

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CERNEVIT, poudre pour solution injectable/pour perfusion.

2. 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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Apport de vitamines correspondant aux besoins quotidiens de l'adulte et de l'enfant de plus de 11 ans lors de situations nécessitant une supplémentation vitaminique par voie injectable lorsque l'apport oral est contre-indiqué, impossible ou insuffisant (dénutrition, malabsorption digestive, nutrition parentérale ...).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- Adultes et enfants de plus de 11 ans: 1 flacon/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 4.5)). 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.

Mode d'administration

- Voie intraveineuse:
 - Dissoudre le contenu du flacon avec 5 ml d'eau pour préparations injectables immédiatement avant l'administration.
 - L'injection intraveineuse doit se faire lentement.
 - CERNEVIT peut entrer dans la composition de mélanges nutritifs associant glucides, lipides, acides aminés, électrolytes, sous réserve d'en avoir préalablement vérifié la compatibilité et la stabilité.
- Par voie intramusculaire: Dissoudre le contenu du flacon avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables immédiatement avant l'administration.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, notamment à la vitamine B1, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, 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.

4.4. 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 4.8).
- Des réactions allergiques croisées entre les protéines de soja et d'arachides ont été observées.
- 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.e. calculs calciques, encéphalopathie) causée par un excès de vitamine D. Etant donné le risque de complication hypercalcémiques, 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 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

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 4.8).

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 4.5).

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 mégalo-blastique 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.

Administration concomitante de médicaments antiépileptiques

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 (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de la lévodopa

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 (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

CERNEVIT est indiqué chez les patients pédiatriques âgés de plus de 11 ans (voir également rubrique 4.4 : hypervitaminose A ci-dessus).

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.

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

Teneur en sodium

CERNEVIT contient 24 mg de sodium (1 mmol) par flacon. Il convient d'en tenir compte chez les patients sous régime hyposodé.

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 6.2).

4.5. 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 tégaful) : cytotoxicité accrue en combinaison avec l'acide folique ;
- Antagonistes de l'acide folique tels que le méthotrexate, la sulfasalazine, la pyriméthamine, le triamterène, 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 4.4 : hypervitaminose A) ;
- Théophylline : peut provoquer une carence en pyridoxine ;
- Solution orale de tipranavir : 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Les médecins doivent attentivement évaluer les potentiels bénéfiques et risques pour chaque patient individuel avant de prescrire CERNEVIT.

Bien que des conséquences préjudiciables n'ont pas été démontrées jusqu'à aujourd'hui, il est recommandé d'utiliser CERNEVIT pendant la grossesse et l'allaitement seulement en cas de nécessité absolue (seulement si les avantages potentiels sont plus élevés que les risques fœtaux).

Ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin dans le respect de l'indication et des posologies, de manière à éviter un surdosage vitaminique.

L'utilisation est déconseillée en cas d'allaitement du fait du risque de surdosage en vitamine A chez le nouveau-né.

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'utilisation de CERNEVIT en ce qui concerne la fertilité chez les patients masculins ou féminins.

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

Il n'existe aucune donnée sur l'influence de CERNEVIT sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables listés dans le tableau 1 ci-dessous ont été identifiés sur la base de plusieurs études cliniques et dans le cadre de l'expérience post-commercialisation, classés par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA, puis par terme privilégié par ordre de sévérité, si possible. CERNEVIT a été administré dans le cadre de 3 études cliniques chez des patients adultes (N = 267) nécessitant des suppléments de vitamines par voie parentérale.

La fréquence a été définie selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables relevés dans les essais cliniques et après la commercialisation		
Norme MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE	Des réactions systémiques d'hypersensibilité se manifestant sous forme de détresse respiratoire, gêne thoracique, sensation de gorge serrée, urticaire, rash, érythème, gêne épigastrique ainsi qu'arrêt cardiaque à issue fatale et des réactions anaphylactiques	Fréquence indéterminée
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION	Vitamine A augmentée ^{a,b}	Fréquence indéterminée ^c

	Protéine liant le rétinol augmentée ^b	Fréquence indéterminée ^c
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX	Dysgueusie (goût métallique)	Fréquence indéterminée
AFFECTIONS CARDIAQUES	Tachycardie	Fréquence indéterminée
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES	Tachypnée	Fréquence indéterminée
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	Nausées Vomissements	Peu fréquent Peu fréquent
	Diarrhée	Fréquence indéterminée
AFFECTIONS HÉPATOBILLIAIRES	Transaminases augmentées	Fréquence indéterminée ^c
	Augmentations isolées de l'alanine-aminotransférase ^d	Fréquence indéterminée ^c
	Glutamate déshydrogénase augmentée	Fréquence indéterminée ^c
	Phosphatase alcaline sanguine augmentée	Fréquence indéterminée ^c
	Acides biliaires augmentés ^e	Fréquence indéterminée ^c
	Gamma-glutamyltransférase augmentée	Fréquence indéterminée
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ	Prurit	Fréquence indéterminée
TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Douleurs au site d'injection/de perfusion	Fréquent
	Pyrexie	Fréquence indéterminée
	Endolorissement généralisé	Fréquence indéterminée
	Réaction au site de perfusion, par exemple : sensation de brûlure, rash	Fréquence indéterminée

^a Aucun symptôme d'hypervitaminose A n'a été rapporté.

^b Des taux plasmiqes élevés de vitamine A ont été rapportés chez 8 de 20 patients recevant CERNEVIT dans une nutrition parentérale au 45^e jour de l'administration. Du 45^e au 90^e jour de l'administration du produit, les valeurs élevées de vitamine A sont restées stables (valeur maximale observée de 3,6 µmol/l au 90^e jour ; valeurs normales : 1 à 2,6 µmol/l). De plus, une augmentation moyenne de la protéine liant le rétinol (RBP) a été également identifiée. Une RBP maximale observée de 60 mg/l au 90^e jour (valeurs normales : 30 à 50 mg/l) a été rapportée.

^c La fréquence ne peut pas non plus être déterminée, ou le nombre global de patients dans les différentes études n'est pas suffisant pour permettre une estimation valable de la fréquence.

^d Des augmentations isolées de l'alanine-aminotransférase ont été rapportées en présence d'une maladie inflammatoire de l'intestin. CERNEVIT a été administré par injection intraveineuse en l'absence de nutrition parentérale.

^e Il a été rapporté qu'une augmentation des acides biliaires totaux et individuels, dont l'acide glycolique, se développe précocement au cours de l'administration d'une nutrition parentérale chez des patients recevant CERNEVIT.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

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

4.9. 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 4.4).

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ADDITIFS POUR SOLUTIONS INTRAVEINEUSES/VITAMINES.
Code ATC: B05XC

CERNEVIT est une association équilibrée de vitamines hydrosolubles et liposolubles couvrant les besoins quotidiens lors d'une nutrition parentérale. CERNEVIT contient 9 vitamines hydrosolubles et 3 vitamines liposolubles, essentielles au métabolisme de l'adulte et de l'enfant de plus de 11 ans, à l'exception de la vitamine K. Sa composition répond aux recommandations de l'AMA (*American Medical Association*) reprises par la FDA.

CERNEVIT peut être directement administré par voie intraveineuse ou intramusculaire grâce à la présence d'un excipient physiologique appelé *mixed micelles*.

Les propriétés pharmacodynamiques de CERNEVIT sont celles de chacune des 12 vitamines entrant dans sa composition.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Données non fournies.

5.3. Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

- acide glycocholique;
- lécithine de soja;
- acide aminoacétique;
- hydroxyde de sodium;
- acide chlorhydrique 1N pour un flacon.

6.2. Incompatibilités

- Des additifs peuvent être incompatibles avec une nutrition parentérale contenant CERNEVIT.
- Ne pas ajouter d'autres médicaments ou substances sans avoir d'abord vérifié leur compatibilité et la stabilité de la préparation finale.
- Si la co-administration de médicaments incompatibles au site Y est nécessaire, administrez-les via des lignes IV distinctes.
- La vitamine A et la thiamine contenues dans CERNEVIT peuvent réagir avec des bisulfites dans des solutions de nutrition parentérale (résultant de mélanges, ...), entraînant une dégradation de la vitamine A et de la thiamine.
- Une élévation du pH d'une solution peut augmenter la dégradation de certaines vitamines. Il faut en tenir compte lors de l'ajout de solutions alcalines au mélange contenant CERNEVIT.
- La stabilité de l'acide folique peut être altérée par une augmentation des concentrations de calcium dans un mélange.
- De nombreuses autres incompatibilités entre des vitamines et d'autres médicaments, dont certains antibiotiques et oligo-éléments, ont été décrites.
- Consulter les références de compatibilité et lignes directrices appropriées si nécessaire.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

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.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 1, 10 ou 20 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

- 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.
- Mélangez 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, vérifiez l'absence d'une coloration anormale et/ou de dépôts, complexes insolubles ou cristaux.
- Mélangez 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.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE152223

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

Date de première autorisation : 16/08/1990
Date de dernier renouvellement : 10/09/2004

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/2019