies sont des complications pouvant survenir chez les patients recevant une nutrition parentérale, notamment en cas de mauvaise maintenance des cathéters, d'effets immunosuppresseurs dus à la maladie ou aux médicaments. Une surveillance attentive des signes, symptômes et résultats d'analyses biologiques (fièvre/frissons, hyperleucocytose, complications techniques liées au dispositif d'accès et hyperglycémie) permet de détecter précocement les infections. Les patients nécessitant une nutrition parentérale sont souvent prédisposés aux complications infectieuses en raison de la malnutrition et/ou de leur pathologie sous-jacente. Le risque de complications septiques peut être réduit en appliquant rigoureusement les techniques d'asepsie lors de la pose et de la maintenance des cathéters, ainsi que lors de la préparation des solutions nutritives.

Surveiller l'équilibre hydrique et électrolytique, l'osmolalité sérique, les triglycérides sériques, l'équilibre acido-basique, la glycémie, les tests de la fonction hépatique et rénale, les tests de coagulation et la numération sanguine, y compris les plaquettes, tout au long du traitement.

Des complications métaboliques peuvent survenir si l'apport nutritionnel n'est pas adapté aux besoins du patient ou si la capacité métabolique d'un composant alimentaire donné n'est pas évaluée avec précision. Des effets métaboliques indésirables peuvent résulter de l'administration d'apports nutritionnels insuffisants ou excessifs, ou d'une composition inappropriée d'un mélange pour les besoins spécifiques d'un patient.

Il convient de contrôler régulièrement les concentrations sériques de triglycérides et la capacité de l'organisme à éliminer les lipides.

La concentration sérique de triglycérides ne doit pas dépasser 3 mmol/l pendant la perfusion. Cette concentration ne doit pas être mesurée avant une durée minimale de perfusion continue de 3 heures.

En cas de suspicion d'anomalie du métabolisme lipidique, il est recommandé de réaliser quotidiennement un dosage des triglycérides sériques après une période de 5 à 6 heures sans administration de lipides. Chez l'adulte, le sérum doit être limpide en moins de 6 heures après l'arrêt de la perfusion contenant l'émulsion lipidique. La perfusion suivante ne doit être administrée que lorsque la concentration sérique de triglycérides est revenue à la normale.

Des cas de syndrome de surcharge lipidique ont été rapportés avec des produits similaires. La capacité réduite ou limitée à métaboliser les lipides contenus dans FRINUTRI peut entraîner un « syndrome de surcharge lipidique » susceptible d'être provoqué par un surdosage ; toutefois, les signes et symptômes de ce syndrome peuvent également apparaître lorsque le produit est administré conformément aux instructions (voir également la rubrique 4.8).

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

Bien que FRINUTRI puisse être administré par voie veineuse périphérique, une thrombophlébite peut survenir. Le point d'insertion du cathéter doit être surveillé quotidiennement afin de détecter tout signe local de thrombophlébite.

Lors de l'ajout de substances, l'osmolarité finale du mélange doit être mesurée avant administration. Le mélange obtenu doit être administré par voie veineuse centrale ou périphérique selon son osmolarité finale. Si le mélange administré est hypertonique, il peut provoquer une irritation veineuse en cas d'administration par voie périphérique.

Bien que ce produit contienne naturellement des oligo-éléments et des vitamines, leurs teneurs sont insuffisantes pour couvrir les besoins de l'organisme ; il convient donc d'en ajouter afin de prévenir toute carence. Consultez les instructions relatives aux compléments alimentaires. (Voir section 6.6)

Il convient d'être prudent lors de l'administration de FRINUTRI aux patients présentant une osmolarité accrue, une insuffisance surrénalienne, une insuffisance cardiaque ou un dysfonctionnement pulmonaire.

La réalimentation de patients gravement dénutris peut entraîner un syndrome de renutrition caractérisé par un transfert intracellulaire de potassium, de phosphore et de magnésium lors de la phase anabolique. Une carence en thiamine et une rétention d'eau peuvent également survenir. Une surveillance attentive et une augmentation progressive des apports nutritionnels, tout en évitant la suralimentation, permettent de prévenir ces complications. Ce syndrome a été rapporté avec des produits similaires.

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

Insuffisance hépatique

À utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison du risque d'apparition ou d'aggravation de troubles neurologiques associés à l'hyperammoniémie. Un suivi clinique et biologique régulier est nécessaire, notamment le contrôle des paramètres de la fonction hépatique, de la glycémie, des électrolytes et des triglycérides.

Insuffisance rénale

L'utilisation de ce médicament doit être prudente chez les patients insuffisants rénaux, en particulier en cas d'hyperkaliémie, en raison du risque d'apparition ou d'aggravation d'une acidose métabolique et d'une hyperazotémie si l'élimination extra-rénale des déchets n'est pas assurée. L'équilibre hydrique, le taux de triglycérides et l'équilibre électrolytique doivent être étroitement surveillés chez ces patients.

hématologique

À utiliser avec prudence chez les patients présentant des troubles de la coagulation et une anémie. La numération sanguine et les paramètres de coagulation doivent être étroitement surveillés.

Endocrinologie et métabolisme

- À utiliser avec prudence chez les patients présentant :
- Acidose métabolique. L'administration de glucides est déconseillée en cas d'acidose lactique. Un suivi clinique et des analyses biologiques régulières sont nécessaires.

- Diabète sucré. Surveiller la glycémie, la glycosurie, la cétonurie et, le cas échéant, ajuster les doses d'insuline.
- Hyperlipidémie due à la présence de lipides dans l'émulsion pour perfusion. Des examens cliniques et biologiques réguliers sont nécessaires.
- Troubles du métabolisme des acides aminés

Extravasation

Le point d'insertion du cathéter doit être surveillé régulièrement afin de détecter tout signe d'extravasation. En cas d'extravasation, l'administration doit être immédiatement interrompue, le cathéter ou la canule restant en place pour une prise en charge immédiate du patient. Si possible, une aspiration doit être effectuée par le cathéter/la canule afin de réduire la quantité de liquide présente dans les tissus avant le retrait du cathéter/de la canule. En cas d'extravasation au niveau d'un membre, celui-ci doit être surélevé.

En fonction du produit extravasé (y compris le ou les produits mélangés à FRINUTRI, le cas échéant) et du stade/de l'étendue de la lésion, des mesures spécifiques appropriées doivent être prises. La prise en charge peut inclure des traitements non médicamenteux, médicamenteux et/ou chirurgicaux. En cas d'aggravation de la zone affectée (douleur persistante, nécrose, ulcération, suspicion de syndrome des loges), un avis chirurgical doit être immédiatement sollicité.

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

La perfusion ne doit pas être interrompue et reprise dans une autre veine périphérique ou centrale identique.

Précautions particulières en pédiatrie

Lorsqu'il est administré à des enfants de plus de 2 ans, il est essentiel d'utiliser une poche dont le volume correspond à la dose journalière.

Une supplémentation en vitamines et oligo-éléments est toujours nécessaire. Il convient d'utiliser des formulations pédiatriques.

Ce médicament contient 21 mmol (environ 481 mg) de sodium pour 1 000 mL. Cela représente environ 24 % de l'apport quotidien maximal de sodium de 2 g recommandé par l'OMS pour les adultes et est considéré comme un niveau élevé de sodium. Ceci s'applique également aux enfants, pour lesquels l'apport quotidien maximal est proportionnel à celui des adultes et basé sur leurs besoins énergétiques.

FRINUTRI contient de l'huile de soja. N'utilisez pas ce médicament si vous êtes allergique aux arachides ou au soja.

Il contient 80 g de glucose pour 1000 ml. Il convient d'en tenir compte chez les patients diabétiques.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

La précipitation de ceftriaxone-calcium peut survenir lorsque la ceftriaxone est mélangée à des solutions contenant du calcium dans la même voie d'administration intraveineuse. La ceftriaxone ne doit pas être mélangée ni administrée simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris FRINUTRI, par la même voie de perfusion (par exemple, via un site d'injection en Y). Cependant, la ceftriaxone et les solutions contenant du calcium peuvent être administrées successivement si les voies de perfusion sont soigneusement rincées entre chaque perfusion avec un liquide compatible (voir rubriques 4.4 et 6.2).

FRINUTRI contient de la vitamine K, naturellement présente dans les émulsions lipidiques. La quantité de vitamine K contenue dans les doses recommandées de FRINUTRI ne devrait pas influencer les effets des dérivés de la coumarine.

Cette émulsion pour perfusion ne doit pas être administrée simultanément avec du sang par la même tubulure de perfusion en raison du risque de pseudo-agglutination.

Les lipides contenus dans cette émulsion peuvent interférer avec les résultats de certains tests de laboratoire (par exemple, la bilirubine, la lactate déshydrogénase, la saturation en oxygène, l'hémoglobine sanguine) si l'échantillon de sang est prélevé avant que les lipides n'aient été éliminés (ceux-ci sont généralement éliminés après une période de 5 à 6 heures sans apport de lipides).

En raison de la teneur en potassium de FRINUTRI, une attention particulière doit être portée aux patients traités par des diurétiques épargneurs de potassium (par exemple , amiloride, spironolactone, triamtèrene), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les immunosuppresseurs tacrolimus et cyclosporine en raison du risque d'hyperkaliémie.

Informations complémentaires sur les populations particulières

Aucune étude d'interaction clinique n'a été menée sur cette population particulière.

population pédiatrique

Aucune étude d'interaction clinique n'a été menée sur la population pédiatrique.

4.6. Grossesse et allaitement

Recommandation générale

Catégorie de grossesse : C

Femmes en âge de procréer / Contraception

Aucun effet connu.

Grossesse

À l'heure actuelle, les données cliniques pertinentes sont insuffisantes pour évaluer la tolérance des ingrédients de FRINUTRI chez les femmes enceintes.

En l'absence de données, le prescripteur doit évaluer les risques et les bénéfices avant de décider d'administrer cette émulsion pendant la grossesse.

Lactation

À l'heure actuelle, les données cliniques pertinentes sont insuffisantes pour évaluer la tolérance des ingrédients de FRINUTRI chez les femmes qui allaitent.

En l'absence de données, le prescripteur doit évaluer les risques et les bénéfices avant de décider d'administrer cette émulsion aux femmes qui allaitent.

Fécondité

Aucun effet connu.

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

Il n'existe aucune donnée sur les effets de la capacité à conduire une automobile ou d'autres engins lourds.

4.8. Effets indésirables

Des effets indésirables potentiels peuvent survenir en cas d'utilisation inappropriée (par exemple : surdosage, débit de perfusion excessivement rapide) (voir sections 4.4 et 4.9).

Au début de la perfusion, tout signe ou symptôme anormal d'une réaction allergique (par exemple transpiration, fièvre, frissons, maux de tête, éruptions cutanées, dyspnée , bronchospasme) doit entraîner l'arrêt immédiat de la perfusion.

Le produit de référence (formes 550 et 1000) (et une autre forme sans électrolytes qui n'est pas utilisée médicalement en Turquie) ont été utilisés chez 286 patients dans quatre (4) études cliniques.

Trois (3) études ont évalué la facilité d'utilisation, la sécurité et l'efficacité nutritionnelle du produit.

Deux des trois études étaient des études ouvertes non comparatives menées chez des patients subissant une chirurgie gastro-intestinale pour un cancer de l'estomac. Dans ces études, 36 patients au total ont reçu le produit de référence (formule 550) (N=20) à une dose allant jusqu'à 40 mL/kg/jour, et le produit de référence (formule 1000) (N=16) à une dose de 36 mL/kg/jour pendant 5 jours.

La troisième étude est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée activement, d'efficacité et de

sécurité, menée avec un produit de référence (une forme sans électrolytes non utilisée en médecine en Turquie). Cette étude a inclus 28 patients atteints de maladies cardiaques, respiratoires, gastro-intestinales, métaboliques, neurologiques, infectieuses et rénales néoplasiques nécessitant une nutrition parentérale et associées à plusieurs facteurs médicaux (par exemple, dénutrition post-opératoire, malnutrition sévère, absence ou restriction d'apport entéral). Ces patients ont reçu le médicament pendant 5 jours, à une dose maximale de 40 ml/kg/jour.

La dernière étude est un essai randomisé, ouvert et contrôlé par un groupe témoin actif, évaluant la sécurité et l'efficacité du produit de référence (formule 550) chez 226 patients admis au service de chirurgie. Dans cette étude, 86,3 % des patients ont subi une intervention chirurgicale (principalement abdominale pour une pathologie gastro-intestinale). Les traitements étudiés visaient à apporter 25 kcal/kg/jour pendant 5 à 14 jours.

Les données recueillies lors des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation indiquent les effets indésirables suivants liés au produit de référence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent : Hypersensibilité*

Inconnu : Bronchospasme** (dans le cadre d'une réaction allergique)

Troubles du système nerveux

Inconnu : Tremblement**

Troubles gastro-intestinaux

Effets indésirables non identifiés : diarrhée , vomissements, nausées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Inconnu : Érythème **, transpiration excessive**

Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os

Inconnu : Douleurs aux extrémités**, spasmes musculaires**

Troubles généraux et conditions du site d'administration

Fréquence indéterminée : frissons**, extravasation au point d'injection**, douleur au point d'injection** # , gonflement/œdème au point d'injection** # , vésicules au point d'injection** # , phlébite liée au cathéter** # , œdème localisé** # , œdème périphérique** # , fièvre**, paresthésies **, acédie**, inflammation**, nécrose/ulcère au point d'injection**, réaction au point d'injection**

Blessures, intoxications et complications liées aux interventions

Inconnu : syndrome de surcharge F

* Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques. Seuls 286 patients ont été inclus dans ces études.

** Effets indésirables signalés lors de la surveillance post-commercialisation du produit original.

Réactions indésirables pouvant être associées à une extravasation.

Réactions de classe

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec d'autres produits similaires :

- Troubles vasculaires (fréquence inconnue - ne peut être estimée à partir des données disponibles) : précipités vasculaires pulmonaires (embolie vasculaire pulmonaire et détresse respiratoire) (voir section 4.4)
- Maladies du sang et du système lymphatique (fréquence inconnue) : Thrombocytopénie
- Troubles hépatobiliaires (fréquence inconnue) : Cholestase, hépatomégalie, ictère
- Maladies du système immunitaire (fréquence inconnue) : Hypersensibilité
- Examens complémentaires (fréquence inconnue) : taux élevé de gamma- glutamyltransférase ,

d'enzymes hépatiques (dont l'aspartate aminotransférase, l'alanine aminotransférase et la transaminase), de triglycérides sanguins, de phosphatase alcaline sanguine et de bilirubine sanguine.

- Troubles rénaux et urinaires (fréquence inconnue) : Azotémie

Description de certains effets indésirables :

- syndrome de surcharge graisseuse

Un syndrome de surcharge lipidique a été rapporté avec des produits similaires. Une utilisation inappropriée (par exemple, un surdosage et/ou un débit de perfusion supérieur à celui recommandé) peut entraîner ce syndrome dès le début de la perfusion, même si le produit est utilisé conformément aux instructions. La capacité réduite ou limitée à métaboliser les lipides contenus dans FRINUTRI peut induire un syndrome de surcharge lipidique, potentiellement causé par un surdosage ; toutefois, les signes et symptômes de ce syndrome peuvent également survenir lors d'une administration conforme aux instructions. Ce syndrome est associé à une détérioration brutale de l'état clinique du patient et se caractérise par des symptômes typiques tels qu'une hyperlipidémie, de la fièvre, une stéatose hépatique (hépatomégalie), une aggravation de la fonction hépatique, une anémie, une leucopénie, une thrombocytopénie, des troubles de la coagulation et des symptômes neurologiques nécessitant une hospitalisation (par exemple, un coma). Le syndrome est généralement réversible à l'arrêt de la perfusion de l'émulsion lipidique.

Population pédiatrique

Une thrombocytopénie a été rapportée chez des enfants recevant une perfusion lipidique.

4.9. Surdosage

En cas d'administration inappropriée (surdosage et/ou débit de perfusion supérieur à celui recommandé), des signes d'hypervolémie et d'acidose peuvent survenir.

L'administration trop rapide de solutions de nutrition parentérale totale (NPT), y compris FRINUTRI, a eu des conséquences graves et mortelles.

Une hyperglycémie, une glycosurie et un syndrome hyperosmolaire peuvent se développer si le débit de perfusion de glucose dépasse la clairance.

Une perfusion trop rapide ou l'administration d'un volume de produit inapproprié peuvent provoquer des nausées, des vomissements, des frissons et des troubles électrolytiques. Dans ces situations, la perfusion doit être immédiatement interrompue.

La diminution ou l'insuffisance de la capacité à métaboliser les lipides peut entraîner un « syndrome de surcharge lipidique ». Les symptômes sont généralement réversibles après l'arrêt de la perfusion de l'émulsion lipidique (voir également la rubrique 4.8).

Dans certains cas graves, une hémodialyse, une hémofiltration ou une hémodiafiltration peuvent être nécessaires.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Solutions/mélanges pour nutrition parentérale

Code ATC : B05BA10

Il s'agit d'un mélange ternaire permettant de maintenir l'équilibre azote/énergie grâce à une source d'azote (acides aminés de la série L) et d'énergie sous forme de glucose et d'acides gras essentiels. De plus, cette formulation contient des électrolytes.

La solution d'acides aminés contient 15 acides aminés de la série L (dont 8 acides aminés essentiels), qui sont indispensables à la synthèse des protéines.

Les acides aminés constituent également une source d'énergie, leur oxydation entraînant l'excrétion d'azote sous forme d'urée.

Le profil des acides aminés est le suivant :

- Acides aminés essentiels/acides aminés totaux : 40,5 %
- Acides aminés essentiels (g)/azote total (g) : 2,5
- Acides aminés à chaîne ramifiée/acides aminés totaux : 19 %

La source de glucides est le glucose (80 g/L).

L'émulsion lipidique est une association d'huile d'olive raffinée et d'huile de soja raffinée (ratio 80/20), avec la distribution approximative suivante d'acides gras :

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

Le rapport phospholipides/triglycérides est de 0,06.

La teneur modérée en acides gras essentiels (AGE) améliore le statut de leurs dérivés supérieurs tout en corrigeant la carence en AGE.

L'huile d'olive contient une quantité importante d'alpha-tocophérol qui, associé à un apport modéré en AGPI, contribue à améliorer le statut en vitamine E et à réduire la peroxydation lipidique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés générales :

Les ingrédients de l'émulsion pour perfusion (acides aminés, électrolytes, glucose, lipides) sont distribués, métabolisés et éliminés de la même manière que s'ils avaient été administrés individuellement.

Les propriétés pharmacocinétiques des acides aminés administrés par voie intraveineuse sont globalement les mêmes que celles des acides aminés apportés par voie orale. Cependant, les acides aminés issus des protéines alimentaires transitent d'abord par la veine porte avant d'atteindre la circulation systémique.

Absorption

Ce médicament étant administré par voie intraveineuse, cette question n'est pas applicable.

Distribution

Les composants de la formulation sont distribués à toutes les cellules de l'organisme.

Biotransformation

Les acides aminés, le dextrose et les triglycérides sont métabolisés par toutes les cellules de l'organisme. Le dextrose et les triglycérides sont métabolisés en dioxyde de carbone. Les électrolytes ne sont pas métabolisés.

Élimination

Les déchets azotés sont transformés en urée dans le foie et éliminés par les reins. Le dioxyde de carbone est éliminé par les poumons. Les électrolytes sont stockés dans l'organisme ou éliminés par le foie, les intestins, les reins ou la peau.

La vitesse d'élimination des émulsions lipidiques dépend de la taille des particules. Les petites particules lipidiques semblent retarder l'élimination tout en augmentant la lipolyse par la lipoprotéine lipase.

La taille des particules lipidiques dans l'émulsion contenue dans FRINUTRI est proche de celle des chylomicrons et cette émulsion a donc un taux d'élimination similaire.

État linéaire /non linéaire

Aucun

5.3. Données de sécurité précliniques

Aucune étude préclinique n'a été réalisée avec le produit de référence. Cependant, les études menées avec les solutions d'acides aminés et de glucose contenues dans FRINUTRI, de compositions qualitatives et de concentrations différentes, n'ont révélé aucune toxicité spécifique.

Les études précliniques réalisées avec l'émulsion lipidique contenue dans FRINUTRI ont mis en évidence des modifications typiques associées à une forte consommation de cette émulsion : stéatose hépatique, thrombocytopénie et hypercholestérolémie.

6. DONNES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Compartiment d'émulsion lipidique :

- Phosphatide d'œuf purifié (dérivé de poulet)
- Glycérol
- oléate de sodium
- Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
- Eau pour injections

Compartiment de solution d'acides aminés :

- Acide acétique glacial (pour l'ajustement du pH)
- Eau pour injections

Compartiment de solution de glucose :

- Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
- Eau pour injection

6.2. Incompatibilités

N'ajoutez pas d'autres médicaments ou substances aux composants du sachet ou à l'émulsion reconstituée sans avoir préalablement confirmé leur compatibilité et la stabilité de la préparation résultante (en particulier la stabilité de l'émulsion lipidique ou la formation de précipités) (voir section 6.6).

Comme pour toute solution de nutrition parentérale, les proportions de calcium et de phosphate doivent être prises en compte. Un excès de calcium et de phosphate, notamment sous forme de sels minéraux, peut entraîner la formation de précipités de phosphate de calcium.

Des incompatibilités peuvent être produites par exemple par une acidité excessive (pH faible) ou une teneur inappropriée en cations divalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}), qui peuvent déstabiliser l'émulsion lipidique.

La ceftriaxone ne doit pas être mélangée ou administrée simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, y compris FRINUTRI, par la même ligne de perfusion (par exemple, via un connecteur en Y) en raison du risque de précipitation du sel de calcium de ceftriaxone (voir sections 4.4 et 4.5).

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

Ne pas administrer avant, simultanément ou après le prélèvement sanguin par le même équipement en raison du risque de pseudo-agglutination .

FRINUTRI contient des ions calcium qui présentent un risque supplémentaire de précipités de coagulation dans le sang ou les composants anticoagulés/conservés au citrate.

6.3. Durée de conservation

24 mois si le suremballage n'est pas endommagé.

Il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après l'ouverture des scellés non permanents entre les 3 compartiments. L'émulsion reconstituée s'est toutefois avérée stable pendant 7 jours maximum entre 2 ° C et 8 ° C, puis pendant 48 heures maximum à une température ne dépassant pas 25 ° C.

Après ajout de suppléments (électrolytes, phosphate organique, oligo-éléments, vitamines ; voir section 6.6) :

Pour certains mélanges, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours à

une température comprise entre 2 et 8 °C, puis pendant 48 heures à une température inférieure à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, tout mélange doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent généralement pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si l'ajout de suppléments a été effectué dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante inférieure à 25°C.

Ne pas congeler.

Conserver le récipient dans son emballage extérieur pour le protéger de la lumière. Pour la conservation de l'émulsion reconstituée, voir la section 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le sac à 3 compartiments est un sac en plastique multicouche. La couche intérieure (en contact avec le produit) est composée d'un mélange de copolymères polyoléfiniques et est compatible avec les solutions d'acides aminés, les solutions de glucose et les émulsions lipidiques. Les autres couches sont en EVA (poly(éthylène-acétate de vinyle)) et en copolyester.

Le sac à 3 compartiments est placé dans une surenveloppe à barrière d'oxygène. Un sachet absorbant d'oxygène se trouve entre la surenveloppe et le sac multicouche.

Chaque compartiment comporte un orifice. L'orifice d'administration se trouve dans le compartiment des acides aminés et est indiqué par un symbole sur l'emballage.

Une fois les scellés retirés, la capacité du sachet est suffisante pour ajouter des vitamines, des électrolytes et des oligo-éléments.

Contenu de l'emballage :

- 1000 ml dans une poche à 3 compartiments (400 ml de solution d'acides aminés à 5,5 % (correspondant à 5,5 g/100 ml) + 400 ml de solution de glucose à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml) + 200 ml d'émulsion lipidique à 10 % (correspondant à 10 g/100 ml))
- 1500 ml dans une poche à 3 compartiments (600 ml de solution d'acides aminés à 5,5 % (correspondant à 5,5 g/100 ml) + 600 ml de solution de glucose à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml) + 300 ml d'émulsion lipidique à 10 % (correspondant à 10 g/100 ml))
- 2000 ml dans une poche à 3 compartiments (800 ml de solution d'acides aminés à 5,5 % (correspondant à 5,5 g/100 ml) + 800 ml de solution de glucose à 20 % (correspondant à 20 g/100 ml) + 400 ml d'émulsion lipidique à 10 % (correspondant à 10 g/100 ml))

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément au « Règlement sur les déchets médicaux » et au « Règlement sur le contrôle des emballages et des déchets d'emballages ».

Mode d'emploi

a. Pour ouvrir :

- Déchirez le film protecteur.
- Le cas échéant, jetez le sachet absorbant d'oxygène après avoir retiré le suremballage.
- Vérifier l'intégrité du sac et des fermetures non permanentes.
- À utiliser uniquement si le sac n'est pas endommagé, si les fermetures non permanentes sont intactes (c'est-à-dire sans mélange du contenu des trois compartiments) et si la solution d'acides aminés et la solution de glucose sont claires, incolores ou légèrement jaunes, pratiquement exemptes de particules visibles, et si l'émulsion lipidique est un liquide homogène d'aspect laiteux.

b. Mélange des solutions et de l'émulsion :

- Assurez-vous que le produit soit à température ambiante lors de l'ouverture des scellés non permanents.
- Enroulez manuellement le sac sur lui-même, en commençant par le haut du sac (côté cintre).
- Les joints non permanents disparaîtront du côté des entrées. Continuez à rouler jusqu'à ce que les joints soient ouverts sur la moitié de leur longueur.
- Mélanger en retournant le sachet au moins 3 fois.

c. Préparation de la perfusion :

- Les conditions d'asepsie doivent être respectées.
- Suspendre le sac.
- Retirez la protection en plastique de la prise d'administration.
- Insérez fermement l'embout du dispositif de perfusion dans l'orifice d'administration.

d. Ajouts :

La capacité du sachet est suffisante pour permettre l'ajout de vitamines, d'électrolytes et d'oligo-éléments. Ces ajouts (y compris les vitamines) peuvent être effectués dans la solution reconstituée (après ouverture des opercules non permanents et mélange du contenu des trois compartiments).

Des vitamines peuvent également être ajoutées dans le compartiment à glucose avant que le mélange ne soit reconstitué (avant d'ouvrir les scellés non permanents et avant de mélanger les solutions et l'émulsion).

Lors de l'ajout de substances à la formulation, l'osmolarité finale du mélange doit être mesurée avant administration par voie veineuse périphérique.

FRINUTRI peut être complété par :

- Électrolytes : les électrolytes déjà présents dans le sac doivent être pris en compte : la stabilité a été démontrée jusqu'à une quantité totale de 150 mmol de sodium, 150 mmol de potassium, 5,6 mmol de magnésium et 5 mmol de calcium par litre du mélange ternaire.
- Phosphate organique : la stabilité a été démontrée pour des ajouts allant jusqu'à : 15 mmol par sac.
- Oligo-éléments et vitamines : La stabilité a été démontrée avec des préparations commerciales de vitamines et d'oligo-éléments (contenant jusqu'à 1 mg de fer). La compatibilité avec d'autres additifs est disponible sur demande.

Les ajouts doivent être effectués par un personnel qualifié dans des conditions d'asepsie. Ces ajouts sont réalisés au point d'injection à l'aide d'une aiguille.

- Préparer le site d'injection.
- Perforer le point d'injection et injecter
- Mélanger le contenu du sachet et l'additif.

a. Administration:

À usage unique.

N'administrer le produit qu'après avoir rompu les scellés non permanents entre les 3 compartiments et mélangé le contenu des 3 compartiments.

S'assurer que l'émulsion finale pour perfusion ne présente aucun signe de séparation de phases.

Après ouverture, le contenu de la poche doit être utilisé immédiatement. Une poche ouverte ne doit jamais être conservée pour une perfusion ultérieure.

Ne reconnectez pas un sac partiellement utilisé.

Ne connectez pas les poches en série afin d'éviter une embolie gazeuse due à l'air contenu dans la poche principale.

Tout produit non utilisé ou déchet, ainsi que tous les appareils nécessaires, doivent être mis au rebut.

Ne conservez pas les sacs partiellement utilisés et jetez tous les appareils après usage.

7. EXPLOITANT

FRILAB SA

17, rue des Pierres du Niton

1207 Genève - Suisse

8. FABRICANT

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. COMME.

Vakıflar OSB Mahallesi , Sanayi Caddesi No: 22/1

Ergene / TEKİRDAĞ/TÜRKİYE

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Février 2026.