

MONOGRAPHIE

PRIMENE à 10 %

(Solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v)

Conditionnement en vrac pour pharmacie (ne pas utiliser pour perfusion directe)

Supplément nutritif pour perfusion par voie intraveineuse

**Corporation Baxter
Mississauga (Ontario) Canada
L5N 0C2**

Numéro de contrôle de la présentation : 232065 Date de révision : 23 décembre 2019

Baxter et Primene sont des marques de commerce déposées de Baxter International Inc.

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	24
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	28

PRIMENE à 10 %

(Solution injectable d'acides aminés)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution pour perfusion à 10 %	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) est indiqué pour :

- Le soutien nutritionnel des nourrissons (y compris ceux qui ont un faible poids à la naissance) et des jeunes enfants qui requièrent une NPT par perfusion centrale ou périphérique.

Le but de la solution est de prévenir la perte d'azote et de poids ou de traiter un bilan azoté négatif chez les nourrissons et les jeunes enfants dans les cas suivants :

- (1) le tube digestif ne peut pas ou ne doit pas être utilisé,
- (2) l'absorption gastro-intestinale des protéines est déficiente, ou
- (3) les besoins métaboliques en protéines ont considérablement augmenté, comme dans le cas des grands brûlés.

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) est contre-indiquée dans les populations et les cas ci-dessous :

- Hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des ingrédients actifs, des excipients ou des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des contre-indications, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Anurie non traitée.
- Coma hépatique.

- Anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés, y compris celles du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée comme la maladie des urines à odeur de sirop d'érable et l'acidémie isovalérique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Cette solution est conçue pour les préparations pharmaceutiques seulement. Elle ne doit pas être perfusée directement.

L'administration appropriée de cette solution injectable requiert une connaissance du bilan hydrique et électrolytique ainsi que de la nutrition, et une expertise clinique en ce qui a trait à la reconnaissance et au traitement des complications éventuelles.

L'administration de ces solutions par voie intraveineuse peut causer une surcharge hydrique ou en soluté, ce qui pourrait entraîner des états d'hyper ou d'hypo-osmolalité. Le risque d'états d'hypo-osmolalité est particulièrement réel en présence d'affections associées à la sécrétion d'ADH et il est proportionnel au débit de perfusion. Il faut corriger les troubles hydroélectrolytiques graves, les cas graves de surcharge hydrique et les troubles graves du métabolisme avant le début de la perfusion.

Il convient de prêter une attention particulière à l'hyperammoniémie chez les nourrissons. Cette réaction semble être associée à une carence des enzymes du cycle de l'urée d'origine génétique ou provenant du produit. Chez les nourrissons, il est essentiel de mesurer fréquemment l'ammoniémie.

L'administration d'acides aminés en présence d'une fonction rénale compromise ou de saignements gastro-intestinaux peut augmenter un taux déjà élevé d'azote uréique dans le sang.

Il importe de fournir simultanément un apport calorique adéquat afin que l'organisme absorbe les acides aminés administrés par voie parentérale et les utilise pour la synthèse des protéines. Les solutions concentrées de dextrose constituent une bonne source de calories.

L'administration concomitante de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) et de solutions très concentrées de dextrose peut provoquer une hyperglycémie, une glycosurie, ainsi qu'un syndrome d'hyperosmolarité. Il est nécessaire de mesurer régulièrement la glycémie et la glycosurie chez les patients ainsi traités.

Il faut prendre des précautions particulières lorsque l'on administre du dextrose hypertonique à un patient diabétique ou en état prédiabétique. Pour prévenir l'hyperglycémie chez ce type de patients, de l'insuline peut être requise.

Les solutions nutritionnelles fortement hypertoniques doivent être administrées par un cathéter intraveineux à demeure dont l'extrémité est insérée dans la veine cave supérieure.

Idéalement, les solutions devraient être préparées dans une pharmacie d'hôpital sous une hotte à flux d'air laminaire. L'élément clé de leur préparation est une technique aseptique rigoureuse pour éviter toute contamination par contact accidentel pendant le mélange des solutions et l'ajout d'autres nutriments.

Une infection et une septicémie peuvent survenir à la suite de l'utilisation inappropriée de cathéters intraveineux pour administrer des préparations parentérales, à la suite d'un mauvais entretien des cathéters ou de l'utilisation de solutions contaminées. L'immunosuppression et d'autres facteurs, comme l'hyperglycémie, la malnutrition ou un état pathologique sous-jacent, peuvent rendre les patients vulnérables aux complications infectieuses.

Une surveillance étroite des symptômes et des paramètres biochimiques pour déceler la fièvre ou les frissons, la leucocytose, les complications techniques liées au dispositif d'accès et l'hyperglycémie peut aider à reconnaître les premiers signes d'une infection.

On peut réduire le risque de complications septiques en veillant plus attentivement à respecter les conditions d'asepsie lors de la pose et de la manipulation du cathéter ainsi que de la préparation de la formule nutritionnelle.

La réalimentation de patients atteints de malnutrition grave peut provoquer un syndrome de réalimentation, caractérisé par un transfert intracellulaire de potassium, de phosphore et de magnésium tandis que le patient devient anabolique. Un déficit en thiamine et une rétention hydrique peuvent également survenir. On peut éviter ces complications en surveillant attentivement les apports de nutriments et en les augmentant progressivement tout en évitant la suralimentation.

En l'absence de métabolisme glucidique de soutien, il peut y avoir une accumulation de corps cétoniques dans le sang pendant l'administration des acides aminés. On peut généralement remédier à cette cétonémie en administrant des glucides.

L'administration périphérique de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) nécessite une dilution appropriée et un apport calorique suffisant. Les solutions hypertoniques pour perfusion peuvent causer une irritation veineuse, une lésion veineuse et une thrombose si elles sont administrées dans une veine périphérique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut s'assurer que l'aiguille est adéquatement positionnée dans la lumière de la veine. Le site de veinopuncture doit être fréquemment examiné pour déceler tout signe d'infiltration. En cas de thrombose veineuse ou de phlébite, cesser la perfusion ou changer de site de perfusion et instaurer le traitement approprié.

Des réactions au point de perfusion sont survenues lors de l'utilisation de nutrition parentérale, notamment une irritation veineuse et une thrombophlébite au site de perfusion, ainsi que des réactions graves (p. ex., nécrose et vésication) en association avec une extravasation. Voir Autres réactions. Les patients doivent être surveillés en conséquence.

PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) ne contient pas d'électrolytes ajoutés. Il est donc possible que l'ajout de phosphate soit nécessaire pour certains patients,

notamment s'ils sont atteints d'hypophosphatémie. Pour prévenir l'hypocalcémie, le phosphate doit toujours être administré avec un supplément de calcium. Pour assurer un apport adéquat, les taux sériques doivent être fréquemment mesurés.

Le produit doit toujours être utilisé avec un dispositif avec prise d'air ou un dispositif sans prise d'air muni d'un perforateur avec prise d'air.

Les complications potentielles dues à la perfusion de solutions d'acides aminés et d'autres nutriments dans une veine périphérique ou centrale peuvent être évitées ou minimisées si l'on procède avec grand soin à toutes les étapes de la procédure. Cela signifie qu'il faut préparer la solution, l'administrer et surveiller les patients avec soin. Il est indispensable de suivre un protocole préparé minutieusement, basé sur la pratique médicale courante, et que cela soit fait de préférence par une équipe médicale expérimentée en la matière.

Bien qu'une discussion détaillée des complications soit hors de la portée du présent feuillet, le sommaire ci-dessous présente celles dont il est question dans la documentation médicale :

Technique : La pose d'un cathéter veineux central doit être considérée comme une intervention chirurgicale. Le médecin doit très bien connaître les différentes techniques d'insertion des cathéters et savoir reconnaître et traiter les complications. Consulter la documentation médicale pour plus de détails au sujet des techniques et des sites de pose. Les rayons X sont la meilleure façon de vérifier la pose du cathéter. Les complications qui risquent de survenir à la suite de la pose de cathéters veineux centraux sont : pneumothorax, hémithorax, hydrothorax, ponction et coupe transversale de l'artère, lésion du plexus brachial, mauvais positionnement du cathéter, formation d'une fistule artério-veineuse, phlébite, thrombose, arythmie cardiaque et embolie du cathéter.

En raison de la possibilité de pseudo-agglutination, PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) ne doit pas être perfusé par la même tubulure que du sang ou des composants sanguins à moins que l'innocuité soit documentée.

Ne pas connecter les contenants en série afin d'éviter tout risque d'embolie gazeuse due à l'air potentiellement présent dans le contenant primaire.

L'utilisation d'un filtre intégré est requise pendant l'administration de solutions contenant Primene et des oligo-éléments (notamment du cuivre, du fer ou du zinc), car des matières particulaires visibles ont été observées dans la tubulure de perfusion de certaines solutions.

Utiliser un filtre de $\leq 0,22$ micron pour les solutions de nutrition parentérale 2 en 1 (acides aminés et glucides) et un filtre de 1,2 micron pour les solutions de nutrition parentérale 3 en 1 (lipides, acides aminés et glucides), puisque l'ajout de lipides nécessite un plus grand filtre.

Procéder à des inspections visuelles afin de déceler la présence de turbidité ou de précipités dans la solution de NPT, dans le dispositif de perfusion, dans le cathéter et dans le filtre intégré après le mélange; avant l'administration; et périodiquement durant l'administration. Si une altération

de la couleur ou un précipité est observé dans le filtre, mesurer les taux sanguins de cuivre (ou d'autres oligo-éléments) si cela est pertinent sur le plan médical.

L'exposition à la lumière des solutions pour nutrition parentérale intraveineuse, une fois mélangées avec des oligo-éléments et/ou des vitamines, peut provoquer des effets indésirables sur les résultats cliniques chez les nouveau-nés en raison de la production de peroxydes et d'autres produits de dégradation. Lorsqu'utilisé chez les nouveau-nés et les enfants de moins de deux ans, PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) doit être mis à l'abri de la lumière ambiante après son mélange et jusqu'à la fin de l'administration.

Système cardiovasculaire

Utiliser avec prudence chez les patients présentant un œdème pulmonaire ou une insuffisance cardiaque. Le bilan hydrique doit être surveillé de près.

Système endocrinien et métabolisme

L'interruption soudaine de l'administration d'une solution de glucose concentré peut entraîner une réaction insulémique en raison de la sécrétion endogène continue. Le sevrage des préparations de nutrition parentérale doit se faire graduellement.

Des complications métaboliques peuvent survenir si l'apport en nutriments n'est pas adapté aux besoins du patient, ou si la capacité métabolique d'un des composants alimentaires n'est pas évaluée avec exactitude. Des effets métaboliques indésirables peuvent survenir à la suite de l'administration de quantités insuffisantes ou excessives de nutriments ou si la composition d'une préparation ne convient pas aux besoins d'un patient donné.

Les complications métaboliques suivantes ont été signalées : acidose métabolique, hypophosphatémie, alcalose, hyperglycémie, glycosurie, diurèse osmotique, déshydratation, hypoglycémie réactionnelle, élévation des enzymes hépatiques, hypovitaminose, hypervitaminose, déséquilibre électrolytique et hyperammoniémie. On doit procéder à des évaluations cliniques et biochimiques fréquentes, particulièrement au cours des premiers jours de traitement, afin d'éviter ou de minimiser ces complications.

Action hépatique, biliaire et pancréatique

En cas d'insuffisance hépatique, la perfusion de solutions d'acides aminés peut provoquer un déséquilibre du taux sérique d'acides aminés, une azotémie prénale, la stupeur et le coma.

La nutrition parentérale en général, tout comme les préparations contenant des acides aminés, doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou des troubles hépatiques préexistants.

Les paramètres de la fonction hépatique doivent être surveillés étroitement chez ces patients et il convient de surveiller ceux-ci pour déceler des symptômes possibles d'hyperammoniémie. En cas d'apparition de symptômes d'hyperammoniémie, interrompre la perfusion et réévaluer l'état clinique du patient.

Une augmentation de l'ammoniémie et une hyperammoniémie sont possibles chez les patients recevant des solutions d'acides aminés. Chez certains patients, cela peut signaler la présence d'un trouble congénital du métabolisme des acides aminés (voir CONTRE-INDICATIONS) ou d'une insuffisance hépatique.

L'ammoniémie doit être fréquemment mesurée chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à au moins deux ans afin de déceler toute hyperammoniémie. Les symptômes potentiels (p. ex., léthargie, irritabilité, diminution de l'appétit, hyperventilation et convulsions), qui peuvent entraîner des complications comme des retards du développement et des déficiences intellectuelles, peuvent être difficiles à reconnaître dans ce groupe d'âge.

Dépendamment de la gravité et de l'étiologie, l'hyperammoniémie peut nécessiter une intervention immédiate. On sait que les troubles hépatobiliaires, notamment le cholestase, la stéatose hépatique, la fibrose et la cirrhose, pouvant éventuellement entraîner une insuffisance hépatique, ainsi qu'une cholécystite et une cholélithiase, sont susceptibles de se manifester chez certains patients recevant une nutrition parentérale. L'étiologie de ces troubles serait multifactorielle et pourrait être différente d'un patient à l'autre. Les patients dont les paramètres biochimiques deviennent anormaux ou qui présentent d'autres signes de troubles hépatobiliaires devraient être évalués par un clinicien qui connaît bien les maladies hépatiques afin de détecter tout facteur possiblement causatif ou contributif et les interventions prophylactiques et thérapeutiques possibles.

Des doses modérées d'acides aminés doivent être données aux patients avec une dysfonction hépatique connue ou soupçonnée.

Réponse immunitaire

Des cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'autres réactions d'hypersensibilité ou de réactions à la perfusion ont été signalés avec des solutions d'acides aminés administrées dans le cadre d'une nutrition parentérale (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES). On doit arrêter la perfusion immédiatement en présence de signes ou de symptômes indiquant une réaction.

Fonction rénale

Utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (p. ex., urémie). La tolérance à l'azote peut changer et, en conséquence, il faudra peut-être ajuster la dose. Le bilan hydrique et électrolytique doit être surveillé de près chez ces patients.

Des cas d'azotémie ont été signalés lors de l'administration parentérale de solutions contenant des acides aminés et peuvent survenir plus particulièrement en présence d'une insuffisance rénale. En présence d'azotémie, peu importe la cause, le patient ne doit pas recevoir de perfusion d'acides aminés sans égard à l'apport total d'azote.

Système respiratoire

Des précipités vasculaires pulmonaires ont été signalés chez des patients recevant une nutrition parentérale. Dans certains cas, l'issue a été fatale. L'ajout en quantités excessives de calcium et de phosphate augmente le risque de formation de précipités de phosphate de calcium. Des

précipités ont été signalés même en l'absence de sel de phosphate dans la solution. Une précipitation distale dans le filtre en ligne et une précipitation *in vivo* soupçonnée ont également été signalées.

Si des signes de détresse pulmonaire se manifestent, il faut interrompre la perfusion et procéder à une évaluation médicale.

En plus de vérifier la solution, il convient de périodiquement vérifier s'il y a des précipités dans le dispositif de perfusion et le cathéter.

Populations particulières

Grossesse :

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) chez la femme enceinte. Les professionnels de la santé doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente avant de prescrire le produit.

Allaitement :

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) chez la femme qui allaite. Les professionnels de la santé doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente avant d'administrer le produit.

Pédiatrie :

Le produit est spécifiquement indiqué pour la population pédiatrique.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La surveillance doit être adaptée à la situation clinique et à l'état du patient, et peut comprendre la détermination du bilan hydrique, de l'équilibre hydro-électrolytique, de l'osmolarité sérique, de l'équilibre acidobasique, de la glycémie, des protéines sériques, de l'ammoniémie, de la fonction rénale et hépatique, du taux d'électrolytes, de la formule sanguine complète, des gaz sanguins artériels et de l'hémoculture.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les renseignements sur les effets indésirables sont basés sur les expériences observées dans le cadre de la pharmacovigilance.

Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans des rapports de pharmacovigilance de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés) administré comme composant d'une nutrition parentérale. Ils sont énumérés conformément à la classification par système organique de MedDRA, puis selon le terme privilégié par ordre de gravité, lorsque cela est possible.

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE :

Réactions d'hypersensibilité :

- œdème du visage
- œdème des paupières
- éruptions cutanées

Les autres effets indésirables signalés à la suite de l'utilisation de produits parentéraux avec des acides aminés comprennent :

TROUBLES URINAIRES ET RÉNAUX :

- Azotémie

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS :

- Hyperammoniémie

Les effets indésirables signalés dans le cadre d'une nutrition parentérale où les acides aminés peuvent jouer un rôle causatif ou contributif comprennent :

TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION :

- Frissons
- Décoloration au site de perfusion
- Érythème au site de perfusion
- Extravasation au site de perfusion
- Induration au site de perfusion
- Phlébite au site de perfusion
- Enflure au site de perfusion
- Thrombose au site de perfusion
- Chaleur au site de perfusion
- Nécrose
- Pyrexie
- Enflure

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE :

- Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris des manifestations cutanées, gastro-intestinales et respiratoires
- Réaction d'hypersensibilité

LÉSIONS, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS LIÉES À L'INTERVENTION :

- Réaction liée à la perfusion
- Cicatrice

ÉVALUATIONS :

- Augmentation du taux sanguin de bilirubine

- Hausse des enzymes hépatiques

TROUBLES HÉPATOBIILIAIRES :

- Cholécystite
- Cholélithiase
- Cholestase
- Cirrhose hépatique
- Insuffisance hépatique
- Fibrose hépatique
- Stéatose hépatique

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS :

- Acidose métabolique

TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF :

- Arthralgie
- Myalgie

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX :

- Céphalées

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX :

- Trouble vasculaire pulmonaire

TROUBLES CUTANÉS ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ :

- Cloque
- Érythème
- Prurit
- Urticaire

TROUBLES VASCULAIRES :

- Hypertension
- Hypotension
- Douleur au site de perfusion
- Choc
- Irritation veineuse

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude au sujet des interactions médicamenteuses n'a été menée par Baxter Healthcare Corporation sur PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v).

Interactions médicament-médicament

En raison de son activité antianabolique, l'administration concomitante de la tétracycline peut réduire l'effet d'économie des protéines des acides aminés perfusés.

Interactions médicament-aliment

Aucune étude sur les interactions avec les aliments n'a été effectuée.

Interactions avec les examens de laboratoire

Aucune étude sur les interactions avec les examens de laboratoire n'a été effectuée.

Interactions avec le mode de vie

Les interactions avec le mode de vie n'ont pas été évaluées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) est conçu pour une perfusion intraveineuse. Le produit est présenté dans un conditionnement en vrac pour pharmacie et n'est pas conçu pour une perfusion directe.

PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) n'est pas conçu pour le remplacement liquidien ou volumique.

Considérations posologiques

La dose quotidienne totale de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) dépend des besoins quotidiens en protéines du patient et de sa réponse métabolique et clinique. L'analyse du bilan azoté et du poids corporel exact quotidien, corrigés pour tenir compte du bilan hydrique, est sans doute la meilleure façon d'évaluer les besoins individuels en protéines. La posologie doit aussi tenir compte des limites du patient quant à l'apport liquidien, de sa tolérance au glucose et à l'azote, et de sa réponse clinique et métabolique.

Lorsqu'utilisée chez les nouveau-nés et les enfants de moins de deux ans, la solution (dans un contenant ou un dispositif d'administration) doit être mise à l'abri de la lumière après son mélange et pendant son administration.

Toute portion inutilisée de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) doit être jetée. Ne pas utiliser pour des mélanges subséquents.

Posologie recommandée et modification posologique

L'instauration de la nutrition parentérale, la durée et la posologie (dose et débit de l'administration) dépendent des facteurs suivants :

- Âge, poids, état clinique du patient
- Besoins en azote
- Capacité de métaboliser les composants de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v)
- Nutrition additionnelle qui peut être fournie par voie parentérale et(ou) entérale

La posologie recommandée de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) est de 1,5 à 3,5 grammes d'acides aminés par kilogramme de poids corporel par jour.

Généralement, PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) est mélangé avec 50 % de dextrose et est accompagné d'un supplément d'électrolytes administré en continu sur une période de 24 heures. Le nouveau-né en santé nécessite 2,2 g/kg de protéines et 120 Kcal/kg par jour. Pour les nourrissons prématurés, notamment ceux en état catabolique, les besoins peuvent être plus élevés. L'apport total quotidien de liquides doit être approprié pour l'âge et le poids du patient. Une dose de liquide de 125 mL par kilogramme de poids corporel par jour est appropriée pour la plupart des nourrissons recevant une NPT. Un apport d'azote additionnel peut être impossible si l'apport en liquides doit être limité ou en présence d'une intolérance à l'azote ou au glucose. En outre, un apport adéquat en électrolytes intracellulaires, principalement en potassium, en magnésium et en phosphate, est nécessaire pour une utilisation optimale des acides aminés et on doit donner au patient des quantités suffisantes des principaux électrolytes extracellulaires, soit le sodium, le calcium et le chlorure. Ainsi, si l'alimentation orale n'est pas possible ou souhaitable et une nutrition parentérale est nécessaire, les restrictions volumiques détermineront la façon d'administrer Primene, le dextrose et la plupart des électrolytes dans la même solution hypertonique et par les mêmes tubulures intraveineuses. Toutefois, ces solutions hypertoniques ne fournissent pas les calories nécessaires au quotidien. Si une nutrition parentérale prolongée est requise (5 jours ou plus), des émulsions lipidiques devront aussi être administrées par voie intraveineuse. Le scénario ci-dessous en donne un exemple. *Bébé prématuré pesant 1 kg, nécessitant 2,5 g/kg d'acides aminés par jour et 125 cc/kg/jour de volume de liquide.*

Produit	mL	Grammes de nutriments par 100 mL	Calories	mOsmols
Primene à 10 %	25 mL	2,5 g	10	20
Dextrose à 50 %	42 mL	21 g	71	110
Eau pour injection et électrolytes	33 mL	--	--	p. ex. 15
Total	100 mL	--	81	145
Osmolarité (mOsm/kg de H ₂ O)	--	--	--	1 500
Lipides à 20 %	25 mL	--	50	--
Total	125 mL	--	131	--

L'administration concomitante d'une émulsion lipidique doit être considérée lorsqu'une nutrition parentérale prolongée (plus de 5 jours) est requise afin de prévenir les carences en acides gras essentiels. Il faudra surveiller les lipides sériques pour détecter toute carence en acides gras essentiels chez les patients recevant une nutrition parentérale totale sans gras.

Chez les patients qui présentent une acidose hyperchlorémique ou un autre type d'acidose métabolique, du sodium et du potassium peuvent être ajoutés comme sels d'acétate pour fournir un précurseur du bicarbonate. Les électrolytes sériques, notamment le magnésium et le phosphore, doivent être fréquemment mesurés.

Ce produit ne contient pas de quantités cliniquement significatives d'électrolytes. Des suppléments d'électrolytes peuvent être indiqués selon les besoins cliniques du patient. Des électrolytes et des oligo-éléments additionnels doivent être administrés au besoin.

Tel qu'indiqué sur une base individuelle, les vitamines et les oligo-éléments, ainsi que les autres nutriments (incluant le dextrose et les lipides) peuvent être ajoutés au schéma de nutrition parentérale pour prévenir les carences et les complications (voir la sous-section **Additifs** ci-dessous).

Administration

Il convient d'augmenter graduellement le débit pendant la première heure. Le débit doit être ajusté en fonction de la dose administrée, de l'apport volumique quotidien et de la durée de la perfusion.

Administration dans une veine centrale : Lorsque l'alimentation par voie entérale n'est pas souhaitable, PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) administré par perfusion dans la veine centrale en combinaison avec des sources d'énergie, des vitamines, des oligo-éléments et des électrolytes, répond aux besoins quant au maintien ou à la prise de poids, selon la dose. La composante énergétique de la nutrition parentérale administrée par perfusion dans la veine centrale peut être uniquement dérivée du dextrose ou peut être fournie par une combinaison de dextrose et d'une émulsion lipidique administrée par voie intraveineuse. La perfusion d'une émulsion lipidique ajoutée fournit des acides gras essentiels et permet d'équilibrer les lipides et les glucides, tout en offrant la possibilité de réduire la charge en dextrose et(ou) d'augmenter l'apport calorique total. Une source d'énergie adéquate est essentielle pour une utilisation optimale des acides aminés.

Les solutions hypertoniques de mélanges d'acides aminés et de dextrose peuvent être administrées sans danger par perfusion continue à l'aide d'un cathéter central dont l'extrémité est insérée dans la veine cave. Au début, le débit de perfusion doit être lent, puis il peut graduellement être augmenté jusqu'au débit recommandé de 60 à 125 mL par kilogramme de poids corporel par jour. Le débit de perfusion doit répondre aux besoins en azote, mais aussi être adapté à la tolérance du patient au dextrose, surtout pendant les premiers jours de traitement. Il faut augmenter progressivement les quantités quotidiennes d'acides aminés et de dextrose jusqu'à la dose maximale nécessaire déterminée par de fréquentes analyses de la glycémie et de la glycosurie.

Administration dans une veine périphérique : L'osmolarité d'une solution pour perfusion donnée doit être prise en compte lorsque celle-ci est administrée dans une veine périphérique.

Les solutions très hypertoniques de nutrition parentérale (> 900 mOsm/L) doivent être administrées à l'aide d'un cathéter central dont l'extrémité est insérée dans une grosse veine

centrale.

Si jugé approprié par le professionnel de la santé, la solution de nutrition parentérale peut être administrée par voie périphérique, peu importe l'âge du patient, pourvu que l'osmolarité de la formule soit ≤ 900 mOsm/L.

Pour les patients nécessitant une nutrition parentérale et dont la veine centrale n'est pas indiquée, cette solution pour injection peut être mélangée avec des solutions de dextrose à faible concentration et administrée dans une veine périphérique avec ou sans émulsion lipidique. On peut réduire la perte de protéines en utilisant PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) dilué en combinaison avec du dextrose ou avec du dextrose et une émulsion lipidique intraveineuse par perfusion dans une veine périphérique. On peut complètement nourrir les patients dont l'apport calorique requis est faible par voie intraveineuse périphérique au moyen d'un schéma comprenant PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v), du dextrose et des lipides.

Dans de nombreux cas, la perfusion des calories requises sous forme de solution hypertonique de dextrose peut nécessiter une administration d'insuline exogène pour éviter l'hyperglycémie et la glycosurie.

La nutrition parentérale peut commencer par la perfusion d'une solution de dextrose moins concentrée; à mesure que la tolérance au glucose du patient augmente, on peut augmenter progressivement la concentration de dextrose jusqu'à l'obtention de la concentration requise pour combler les besoins caloriques du patient.

Les émulsions lipidiques intraveineuses fournissent environ 1,1 kcal/mL (10 %) ou 2,0 kcal/mL (20 %) et peuvent être administrées en complément à l'apport calorique avec des solutions de dextrose et d'acides aminés au moyen d'un raccord en Y court près du site de perfusion. Cependant, les lipides ne doivent pas être la seule source de calories puisque des études ont démontré que le glucose a un effet d'élimination accru de l'azote chez les patients stressés.

Directives d'utilisation, de manipulation et d'élimination

PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) dans un conditionnement en vrac pour pharmacie est conçu pour le mélange de préparations pharmaceutiques stériles intraveineuses.

Pour préparations pharmaceutiques seulement. Ne pas perfuser directement.

Le mélange des préparations doit se faire dans des conditions aseptiques. Bien mélanger.

1. Le conditionnement en vrac pour pharmacie doit être utilisé seulement dans une zone de travail appropriée, comme une hotte à flux laminaire (ou dans une zone de préparation pharmaceutique à épuration d'air équivalente).
2. Retirer le joint extérieur et le disque métallique. Désinfecter la surface du bouchon en utilisant la technique approuvée.

3. Insérer le raccord avec prise d'air du dispositif de transfert de la solution et suspendre la poche. Se reporter aux directives qui accompagnent le dispositif.
4. Une fois que la fermeture du contenant est brisée, il faut retirer le contenu immédiatement. Après l'accès initial, le contenu doit être conservé à température ambiante (25 °C) et utilisé dans les 4 heures.

Examiner la solution finale pour détecter toute décoloration ou matière particulaire. Utiliser seulement si la solution est limpide, incolore ou jaunâtre.

Avant d'administrer tout produit pharmaceutique pour utilisation parentérale, il faut vérifier visuellement si la solution contient des particules ou si elle a une coloration anormale.

Il est recommandé d'utiliser un filtre intégré durant l'administration.

Additifs

L'addition d'autres ingrédients peut être à l'origine d'incompatibilités avec le liquide aspiré de ce contenant. On ne dispose pas de tous les renseignements. Les additifs reconnus pour causer des incompatibilités ne doivent pas être mélangés à la solution. Ne pas ajouter d'autres substances ou produits médicaux sans d'abord avoir vérifié la compatibilité et la stabilité de la préparation résultante. Si possible, consulter un pharmacien.

L'ajout en quantités excessives de calcium et de phosphate peut donner lieu à la formation de précipités de phosphate de calcium (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pour minimiser le risque d'incompatibilités éventuelles à la suite du mélange de cette solution pour injection avec d'autres ingrédients qui pourraient être prescrits, le soluté intraveineux final doit être examiné pour déceler la présence d'opacités ou de précipités immédiatement après le mélange, avant l'administration et périodiquement durant l'administration.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

En cas d'administration inappropriée (surdosage et/ou débit de perfusion plus rapide que recommandé), une hypervolémie, des perturbations électrolytiques et une acidose ou une azotémie peuvent se manifester. Dans ce cas, la perfusion doit être immédiatement arrêtée. Si cela convient sur le plan médical, d'autres interventions pourraient être indiquées pour prévenir les complications cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdose. Les procédures d'urgence doivent comprendre des mesures correctives appropriées.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés) fournit un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels ainsi que de la taurine et de la cystéine. Cette solution injectable d'acides aminés a été spécifiquement formulée pour fournir une source bien tolérée d'azote pour le soutien nutritionnel des nouveau-nés, des nourrissons et des jeunes enfants. Le profil des acides aminés correspond qualitativement et quantitativement aux besoins en protéines de cette population de patients. Les acides aminés essentiels représentent 47,5 % du total des acides aminés et les acides aminés à chaîne ramifiée en représentent 24 %.

Des études cliniques sur les nourrissons et les jeunes enfants qui requièrent une NPT ont montré que la perfusion de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) entraînait une normalisation des concentrations plasmatiques d'acides aminés. En outre, le gain pondéral, le bilan azoté et les concentrations protéiques sanguines étaient caractéristiques d'une amélioration du statut nutritionnel.

Lorsqu'il est perfusé avec du dextrose hypertonique comme source de calories, d'électrolytes, de vitamines et de minéraux, PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés) fournit une nutrition parentérale totale aux nourrissons et aux jeunes enfants, mais ne leur fournit pas d'acides gras essentiels.

La quantité de chlorure dans PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) n'est pas significative sur le plan clinique.

La teneur en électrolytes de tout ingrédient ajouté doit être soigneusement évaluée et comprise dans le calcul des totaux.

Pharmacodynamique

Aucune étude n'a été effectuée par Baxter Healthcare Corporation sur le profil pharmacodynamique.

Pharmacocinétique

Aucune étude n'a été effectuée par Baxter Healthcare Corporation sur le profil pharmacocinétique.

Populations particulières et états pathologiques

Ce produit est spécifiquement indiqué pour la population pédiatrique. Aucune étude n'a été effectuée chez les populations particulières autres que la population pédiatrique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

L'exposition des produits pharmaceutiques à la chaleur doit être réduite au minimum. Protéger du gel. On recommande de conserver le produit à des températures entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

Ne pas conserver les portions inutilisées de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v). Ces solutions doivent être utilisées promptement après avoir été mélangées.

Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, elles doivent être réfrigérées et ne peuvent être conservées que peu de temps, de préférence moins de 24 heures.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) est une solution hypertonique, stérile et apyrogène d'acides aminés essentiels et non essentiels présentée dans un conditionnement en verre de 250 mL en vrac pour pharmacie. Un conditionnement en vrac pour pharmacie est un contenant renfermant plusieurs doses uniques de préparation stérile pour une utilisation parentérale. Le contenu doit être utilisé dans le cadre d'un programme de préparation de médicaments en pharmacie, pour la préparation de médicaments devant être administrés par perfusion intraveineuse seulement.

Présentation

PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) est présenté dans un conditionnement en verre de 250 mL en vrac pour pharmacie.

Composition :

100 mL de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) contiennent :

Acides aminés	10,0 g
Azote (total)	1,5 g
pH	5,5 (pH ajusté avec de l'acide malique)

Composant	Quantité par 100 mL
L-alanine	0,800 g
L-arginine	0,840 g
Acide L-aspartique	0,600 g
Acide L-glutamique	1,000 g
Glycine	0,400 g
L-histidine	0,380 g
L-isoleucine	0,670 g
L-leucine	1,000 g
L-lysine ¹	1,10 g
L-méthionine	0,240 g
Chlorhydrate de L-ornithine	0,318 g
L-phénylalanine	0,420 g
L-proline	0,300 g
L-sérine	0,400 g
Taurine	0,060 g
L-thréonine	0,370 g
L-tryptophane	0,200 g
L-tyrosine	0,045 g
L-valine	0,760 g

L-cystéine	0,189 g
Anions par litre	
Chlorure	19 mmol/l
Acide L-malique	Qs pour un pH de 5,5
Osmolarité	780 mOsmol/L

¹ Sous forme de 1,235 g de lysine monohydratée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

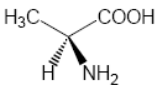
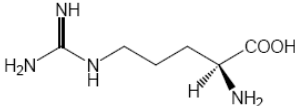
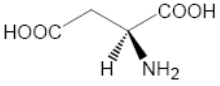
Substance pharmaceutique

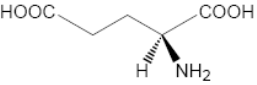
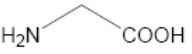
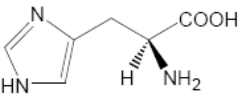
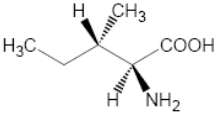
Acides aminés essentiels

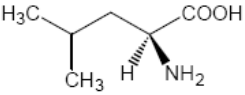
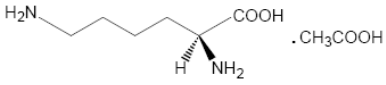
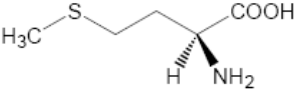
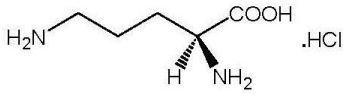
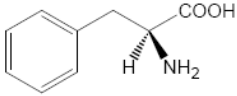
L-histidine, L-isoleucine, L-leucine, L-lysine, L-méthionine, L-phénylalanine, L-thréonine, L-tryptophane, L-valine

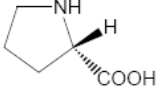
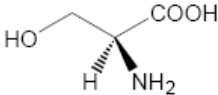
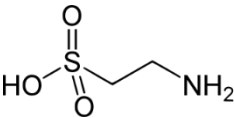
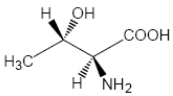
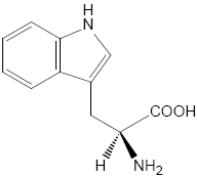
Acides aminés non essentiels

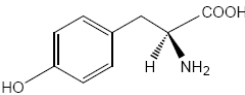
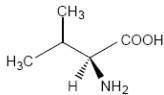
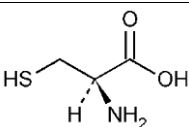
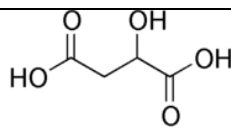
L-alanine, L-arginine, acide L-aspartique, L-cystéine, acide L-glutamique, glycine, chlorhydrate de L-ornithine, L-proline, taurine, L-tyrosine, L-sérine

Nom propre Nom chimique	Formule moléculaire et masse moléculaire	Formule développée	Propriétés physicochimiques
L-alanine Acide (S)-2-aminopropionique	C ₃ H ₇ NO ₂ 89,09		Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche ou presque blanche, complètement solubles dans l'eau, très légèrement solubles dans l'alcool.
L-arginine Acide (2S)-2-amino-5-guanidinopentanoïque	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ 174,20		Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche ou presque blanche, complètement solubles dans l'eau, très légèrement solubles dans l'alcool.
Acide L-aspartique Acide (2S)-2-aminobutanoïque	C ₄ H ₇ NO ₄ 133,10		Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche ou presque blanche, légèrement solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'alcool, qui se dissolvent dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Acide L-glutamique Acide (2S)-2-aminopentanedioïque	$C_5H_9NO_4$ 147,13		Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche, très solubles dans l'eau bouillante, légèrement solubles dans l'eau froide, pratiquement insolubles dans l'acide acétique, dans l'acétone et dans l'alcool.
Glycine Acide aminoacétique	$C_2H_5NO_2$ 75,07		Poudre cristalline blanche ou presque blanche, complètement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool.
L-histidine Acide (S)-2-amino-1H-imidazole-4-propionique	$C_6H_9N_3O_2$ 155,15		Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche ou presque blanche, solubles dans l'eau, très légèrement solubles dans l'éthanol (96 %).
L-isoleucine Acide (2S, 3S)-2-amino-3-méthylpentanoïque	$C_6H_{13}NO_2$ 131,17		Paillettes ou poudre cristalline blanches ou presque blanches, modérément solubles dans l'eau et légèrement solubles dans l'alcool, qui se dissolvent dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

<p>L-leucine</p> <p>Acide (2S)-2-amino-4-méthylpentanoïque</p>	<p>$C_6H_{13}NO_2$ 131,17</p>		<p>Paillettes brillantes ou poudre cristalline blanche ou presque blanche, modérément solubles dans l'eau et pratiquement insolubles dans l'alcool, qui se dissolvent dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.</p>
<p>L-lysine</p> <p>Acide (S)-2,6-diaminohexanoïque monohydraté</p>	<p>$C_6H_{14}N_2O_2 \cdot H_2O$ 164,21</p>		<p>Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche ou presque blanche, complètement solubles dans l'eau, très légèrement solubles dans l'éthanol (96 %).</p>
<p>L-méthionine</p> <p>Acide (2S)-2-amino-4-(méthylsulfanyl)-butanoïque</p>	<p>$C_5H_{11}NO_2 S$ 149,21</p>		<p>Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche ou presque blanche, solubles dans l'eau, très légèrement solubles dans l'éthanol.</p>
<p>Chlorhydrate de L-ornithine</p> <p>Acide (S)-2,5-diaminopentanoïque monochlorhydrate</p>	<p>$C_5H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$ 168,62</p>		<p>Poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans le méthanol.</p>
<p>L-phénylalanine</p> <p>Acide (2S)-2-amino-3-phénylpropanoïque</p>	<p>$C_9H_{11}NO_2$ 165,19</p>		<p>Paillettes blanches et brillantes ou poudre cristalline blanche ou presque blanche, modérément solubles dans l'eau et très légèrement solubles dans l'alcool, qui se dissolvent dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.</p>

L-proline Acide (S)-2-pyrrolidinecarboxylique	$C_5H_9NO_2$ 115,13		Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche ou presque blanche, très solubles dans l'eau, complètement solubles dans l'alcool.
L-sérine Acide (S)-2-amino-3-hydroxypropionique	$C_3H_7NO_3$ 105,09		Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche ou presque blanche, complètement soluble dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'alcool.
Taurine Acide 2-aminoéthane-sulfonique	$C_2H_7NO_3S$ 125,15		Cristaux ou poudre cristalline blancs, solubles dans l'eau et insolubles dans l'alcool abs.
L-thréonine Acide (2S, 3R)-2-amino-3-hydroxybutanoïque	$C_4H_9NO_3$ 119,12		Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche, solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'éthanol.
L-tryptophane Acide (2S)-2-amino-3-(indol-3-yl)propanoïque	$C_{11}H_{12}N_2O_2$ 204,23		Poudre cristalline ou amorphe blanche ou presque blanche, modérément soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool, qui se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

L-tyrosine Acide (S)-2-amino-3-(4-hydroxyphényl)-propionique	$C_9H_{11}NO_3$ 181,19		Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche, très légèrement solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'alcool, qui se dissolvent dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.
L-valine Acide (2S)-2-amino-3-méthylbutanoïque	$C_5H_{11}NO_2$ 117,15		Cristaux incolores ou poudre cristalline blanche ou presque blanche, solubles dans l'eau, très légèrement solubles dans l'éthanol.
L-cystéine Acide (R)-2-amino-3-mercaptopropionique	$C_3H_7NO_2S$ 121,16		Cristaux ou poudre cristalline blancs, solubles dans l'eau et l'alcool.
Acide L-malique Acide 2-hydroxybutanedioïque	$C_4H_6O_5$ 134,09		Cristaux ou poudre cristalline blancs ou presque blancs.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Deux études pivots sur les humains ont été menées pour évaluer l'efficacité de la formulation utilisée pour les nouveau-nés.

Dans une étude comparative, randomisée et à double insu de Primene par rapport à une formulation d'acides aminés pour adultes (Vamin glucose), les solutions ont été administrées à des nourrissons prématurés nécessitant une nutrition parentérale dès la naissance (essai C3).

Dans l'essai C6, soit une étude d'innocuité non comparative, 84 nouveau-nés prématurés et dans un état de dysmaturité ont reçu une nutrition parentérale pendant leurs premières journées de vie.

Tableau 1 - Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques portant sur une indication en particulier

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
Essai C3 (chercheur : N McIntosh)	Comparative, randomisée, à double insu	PRIMENE à 10 % et Vamin glucose contenaient la même densité totale d'azote (2,79 g/L) et avaient la même teneur énergétique (1,59 MJ/L, 380 kcal/L); administration continue sur une période de 24 heures, habituellement par perfusion périphérique	PRIMENE à 10 % : n = 34 Vamin glucose : n = 34; 20 bébés exclus de l'analyse (PRIMENE à 10 % : n = 11; Vamin glucose : n = 9)	Nourrissons prématurés	Données non disponibles
Essai C6 (chercheur : Bernard Salle)	Étude d'innocuité non comparative	PRIMENE à 10 % : 1,2 -2,9 g/24 h; Durée : 4-33 jours	n = 84	Âge gestationnel : 32,4 +/- 0,3 semaines	39 garçons, 45 fillettes

Résultats des études

Dans l'étude comparative, randomisée et à double insu, les taux plasmatiques d'acides aminés après au moins 5 jours de perfusion étaient normaux chez les nourrissons ayant reçu Primene, mais anormaux (taux élevés de tyrosine, de phénylalanine, de sérine et de proline) chez les nourrissons ayant reçu la formulation pour adultes.

Dans l'étude d'innocuité non comparative, les doses étaient de 1,2 et 2,9 g/24 h et la durée d'administration variait entre 4 et 33 jours. Le but de l'étude était d'évaluer la tolérance à Primene d'un point de vue clinique et biochimique. Les résultats ont démontré une excellente tolérance clinique sans aucun rapport d'effets secondaires associé à Primene. On n'a observé aucune anomalie biochimique imputable à la préparation. Règle générale, les paramètres électrolytiques sanguins se sont améliorés.

TOXICOLOGIE

Type d'étude	Espèces	Durée de l'observation	Nombre d'animaux	Dose	Description de l'étude	Résultats
Toxicité aiguë	Souris	14 jours	20	50 mL/kg	Dose unique, administration i.v. d'une solution d'acides aminés à des souris mâles et femelles à un débit de 1 mL/min.	Aucun signe de toxicité
Toxicité aiguë	Rat	14 jours	20	10 mL/kg	Dose unique, administration i.v. d'une solution d'acides aminés à des rats mâles et femelles à un débit de 2 mL/min.	Aucun signe de toxicité
Toxicité aiguë (DL50)	Souris	14 jours	20		Administration i.v. à un débit de 1 mL/min.	DL50 souris femelle = 109,7 mL/kg DL50 souris mâle = 98 mL/kg Cela est 1000 fois plus que la dose suggérée pour utilisation clinique sur des humains
Toxicité aiguë (DL50)	Rat	14 jours	20		Administration i.v. à un débit de 2 mL/min.	DL50 (M) = 91 mL/kg DL50 (F) = 84 mL/kg
Toxicité à doses répétées	Rat nouveau-né	32 jours	66	35 mL/kg	Étude comparative à trois bras portant sur Primene, de l'eau distillée et une solution d'acides aminés. Administration sous-cutanée.	L'administration quotidienne de Primene à une dose supérieure au maximum indiqué pour utilisation sur des humains n'a pas causé de perturbation de la croissance ou du comportement du rat nouveau-né.
Toxicité à doses répétées	Chien Beagle	13 semaines	16	30 mL/kg par jour	Administration i.v. lors d'une étude comparative avec une solution de NaCl à un débit de 1,5 mL/min.	La perfusion quotidienne de 30 mL/kg pendant 90 jours n'a pas entraîné de changement notoire de nature toxicologique, malgré un débit de perfusion relatif 3 fois supérieur à la dose humaine maximale.

RÉFÉRENCES

1. KEMPSON C., MCINTOSH N., VENTURA V., FORGET D., STEINBERG G., VARLAN E. The plasma aminograms of very low birthweight infants on supplementary intravenous amino acids in the first week of life. *Pediatric Research*, 1987, 22, abstract 93, p.232. ESPR, Padoue, juin 1987.
2. KEMPSON C., MCINTOSH N., VENTURA V., FORGET D., STEINBERG G., VARLAN E. The metabolic tolerance of intravenous amino acids in preterm infants in the first week of life. *Pediatric Research*, 1987, 22, abstract 92, p.232. ESPR, Padoue, juin 1987.
3. MCINTOSH N. Results of a randomised double blind comparative study of two parenteral nutritive solutions (Vamin-9-Glucose Kabivitrum / MB 233 G Cernep). British Pediatric Assessment Meeting, 12 avril 1989, 1, York, communication orale.
4. MCINTOSH N., VENTURA V. KEMPSON C. A new amino acid preparation for low birthweight infants. *Int. Ther. Clin. Monit.*, 1990. 11. (5), 175-184.
5. MCINTOSH N, MITCHELL, V. A clinical trial of two parenteral nutrition solutions in neonates. *Arch. Dis. Child.*, 1990, 65, 692-699.
6. RIGO J., SENTERRE J. Development of a new amino acid solution for parenteral nutrition in preterm and full-term neonates. ESPEN, 7^e congrès, Munich, 9-11 septembre 1985, poster 0.58, p.123.
7. RIGO J., SENTERRE J., PUTET G., SALLE B. A new amino acid solution specially adapted to preterms infants. *Clin. Nutr.*, 1987, 6, (2), 105-109.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PRIMENE à 10 %

(Solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v)

Le présent dépliant constitue la PARTIE III d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements au sujet de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v). Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) est un supplément nutritif conçu pour la nutrition des nourrissons et des jeunes enfants par une tubulure intraveineuse lorsque l'alimentation normale entérale (directement dans l'estomac par l'entremise d'un tube) ou orale n'est pas possible ni appropriée.

PRIMENE doit être administré par un professionnel de la santé.

Les effets de ce médicament :

L'utilisation de PRIMENE permet d'assurer un apport suffisant de calories, d'azote et d'autres nutriments, et aide à prévenir ou à traiter la malnutrition chez les patients (jeunes enfants et nourrissons) incapables de manger.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) dans les cas suivants :

- allergie à l'un ou l'autre des ingrédients (voir **Les ingrédients médicinaux sont** et **Les ingrédients non médicinaux sont**)
- difficulté à métaboliser certains acides aminés, si PRIMENE contient ces acides aminés
- insuffisance hépatique ou coma causé par une insuffisance hépatique
- fonction rénale diminuée, causant de la difficulté à uriner ou empêchant d'uriner

Les ingrédients médicinaux sont :

100 mL de solution contiennent :
800 mg de L-alanine, 840 mg de L-arginine, 600 mg d'acide

L-aspartique, 189 mg de L-cystéine, 1 000 mg d'acide L-glutamique, 400 mg de glycine, 380 mg de L-histidine, 670 mg de L-isoleucine, 1 000 mg de L-leucine, 1 100 mg de L-lysine, 240 mg de L-méthionine, 318 mg de chlorhydrate de L-ornithine, 420 mg de L-phénylalanine, 300 mg de L-proline, 400 mg de L-sérine, 60 mg de taurine, 370 mg de L-thréonine, 200 mg de L-tryptophane, 45 mg de L-tyrosine, 760 mg de L-valine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Acide L-malique (pour ajuster le pH) et eau pour injection.

Les formes posologiques sont :

PRIMENE est une solution pour perfusion (intraveineuse) qui est présentée dans un flacon en verre de 250 mL.

La solution d'acides aminés à 10 % sera mélangée à d'autres solutions pour perfusion par le professionnel de la santé de votre enfant qui peut adapter la perfusion aux besoins particuliers de votre enfant.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le professionnel de la santé de votre enfant pourrait effectuer des tests afin de déterminer l'état de certaines affections. Consultez le professionnel de la santé de votre enfant AVANT que PRIMENE ne lui soit administré dans les cas suivants :

- allergie à l'un ou l'autre des ingrédients (voir **Les ingrédients médicinaux sont** et **Les ingrédients non médicinaux sont**)
- taux d'ammoniac dans le sang trop élevé
- acidose métabolique (son sang est excessivement acide)
- alcalose métabolique (son sang est excessivement basique)
- faible taux de phosphate dans le sang
- troubles des reins ou du foie
- prise régulière d'autres médicaments
- œdème pulmonaire (accumulation de liquide dans les tissus pulmonaires)
- insuffisance cardiaque
- surcharge liquidienne (trop d'eau dans l'organisme)

Dans tous les cas, le professionnel de la santé de votre enfant appuiera sa décision de traiter votre enfant sur des facteurs comme son âge, son poids et son état clinique, ainsi que les résultats des tests qu'il a effectués. N'oubliez pas de consulter le professionnel de la santé de votre enfant si son état change de quelque façon que ce soit.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons, le professionnel de la santé de votre enfant mesurera fréquemment le taux

d'ammoniac sanguin afin de vérifier la présence d'une anomalie congénitale du métabolisme des acides aminés.

Le professionnel de la santé de votre enfant devra surveiller comment votre enfant se porte pendant l'administration de ce supplément nutritif par perfusion intraveineuse. Cela signifie que votre enfant devra subir régulièrement des épreuves de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) comprennent :

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec PRIMENE.

PRIMENE ne doit PAS être administré en concomitance avec du sang par la même tubulure de perfusion.

Avisez le professionnel de la santé de votre enfant s'il reçoit de la tétracycline.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés à 10 % p/v) est présenté dans un conditionnement en vrac pour pharmacie. Ne pas utiliser pour perfusion directe. Le pharmacien de votre enfant mélangera les produits afin qu'ils puissent être administrés à votre enfant de façon sécuritaire selon son âge, son poids et ses besoins cliniques.

Le professionnel de la santé de votre enfant s'assurera qu'il obtienne suffisamment de calories pour que les acides aminés de PRIMENE soient absorbés.

Surdosage :

Si la dose est trop élevée ou si elle est perfusée trop rapidement, le sang de votre enfant pourrait devenir trop acide et causer une surcharge hydrique.

Pour éviter une telle situation, le professionnel de la santé de votre enfant surveillera régulièrement son état et mesurera ses paramètres sanguins et urinaires.

Si vous pensez qu'une trop grande quantité de PRIMENE a été administrée à votre enfant, communiquez avec son professionnel de la santé, les urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous pensez qu'une dose a été oubliée, communiquez avec le professionnel de la santé de votre enfant.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Si vous remarquez des changements dans la façon dont votre enfant se sent pendant ou après le traitement, avertissez immédiatement son professionnel de la santé ou un autre membre de son équipe médicale.

Les tests que le professionnel de la santé de votre enfant effectuera pendant qu'il prend le supplément nutritif par perfusion intraveineuse devraient réduire le risque d'effets secondaires.

En cas de symptômes de réaction allergique, comme une enflure du visage ou des paupières, ou des éruptions cutanées, communiquez immédiatement avec le professionnel de la santé qui traite votre enfant.

Si l'un des effets secondaires devient grave ou si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans le présent dépliant, veuillez en informer sans tarder le professionnel de la santé de votre enfant ou un membre de son équipe médicale.

À l'occasion, une rougeur et un picotement au point d'entrée de la tubulure dans le corps sont possibles. Dans un tel cas, avertissez immédiatement le professionnel de la santé de votre enfant ou son infirmière.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé		Arrêtez la perfusion et communiquez avec votre médecin (ou professionnel de la santé)
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Réactions allergiques avec symptômes comme une enflure (visage, bouche, gorge ou paupières), des éruptions cutanées et de la difficulté à respirer			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PRIMENE à 10 % (solution injectable d'acides aminés), veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le professionnel de la santé doit conserver PRIMENE entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et du gel.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Signalement des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.baxter.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Corporation Baxter, au : 1 888 719-9955.

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter Mississauga (Ontario) Canada L5N 0C2

Baxter et Primene sont des marques de commerce déposées de Baxter International Inc.

Dernière révision : 23 décembre 2019