

Notice : information de l'utilisateur

CERNEVIT, poudre pour solution injectable/pour perfusion

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que CERNEVIT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CERNEVIT
3. Comment utiliser CERNEVIT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CERNEVIT
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que CERNEVIT et dans quel cas est-il utilisé ?

CERNEVIT est une poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

Il contient 12 vitamines :

Rétinol (Vitamine A)	Pyridoxine (Vitamine B6)	Acide ascorbique (Vitamine C)
Thiamine (Vitamine B1)	Biotine (Vitamine B8)	Cholécalciférol (Vitamine D3)
Riboflavine (Vitamine B2)	Acide folique (Vitamine B9)	Alpha-tocophérol (Vitamine E)
Acide pantothénique (Vitamine B5)	Cyanocobalamine (Vitamine B12)	Nicotinamide (Vitamine PP)

CERNEVIT est un complément en vitamines pour les patients nourris par voie intraveineuse (par une perfusion). CERNEVIT est indiqué pour les adultes et les enfants de plus de 11 ans.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CERNEVIT ?

N'utilisez jamais CERNEVIT :

- si vous êtes allergique aux substances actives, notamment à la vitamine B1, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6, ou aux protéines/produits à base de soja (la lécithine de la micelle mixte est un dérivé du soja) ou aux protéines/produits à base d'arachide.
- si vous avez moins de 11 ans.
- si vous avez dans votre sang un excès de l'une des vitamines contenues dans CERNEVIT (hypervitaminose) (voir rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser CERNEVIT :

- si vous avez une maladie du foie,

- si vous avez une maladie des reins,
- si vous êtes épileptique,
- si vous avez la maladie de Parkinson,
- si vous avez un excès de calcium dans votre sang (hypercalcémie sévère), un traitement, une maladie et/ou des troubles entraînant une hypercalcémie (ex., certains cancers, excès d'hormone parathyroïdienne...).

Réactions d'hypersensibilité

De graves réactions allergiques, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, aux vitamines B1, B2, B12 et à l'acide folique contenus dans CERNEVIT ont été rapportées.

Si vous présentez un symptôme d'une réaction allergique tel que transpiration, fièvre, frissons, maux de tête, éruption cutanée, urticaire, rougeur de la peau ou difficulté à respirer, informez votre médecin ou infirmier immédiatement. Il/elle arrêtera la perfusion et prendra les mesures d'urgence nécessaires.

Autres médicaments et CERNEVIT

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vous ne devriez pas prendre des médicaments contenant de la vitamine A ou des dérivés de la vitamine A (rétinoïdes) pendant le traitement par CERNEVIT à cause du risque d'hypervitaminose A (excès de vitamine A dans votre sang).

En raison de la présence d'acide folique dans CERNEVIT, l'association aux médicaments antiépileptiques contenant du phénobarbital, de la phénytoïne, de la fosphénytoïne ou de la primidone nécessite des précautions d'emploi.

En raison de la présence de pyridoxine dans CERNEVIT, l'association à la lévodopa, qui peut réduire l'activité de la L-Dopa, nécessite des précautions d'emploi

Interactions avec les tests de laboratoire

CERNEVIT contient 69 microgramme de biotine par 5 ml. Si vous êtes sur le point d'effectuer des analyses de laboratoire, vous devez informer votre médecin ou le personnel de laboratoire du fait que vous prenez ou avez récemment pris CERNEVIT, car la biotine peut fausser les résultats de ces analyses. En fonction du type d'analyse, les résultats peuvent être faussement élevés ou faussement bas à cause de la biotine. Il se peut que votre médecin vous demande d'arrêter CERNEVIT avant d'aller faire les analyses en laboratoire. Vous devriez également savoir que d'autres produits que vous prenez, tels que des multivitamines ou des compléments pour les cheveux, la peau et les ongles, peuvent également contenir de la biotine et fausser les résultats des analyses de laboratoire. Si vous prenez de tels produits, veuillez en informer votre médecin ou le personnel de laboratoire.

L'acide ascorbique peut interférer avec des systèmes de contrôle du glucose urinaire et sanguin.

CERNEVIT avec des aliments, boissons et de l'alcool

Il n'y a pas d'information disponible sur les effets de CERNEVIT sur les aliments, les boissons ou l'alcool.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous pouvez recevoir CERNEVIT pendant la grossesse si nécessaire, à condition que l'indication et les posologies soient respectées afin d'éviter un surdosage en vitamines.

Allaitement

L'utilisation de CERNEVIT n'est pas recommandée si vous allaitez.

Si vous allaitez pendant que vous prenez CERNEVIT, votre bébé risque de faire un surdosage en vitamine A.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'y a pas d'information disponible sur les effets de CERNEVIT sur la capacité de conduire une voiture ou toute autre machine.

CERNEVIT contient de la lécithine de soja.

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie au soja.

CERNEVIT contient 24 mg (1mmol) de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

3. Comment utiliser CERNEVIT ?

CERNEVIT vous sera administré par un professionnel de santé. Vous recevrez normalement CERNEVIT par une perfusion dans une veine ou via une injection dans une veine ou un muscle. La dose recommandée est de 1 flacon par jour.

Si vous avez utilisé plus de CERNEVIT que vous n'auriez dû

Le risque de surdosage augmente si vous prenez d'autres suppléments de vitamines.

Signes d'effets neurotoxiques :

Une hypervitaminose et une toxicité (neuropathie périphérique, mouvements involontaires) de la pyridoxine (vitamine B6) ont été rapportées chez des patients recevant de hautes doses durant une période prolongée et chez les patients hémodialysés chroniques recevant des polyvitamines intraveineuses contenant 4 mg de pyridoxine administrées trois fois par semaine.

Si vous observez un signe de surdosage tel que nausées, vomissements, maux de tête, convulsion..., consultez immédiatement votre médecin. Il/elle peut arrêter votre perfusion de CERNEVIT.

Si vous avez reçu trop de CERNEVIT, prenez immédiatement contact avec votre médecin, votre pharmacien ou le Centre Antipoison (070/245 245).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10)

- Douleur au site d'injection/de perfusion

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100)

- Nausées, vomissements

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Réactions allergiques sévères et pouvant mettre en jeu le pronostic vital: si vous présentez les symptômes d'une réaction allergique tels que difficultés respiratoires, douleur dans la poitrine, sensation de gorge serrée, urticaire, éruptions cutanées, rougeur cutanée, douleur abdominale, prévenez immédiatement votre médecin. Il/elle arrêtera la perfusion et prendra les mesures d'urgence nécessaires.
- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques
- Augmentation des taux de vitamine A
- Augmentation des protéines liant le rétinol
- Altération du goût (dysgueusie)
- Augmentation du rythme cardiaque (tachycardie)
- Augmentation du rythme respiratoire (tachypnée)
- Diarrhée
- Démangeaison
- Fièvre
- Douleur généralisée
- Réaction au site de perfusion : sensation de brûlure, éruption

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et
des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: patientinfo@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et
des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet:
[http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-
medicament/index.html](http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html)

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver CERNEVIT

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
A conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine.

Après reconstitution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CERNEVIT

- Les substances actives sont

Un flacon de 5 ml contient :

Rétinol (Vitamine A) sous forme de palmitate de rétinol.....	3500 UI
Cholécalciférol (Vitamine D3).....	220 UI
Alpha-tocophérol (Vitamine E) sous forme de DL alpha-tocophérol.....	10,20 mg
Acide ascorbique (Vitamine C).....	125 mg
Thiamine (Vitamine B1) sous forme de Tétrahydrate de cocarboxylase.....	5,80 mg
Riboflavine (Vitamine B2) sous forme de phosphate sodique de riboflavine dihydraté.....	5,67 mg
Pyridoxine (Vitamine B6) sous forme de chlorhydrate de pyridoxine.....	5,50 mg
Cyanocobalamine (Vitamine B12).....	0,006 mg
Acide folique (Vitamine B9).....	0,414 mg
Acide pantothénique (Vitamine B5) sous forme de dexpanthénol.....	16,15 mg
D-Biotine (Vitamine B8).....	0,069 mg
Nicotinamide (Vitamine PP).....	46 mg

- Les autres composants sont acide amino-acétique, acide glycocholique, lécithine de soja, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

Aspect de CERNEVIT et contenu de l'emballage extérieur

CERNEVIT est une poudre lyophilisée.

CERNEVIT est disponible en flacon.

Boîte de 1, 10 ou 20 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Numéros d'autorisation de mise sur le marché

BE152223

Mode de délivrance

Médicament soumis à prescription médicale.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 05/2019.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Composition qualitative et quantitative

Palmitate de rétinol	3500 UI
Cholécalciférol	220 UI
DL alpha-tocophérol	10,20 mg
Acide ascorbique	125 mg
Tétrahydrate de cocarboxylase	5,80 mg
Phosphate sodique de riboflavine dihydraté	5,67 mg
Chlorhydrate de pyridoxine	5,50 mg
Cyanocobalamine	6 µg
Acide folique	414 µg
Dexpanthénol	16,15 mg
D-biotine	69 µg
Nicotinamide	46 mg

Les excipients sont acide amino-acétique, acide glycocholique, lécithine de soja, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

Description de la solution :

Après reconstitution, la solution obtenue est d'une couleur jaune-orange.

Posologie et mode d'administration :

Uniquement pour les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 11 ans.

Adultes, adolescents et enfants âgés de plus de 11 ans :

Un flacon par jour.

- Posologie particulière:
Lorsque les besoins en nutriments sont accrus (brûlures graves par exemple), CERNEVIT peut être administré à des doses quotidiennes 2 à 3 fois plus élevées.
- Il faut tenir compte des quantités totales de vitamines provenant de toutes les sources telles que sources nutritionnelles, autres suppléments vitaminiques ou médicaments contenant des vitamines sous forme d'ingrédients inactifs (solution orale de tipranavir, par exemple (voir rubrique « Interactions d'autres médicaments et autres formes d'interactions »)). Il convient de surveiller l'état clinique du patient et les taux de vitamines afin de garantir le maintien de taux adéquats.
- Il faudra également tenir compte du fait que quelques vitamines, notamment les vitamines A, B2 et B6, sont sensibles aux rayons ultraviolets (lumière du soleil directe ou indirecte, ...). La perte de vitamines A, B1, C et E peut en outre augmenter avec des taux élevés d'oxygène dans la solution. Il faudra tenir compte de ces facteurs si les taux requis de vitamine ne sont pas atteints.

Voie intraveineuse ou intramusculaire.

Technique de reconstitution : voir les instructions pour l'utilisation et la manipulation ci-dessous.

Après reconstitution : administrer par injection intraveineuse lente (au moins 10 minutes) ou en perfusion dans une solution pour perfusion de glucose à 5% ou de chlorure de sodium à 0,9%.

CERNEVIT peut entrer dans la composition de mélanges nutritifs associant glucides, lipides, acides aminés, électrolytes, sous réserve d'avoir vérifié préalablement la compatibilité et la stabilité pour chaque mélange nutritif utilisé.

Contre-indications

CERNEVIT ne doit pas être utilisé :

- Hypersensibilité aux substances actives, notamment à la vitamine B1, ou à l'un des excipients, ou aux protéines/produits à base de soja (la lécithine de la micelle mixte est un dérivé du soja) ou aux protéines/produits à base d'arachides.
- hypervitaminose préexistante
- chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 11 ans

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Réactions d'hypersensibilité

- Des réactions systémiques sévères d'hypersensibilité ont été rapportées sous CERNEVIT, sous d'autres préparations multivitaminées et sous des vitamines individuelles (dont les vitamines B1, B2, B12 et l'acide folique). Des réactions d'issue fatale ont été rapportées sous CERNEVIT et d'autres produits vitaminiques administrés par voie parentérale (voir rubrique Effets indésirables).
- Des réactions allergiques croisées entre les protéines de soja et d'arachides ont été observés.
- Dans certains cas, les manifestations d'une réaction d'hypersensibilité au cours de l'administration intraveineuse de multivitamines peuvent être liées à la vitesse d'administration. L'administration de CERNEVIT par perfusion intraveineuse devra se faire lentement. En cas d'injection intraveineuse, l'injection devra se faire lentement (au moins 10 minutes).
- La perfusion ou l'injection devra être arrêtée immédiatement si des signes ou des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité apparaissent.

Toxicité des vitamines

- Il convient de surveiller l'état clinique du patient et les concentrations sanguines de vitamines afin d'éviter un surdosage et des effets toxiques, particulièrement avec des vitamines A, D et E, et notamment chez des patients recevant des vitamines supplémentaires d'autres sources ou utilisant d'autres agents qui augmentent le risque de toxicité de vitamines.
- Il faut faire attention lorsque l'on administre du CERNEVIT à des patients souffrant d'hypercalcémie symptomatique (p.ex. calculs calciques, encéphalopathie) causée par un excès de vitamine D. Etant donné le risque de complication hypercalcémique, CERNEVIT doit être administré avec précaution chez les patients, souffrant d'hyperparathyroïdie primaire ou une malignité assortie d'hypercalcémie secondaire. L'administration de calcium et de vitamine D à ces patients doit être surveillée de près.
- Une surveillance est particulièrement importante chez des patients recevant une supplémentation sur le long terme.

Hypervitaminose A

- Le risque d'une hypervitaminose A et d'une toxicité de la vitamine A (ex. anomalies cutanées et osseuses, diplopie, cirrhose, ...) augmente, par exemple dans les cas suivants :
 - patients présentant une malnutrition protéinique ;
 - patients atteints d'insuffisance rénale (même en l'absence d'une supplémentation en vitamine A) ;
 - patients atteints d'insuffisance hépatique ;
 - patients de petite taille (ex. patients pédiatriques, ...) et

- patients suivant un traitement chronique.
- Une hépatopathie aiguë chez des patients aux réserves saturées en vitamine A du foie peut entraîner la manifestation d'une toxicité de la vitamine A.

Syndrome de renutrition inappropriée chez des patients recevant une nutrition parentérale

La réalimentation de patients sévèrement dénutris peut donner lieu à un syndrome de renutrition inappropriée, caractérisé par des variations des taux de potassium, phosphore et magnésium intracellulaire lorsque le patient passe au stade anabolique. Une carence en thiamine et une rétention hydrique peuvent également se développer. Une surveillance attentive et une augmentation lente des apports en nutriments, tout en évitant une suralimentation, peuvent prévenir ces complications. Si des carences nutritionnelles se manifestent, une supplémentation appropriée peut être justifiée.

Formation de dépôts chez des patients recevant une nutrition parentérale

Des dépôts vasculaires pulmonaires ont été rapportés chez des patients recevant une nutrition parentérale. Des issues fatales se sont produites dans certains cas. Un ajout excessif de calcium et de phosphate augmente le risque de formation de dépôts de phosphate de calcium. Des dépôts ont été rapportés même en l'absence de sel de phosphate dans la solution. Des dépôts à distance du filtre en ligne et la formation suspectée de dépôts dans la circulation sanguine ont été également rapportés.

Outre l'examen de la solution, il est également recommandé de vérifier périodiquement l'absence de dépôts dans la tubulure de perfusion et le cathéter.

Si des signes de détresse respiratoire se manifestent, la perfusion devra être immédiatement arrêtée et un examen médical effectué.

Précautions d'emploi

Effets hépatiques

- Une surveillance des paramètres de la fonction hépatique est recommandée chez les patients recevant CERNEVIT. Une surveillance particulièrement étroite est recommandée chez les patients atteints d'ictère hépatique ou présentant d'autres signes de cholestase. Chez des patients recevant CERNEVIT, des cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés, dont des augmentations isolées de l'alanine-aminotransférase (ALAT) chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (voir rubrique Effets indésirables). Etant donné qu'une élévation des transaminases a été observée chez quelques patients présentant une entérocolite inflammatoire évolutive, il est recommandé de surveiller les transaminases chez ces patients.

Une augmentation des taux d'acide biliaire (acides biliaires totaux et individuels dont l'acide glycolique) a été en outre rapportée chez des patients recevant CERNEVIT.

Du fait de la présence d'acide glycocholique, l'administration répétée et prolongée chez des patients présentant un ictère d'origine hépatique ou une cholestase biologique importante, nécessite une surveillance attentive des fonctions hépatiques.

- Des affections hépatobiliaires dont la cholestase, la stéatose hépatique, la fibrose et la cirrhose pouvant entraîner une insuffisance hépatique, ainsi que la cholécystite et la lithiase biliaire sont connues pour se développer chez certains patients recevant une nutrition parentérale (dont des suppléments vitaminiques administrés par voie parentérale). L'étiologie de ces affections est considérée comme multifactorielle et peut varier selon les patients. Il convient de faire évaluer précocement par un médecin hospitalier rompu aux maladies hépatiques les patients

développant des paramètres biologiques anormaux ou d'autres signes d'affections hépatobiliaires afin d'identifier les facteurs responsables ou contributifs éventuels et de décider des interventions thérapeutiques et prophylactiques possibles.

Utilisation chez des patients présentant une altération de la fonction hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique pourront nécessiter une supplémentation vitaminique personnalisée. Il faudra faire particulièrement attention à prévenir une toxicité de vitamine A, la présence d'affections hépatiques étant liée à une sensibilité accrue à la toxicité de vitamine A, notamment associée à une consommation chronique excessive d'alcool (voir également hypervitaminose A et effets hépatiques ci-dessus).

Utilisation chez des patients présentant une altération de la fonction rénale

Les patients atteints d'insuffisance rénale pourront nécessiter une supplémentation vitaminique personnalisée, en fonction du degré d'insuffisance rénale et de la présence de pathologies concomitantes. Chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, il faudra faire particulièrement attention à maintenir un statut adéquat de la vitamine D et à prévenir une toxicité de vitamine A, pouvant se développer chez les patients recevant une supplémentation faible en vitamine A ou même sans supplémentation. Une hypervitaminose et une toxicité à la pyridoxine (vitamine B6) (neuropathie périphérique, mouvements involontaires) ont été rapportées chez des patients hémodialysés chroniques recevant des multivitamines par voie intraveineuse contenant 4 mg de pyridoxine administrées trois fois par semaine.

Surveillance générale

Il convient de surveiller l'état clinique et les taux de vitamines des patients recevant des multivitamines par voie parentérale comme seule source de vitamines pendant une période prolongée. Il est particulièrement important de surveiller la supplémentation, par exemple dans les cas suivants :

- Vitamine A chez des patients souffrant d'escarres, de plaies, de brûlures, d'un syndrome de l'intestin court ou d'une fibrose kystique ;
- Vitamine B1 chez des patients dialysés ;
- Vitamine B2 chez des patients cancéreux ;
- Vitamine B6 chez des patients atteints d'insuffisance rénale ;
- Vitamines individuelles dont les besoins pourront augmenter en raison d'interactions avec d'autres médicaments (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Une carence en une ou plusieurs vitamines devra être corrigée par une supplémentation spécifique.

Vitamine K

CERNEVIT ne contient pas de vitamine K qui devra être administrée séparément si nécessaire.

Utilisation chez les patients souffrant d'une carence en vitamine B12

Une évaluation du statut de la vitamine B12 est recommandée avant d'initier une supplémentation en CERNEVIT chez des patients présentant un risque de carence en vitamine B12 et/ou si cette supplémentation par CERNEVIT est prévue pour plusieurs semaines. Après plusieurs jours d'administration, les taux individuels de cyanocobalamine (vitamine B12) et d'acide folique dans CERNEVIT peuvent suffire à provoquer une augmentation de la numération érythrocytaire, du taux de réticulocytes et du taux d'hémoglobine chez certains patients souffrant d'anémie mégaloblastique associée à une carence en vitamine B12, ce qui pourrait masquer une carence en vitamine B12 préexistante. Un traitement efficace de la

carence en vitamine B12 exige des doses de cyanocobalamine plus élevées que celles fournies par CERNEVIT.

Une supplémentation en acide folique chez des patients carencés en vitamine B12 mais ne recevant pas de vitamine B12 ne prévient pas le développement ou la progression de manifestations neurologiques associées à une carence en vitamine B12. L'hypothèse a été émise que la détérioration neurologique peut même s'accélérer.

Lorsqu'on interprète les taux de vitamine B12, il faut également tenir compte du fait que l'apport récent de vitamine B12 peut entraîner des taux normaux malgré une déficience tissulaire.

Interférence avec les analyses de biologie médicale

La biotine peut interférer avec les analyses de laboratoire qui se fondent sur l'interaction entre la biotine et la streptavidine, faussant les résultats d'analyse avec des valeurs faussement élevées ou faussement basses, en fonction du type d'analyse. Le risque d'interférence est plus élevé chez les enfants et les patients souffrant d'insuffisance rénale et augmente plus les doses sont fortes. Lorsque l'on interprète les résultats d'analyses de laboratoire, il convient de tenir compte de la possible interférence de la biotine, en particulier si l'on observe une incohérence par rapport à la manifestation clinique (par exemple, résultats d'analyse de la thyroïde indiquant une maladie de Basedow chez des patients asymptomatiques qui prennent de la biotine, ou résultats d'analyse de la troponine faussement négatifs chez des patients victimes d'un infarctus du myocarde qui prennent de la biotine). D'autres analyses, pour lesquelles il n'y a pas de risque d'interférence de la biotine, devraient être réalisées, si possible, en cas de suspicion d'interférence. Lorsque des analyses de laboratoire sont prescrites à des patients prenant de la biotine, le personnel de laboratoire doit être consulté.

Selon les réactifs utilisés, la présence d'acide ascorbique dans le sang et dans les urines peut entraîner des lectures de glycémie erronées (trop élevées ou trop basses) pour certains tests urinaires ou sanguins de la glycémie, dont les bandelettes et les glucomètres manuels. Il est indispensable de consulter les informations techniques des tests de laboratoire afin de déterminer les interférences potentielles liées aux vitamines.

Population gériatrique

De manière générale, il faut envisager une adaptation de la dose chez un patient âgé (en réduisant la dose et/ou en augmentant les intervalles d'administration), en raison de la fréquence accrue d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

Compatibilité

La compatibilité doit être testée avant mélange à d'autres solutions pour perfusion et, tout particulièrement, lors de l'ajout de CERNEVIT dans des poches de mélanges binaires de nutrition parentérale, associant du glucose, des électrolytes et une solution d'acides aminés, ainsi qu'aux mélanges ternaires associant du glucose, des électrolytes, une solution d'acides aminés et des lipides (voir rubrique Incompatibilités).

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

Les interactions entre des vitamines spécifiques de CERNEVIT et d'autres agents doivent être traitées en conséquence.

Ces interactions comprennent:

- Agents pouvant causer une hypertension intracrânienne bénigne (dont certaines tétracyclines) : risque accru d'hypertension intracrânienne bénigne en cas d'administration concomitante de vitamine A ;

- L'alcool (consommation chronique excessive) : augmente le risque d'hépatotoxicité de la vitamine A ;
- Anticonvulsivants (la phénytoïne, la fosphénytoïne, le phénobarbital, la primidone) : une supplémentation en acide folique peut diminuer la concentration sérique d'anticonvulsivant et augmenter le risque de crise d'épilepsie. Les taux plasmatiques de ces anticonvulsivants seront contrôlés en cas d'utilisation simultanée de folates. Surveillance clinique et, éventuellement, des taux plasmatiques. Adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt ;
- Antiplaquettaires (aspirine, ...) : la vitamine E peut potentialiser l'inhibition de la fonction plaquettaire ;
- Aspirine (traitement hautement dosé) : peut faire baisser les taux d'acide folique en augmentant la sécrétion urinaire ;
- Certains anticonvulsivants (ex. la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le valproate, ...) : peuvent provoquer des carences en acide folique, en pyridoxine et en vitamine D ;
- Certains agents antirétroviraux : une diminution des taux de vitamine D a été notamment associée à l'efavirenz et à la zidovudine. Une diminution de la formation du métabolite actif de la vitamine D a été associée aux inhibiteurs de protéase ;
- Chloramphénicol : peut inhiber la réponse hématologique à un traitement à la vitamine B12 ;
- Déféroxamine : risque accru d'insuffisance cardiaque induite par le fer en raison de la mobilisation du fer accrue par la supplémentation supraphysiologique en vitamine C. Pour en savoir plus sur les précautions spécifiques, consultez les informations produit de la déféroxamine ;
- Ethionamide : peut provoquer une carence en pyridoxine ;
- Fluoropyrimidines (le 5-fluorouracil, la capécitabine, le tégafulur) : cytotoxicité accrue en combinaison avec l'acide folique ;
- Antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrexate, la sulfasalazine, la pyriméthamine, le triamtérene, le triméthoprime et des doses élevées de catéchines du thé : inhibent la transformation de l'acide folique en ses métabolites actifs et diminuent l'efficacité de la supplémentation ;
- Antimétabolites de l'acide folique (ex. le méthotrexate, le raltitrexed) : une supplémentation en acide folique peut diminuer les effets des antimétabolites ;
- Lévodopa : La vitamine B6 peut diminuer l'activité de la L-Dopa car la décarboxylation de la L-Dopa nécessite une enzyme B6 dépendante. Un inhibiteur de la dopadécarboxylase, tel que la carbidopa, peut être ajouté pour prévenir cette interaction ;
- Les antagonistes de la pyridoxine dont la cyclosérine, l'hydralazine, l'isoniazide, la pénicillamine, la phénelzine : peuvent provoquer une carence en pyridoxine ;
- Rétinoïdes dont le bexarotène : augmentent le risque de toxicité si utilisés en concomitance avec la vitamine A (voir rubrique Avertissements et précautions : hypervitaminose A) ;
- Théophylline : peut provoquer une carence en pyridoxine ;
- Solution orale de tzipranavir : contient 116 UI/ml de vitamine E, dépassant l'apport quotidien recommandé ;
- Antagonistes de la vitamine K (ex. la warfarine, ...) : potentialisation de l'effet anticoagulant par la vitamine E.

Médicaments qui se lient à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG)

Dans une étude *in vitro* utilisant du sérum humain, des concentrations d'acide glycolique environ 4 fois plus élevées que la concentration sérique en acide glycolique résultant d'une injection en bolus de CERNEVIT chez des adultes ont augmenté de 50-80 % la fraction libre de médicaments connus pour se lier à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG).

On ne sait pas si cet effet est cliniquement pertinent selon que la quantité d'acide glycolique contenu dans une dose standard de CERNEVIT (comme un composant des micelles mixtes) est administrée par

injection intraveineuse lente, par injection intramusculaire ou par perfusion sur une période plus longue.

Chez les patients recevant CERNEVIT ainsi que des médicaments se liant à l'alpha-1 glycoprotéine acide, il convient de surveiller attentivement la survenue éventuelle de réponses accrues de ces médicaments, notamment le propranolol, la prazosine, et beaucoup d'autres.

Interactions avec une supplémentation additionnelle en vitamines

Des médications peuvent interagir avec certaines vitamines administrées à des doses sensiblement plus élevées que celles fournies par CERNEVIT. Il faut en tenir compte chez les patients recevant des vitamines de multiples sources, et le cas échéant, de telles interactions doivent être surveillées chez les patients et prises en charge en conséquence.

Ces interactions comprennent :

- Amiodarone : l'utilisation concomitante de vitamine B6 peut augmenter la photosensibilité induite par l'amiodarone ;
- Agents aux effets anticoagulants (tels que l'abciximab, le clopidogrel, l'héparine, la warfarine) : risque hémorragique accru en raison du risque de saignement additionnel associé à des doses élevées de vitamine A ;
- Carbamazépine : inhibition du métabolisme associée à de larges doses de nicotinamide ;
- Agents chimiothérapeutiques dépendant de la production d'espèces réactives d'oxygène pour leur activité : inhibition possible de l'activité chimiothérapeutique, due aux effets antioxydants de doses élevées de vitamine E ;
- Insuline, agents antidiabétiques : diminution de la sensibilité à l'insuline, associée à de fortes doses de nicotinamide ;
- Fer : une supplémentation en vitamine E à dose élevée peut diminuer la réponse hématologique au fer chez les patients anémiques ;
- Contraceptifs oraux (associant des types d'hormones) : des doses élevées de vitamine C ont été associées à des saignements intermenstruels et à des échecs contraceptifs ;
- Phénobarbital : métabolisme accru/taux sériques bas et effet réduit, associés à de fortes doses de pyridoxine ;
- Phénytoïne, fosphénytoïne : taux sériques bas, associés à de fortes doses de pyridoxine ;
- Primidone : diminution du métabolisme du phénobarbital et augmentation des taux de primidone, associées à de fortes doses de nicotinamide.

Surdosage

Un surdosage aigu ou chronique de vitamines (notamment les vitamines A, B6, D, et E) peut provoquer une hypervitaminose symptomatique.

Le risque de surdosage est particulièrement élevé si un patient reçoit des vitamines de multiples sources et que la supplémentation globale d'une vitamine ne correspond pas aux besoins individuels du patient, ainsi que chez des patients présentant une sensibilité accrue à l'hypervitaminose (voir rubrique Avertissements et précautions).

Conduite à tenir en cas de surdosage aigu ou chronique

Le traitement d'un surdosage de vitamine consiste habituellement à supprimer la vitamine et à prendre d'autres mesures selon les indications cliniques.

Données pharmaceutiques

Durée de conservation

2 ans

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine.

Après reconstitution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la reconstitution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon : boîte de 1, 10 ou 20.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Incompatibilités, précautions particulières d'élimination et de manipulation (s'il y a lieu)

- Les conditions d'asepsie doivent être suivies durant la reconstitution et lors de l'utilisation du produit comme composant d'une nutrition parentérale.
- Vérifier l'intégrité du flacon.
- Mélanger doucement pour dissoudre la poudre lyophilisée.
- CERNEVIT doit être complètement dissous avant son transfert du flacon.
- N'utiliser le produit que si la solution reconstituée est limpide et la soudure d'origine intacte.
- Après l'ajout de CERNEVIT à une solution de nutrition parentérale, vérifier l'absence d'une coloration anormale et/ou de dépôts, complexes insolubles ou cristaux.
- Mélanger soigneusement la solution finale lorsque CERNEVIT est utilisé comme composant d'un mélange de nutrition parentérale.
- Toute portion inutilisée du produit CERNEVIT reconstitué doit être éliminée et ne peut pas être conservée pour un mélange ultérieur.
- Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour déceler toute particule ou coloration anormale avant l'administration, lorsque la solution et la poche le permettent.
- Il est recommandé d'utiliser un filtre final durant l'administration de toutes les solutions de nutrition parentérale.

Reconstitution

A l'aide d'une seringue, injecter dans le flacon 5 ml d'eau pour préparations injectables ou de solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %.

Agiter légèrement pour dissoudre la poudre.

La solution obtenue est de couleur jaune-orangé.