

MONOGRAPHIE

NUTRINEAL^{MC} PD4

Solution d'acides aminés à 1,1 % pour la dialyse péritonéale

Solution pour dialyse péritonéale

Corporation Baxter
7125, Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 0C2
www.baxter.ca

Date de révision :
30 juillet 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 155366

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	11
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
CONSERVATION ET STABILITÉ	12
PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	13
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	15
TOXICOLOGIE	22
BIBLIOGRAPHIE.....	27
PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS.....	29

NUTRINEAL^{MC} PD4

Solution d'acides aminés à 1,1 % pour la dialyse péritonéale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients
Voie intrapéritonéale	Solution d'acides aminés à 1,1 %	Histidine, valine, isoleucine, alanine, leucine, arginine, lysine, glycine, méthionine, proline, phénylalanine, sérine, thréonine, tyrosine, tryptophane, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de sodium, lactate de sodium, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), eau pour injection.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Nutrineal^{MC} PD4 est indiquée pour le traitement de la malnutrition protéique chez les patients en dialyse péritonéale.

CONTRE-INDICATIONS

Nutrineal^{MC} PD4 est contre-indiquée chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité connue à un ou plusieurs des acides aminés contenus dans le produit ou à un ou plusieurs des excipients ou des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la monographie;
- un taux d'urée sérique supérieur à 38 mmol/L;
- des symptômes urémiques;
- une acidose métabolique;
- des anomalies congénitales du métabolisme des acides aminés;
- une insuffisance hépatique;
- une hypokaliémie grave;
- des anomalies mécaniques incorrigibles qui empêchent une dialyse péritonéale efficace ou qui augmentent le risque d'infection;
- une perte établie de la fonction péritonéale ou des adhérences étendues compromettant la fonction péritonéale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde

La sclérose péritonéale encapsulante est considérée comme une complication rare et connue de la dialyse péritonéale. On l'a signalée chez des patients utilisant des solutions de dialyse péritonéale, y compris Nutrineal^{MC} PD4.

En cas de péritonite, le choix et le dosage des antibiotiques doivent dépendre des résultats des études d'identification et de sensibilité des organismes isolés, dans la mesure du possible. Avant l'identification des organismes en question, des antibiotiques à large spectre d'efficacité peuvent être indiqués.

On doit arrêter l'administration intrapéritonéale de Nutrineal^{MC} PD4 immédiatement en présence de signes ou de symptômes faisant soupçonner une réaction d'hypersensibilité. On doit prendre des contre-mesures thérapeutiques appropriées, selon les besoins cliniques.

Précautions

Généralités

Nutrineal^{MC} PD4 est destinée à l'administration intrapéritonéale uniquement. Elle ne doit pas être administrée par voie intraveineuse.

Ne pas administrer si la solution est décolorée ou trouble, si elle contient des matières particulaires ou présente des traces de fuite ou encore si les sceaux sont rompus.

On doit inspecter le liquide drainé afin de rechercher la présence de fibrine ou d'une opacité pouvant indiquer une péritonite.

La dialyse péritonéale peut entraîner l'élimination de protéines, d'acides aminés, de vitamines hydrosolubles et d'autres médicaments qu'il faudra éventuellement remplacer.

La dialyse péritonéale doit être effectuée avec prudence chez les patients présentant :

1. une affection abdominale, notamment une rupture du diaphragme et de la membrane péritonéale à la suite d'une intervention chirurgicale, d'un traumatisme ou d'anomalies congénitales jusqu'à ce que la cicatrisation soit complète, des tumeurs abdominales, une infection de la paroi abdominale, des hernies, une fistule fécale ou une colostomie, une polykystose rénale ou toutes autres affections qui compromettent l'intégrité de la paroi abdominale, de la surface abdominale ou de la cavité intra-abdominale;
2. d'autres affections, notamment une greffe de remplacement de l'aorte et une maladie pulmonaire grave.

La surperfusion d'une solution de dialyse péritonéale dans la cavité péritonéale peut être caractérisée par une distension ou des douleurs abdominales et/ou un essoufflement. Le traitement de la surperfusion de solution de dialyse péritonéale consiste à drainer la solution de la cavité péritonéale.

Les solutions Nutrineal^{MC} PD4 ne contiennent pas de potassium en raison du risque d'hyperkaliémie. Lorsque le taux sérique de potassium est normal ou en cas d'hypokaliémie,

l'ajout de chlorure de potassium (jusqu'à une concentration de 4 mEq/L) peut être indiqué pour prévenir une hypokaliémie grave¹ mais ne doit être effectué qu'après une évaluation soigneuse du potassium sérique et du potassium corporel total, uniquement sous la direction d'un médecin.

L'addition d'autres ingrédients peut être à l'origine d'incompatibilités. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérogène ou mutagène de Nutrineal^{MC} PD4.

Néphrologie

L'administration de Nutrineal^{MC} PD4 peut occasionner une élévation du taux d'azote uréique dans le sang, des signes et des symptômes urémiques, une acidose métabolique, des nausées et des vomissements.

Des soins particuliers sont indiqués en cas d'acidose métabolique décompensée, de dysfonction hépatique grave et d'hyperammoniémie. L'acidose métabolique doit être corrigée avant et pendant le traitement par Nutrineal^{MC} PD4.

Une partie des acides aminés contenus dans Nutrineal^{MC} PD4 est convertie en déchets azotés issus du métabolisme, comme l'urée. Si la dialyse est insuffisante, les déchets métaboliques additionnels générés par l'administration de Nutrineal^{MC} PD4 peuvent entraîner l'apparition de symptômes urémiques, comme l'anorexie ou les vomissements. Ces symptômes peuvent être pris en charge en interrompant l'administration de Nutrineal^{MC} PD4 ou en augmentant la dose de dialyse en utilisant une solution sans acides aminés.

L'acidose métabolique peut être traitée au moyen d'une substance alcaline, comme le bicarbonate de sodium, le carbonate de calcium ou l'acétate de calcium, administrée par voie orale.

Fonction sexuelle/reproduction

Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été menée pour évaluer l'effet de Nutrineal^{MC} PD4 sur la fertilité.

Populations particulières

Femmes enceintes ou qui allaitent : On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de Nutrineal^{MC} PD4 chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Les médecins doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente avant de prescrire Nutrineal^{MC} PD4.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les taux plasmatiques de potassium, de calcium et de magnésium doivent faire l'objet d'une étroite surveillance chez les patients qui prennent des glycosides cardiotoniques.

Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pour éviter la sur- et la sous-hydratation. Des données précises doivent être consignées sur l'équilibre hydrique et le poids corporel du patient doit faire l'objet d'un suivi rigoureux.

Les concentrations sériques d'électrolytes (plus particulièrement celles de bicarbonate, de potassium, de magnésium, de calcium et de phosphate), les paramètres biochimiques, notamment la parathormone, et les paramètres hématologiques doivent être évalués périodiquement.

Chez les diabétiques, la glycémie doit être surveillée et la dose d'insuline ou des autres antihyperglycémiques doit être ajustée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Présentation des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables dont il est question dans cette section sont ceux que l'on pense être liés à Nutrineal^{MC} PD4 ou à la dialyse péritonéale.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données concernant les effets indésirables du médicament issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les manifestations indésirables associées au médicament et en estimer la fréquence.

Les effets indésirables qui suivent ont été observés lors des essais cliniques chez au moins 5 % des patients ayant reçu Nutrineal^{MC} PD4. Les événements indésirables figurant dans le tableau sont ceux dont la fréquence a été au moins de 2 % supérieure à celle observée dans le groupe témoin.

Effets indésirables lors des essais cliniques			
Classification par système organique	Terme privilégié par le MedDRA	Fréquence	Pourcentage de patients
INFECTIONS ET INFESTATIONS	Infection au site d'insertion du cathéter	Fréquente	8,9
	Infection	Fréquente	5,1
TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES	Anémie	Fréquente	6,3
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS	Acidose	Très fréquente	35,4
	Hypervolémie	Très fréquente	13,9
	Hypokaliémie	Fréquente	8,9
	Hypovolémie	Fréquente	6,3
TROUBLES PSYCHIATRIQUES	Dépression	Fréquente	5,1
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX	Dyspnée	Fréquente	6,3
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	Nausées/vomissements*	Très fréquents	19,0
	Anorexie	Très fréquente	15,2
	Nausées	Très fréquentes	15,2

Effets indésirables lors des essais cliniques			
Classification par système organique	Terme privilégié par le MedDRA	Fréquence	Pourcentage de patients
	Gastrite	Fréquente	5,1
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU SITE D'ADMINISTRATION	Asthénie	Très fréquente	10,1
EXPLORATIONS	Augmentation du taux d'urée sanguine	Très fréquente	15,2

La fréquence a été établie en fonction de l'échelle suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100 - < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$)

* L'expression « nausées et vomissements » ne figure pas dans MedDRA 11.0. Elle a été retenue pour rendre compte des données disponibles.

Effets indésirables du médicament dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance.

INFECTIONS ET INFESTATIONS : Péritonite bactérienne

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE : Hypersensibilité

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS : Anorexie

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : Douleur abdominale, péritonite, effluent péritonéal trouble, gêne abdominale

TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS : Œdème de Quincke, prurit

TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU SITE D'ADMINISTRATION : Complication liée au cathéter, pyrexie, malaise

ÉVALUATIONS : Résultats anormaux à l'analyse du liquide péritonéal

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec NUTRINEAL. La concentration sanguine d'autres médicaments dialysables peut diminuer pendant la dialyse.

L'héparine et l'insuline ne sont pas incompatibles avec Nutrineal^{MC} PD4 dans le contenant VIAFLEX[®].

Si Nutrineal^{MC} PD4 entre dans une préparation médicinale, il faut vérifier la compatibilité avant d'utiliser la préparation. La solution ainsi obtenue doit être administrée sans tarder.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et adaptation posologique

Nutrineal^{MC} PD4 (solution d'acides aminés à 1,1 % pour la dialyse péritonéale) est exclusivement destinée à l'administration par voie intrapéritonéale, en remplacement d'un ou deux des échanges de dextrose quotidiens, dans le cadre d'un traitement par dialyse quotidien chez les patients atteints de malnutrition protéique. Une dialyse adéquate doit être instaurée avant l'instauration du traitement par Nutrineal^{MC} PD4.

Adultes et personnes âgées :

- Un échange de dialyse péritonéale (Nutrineal^{MC} PD4) par jour, au moyen d'une poche de 2,0 litres ou de 2,5 litres est la posologie recommandée chez un patient de 70 kg. Chez les patients dont le poids est moins élevé, il peut être nécessaire de réduire le volume d'injection en fonction de leur corpulence. Dans des cas exceptionnels, une posologie différente peut être indiquée, mais celle-ci ne doit pas dépasser deux échanges par jour.
- Il est à noter que l'apport total journalier en protéines recommandé est égal ou supérieur à 1,2 g/kg de poids corporel chez les adultes en dialyse. Une poche de 2,0 litres de Nutrineal^{MC} PD4 contient 22 g d'acides aminés, soit 0,30 g/kg de poids corporel/24 h (environ 25 % des besoins journaliers en protéines) pour un adulte de 70 kg en dialyse.

Enfants et adolescents :

- L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants. Si Nutrineal^{MC} PD4 est utilisé, la posologie recommandée est d'un échange de dialyse péritonéale par jour. Le rapport risque/avantage doit être évalué et la prescription de dialyse ainsi que le volume d'injection doivent être adaptés en fonction des besoins individuels du patient.

Administration

Nutrineal^{MC} PD4 est destinée à l'administration intrapéritonéale uniquement. Elle ne doit pas être administrée par voie intraveineuse.

Le mode de traitement, la fréquence d'administration, le volume des échanges, le temps de stagnation et la durée de la dialyse doivent être déterminés et supervisés par le médecin prescripteur.

Le traitement doit être réévalué trois mois après son instauration faute d'amélioration clinique ou biochimique dans l'état du patient.

Si Nutrineal^{MC} PD4 entre dans une préparation médicinale, il faut vérifier la compatibilité avant d'utiliser la préparation. La solution ainsi obtenue doit être administrée sans tarder.

Les solutions pour dialyse péritonéale peuvent être amenées à la température de 37 °C (98,6 °F) dans le suremballage pour augmenter le confort du patient. Toutefois, seule une source de chaleur sèche (coussin chauffant, plaque de chauffage, etc.) doit être utilisée. La solution ne doit pas être réchauffée dans l'eau ni au four à micro-ondes en raison du risque de lésions ou d'inconfort pour le patient.

N'administrer la solution que si elle est limpide et exempte de particules.

On doit inspecter le liquide drainé afin de rechercher la présence de fibrine ou d'une opacité pouvant indiquer une péritonite.

Jeter toute solution inutilisée.

Pour utilisation unique seulement.

Instructions d'utilisation

Une technique aseptique doit être utilisée durant toute la dialyse péritonéale. Voir le mode d'emploi qui accompagne l'équipement pour obtenir des renseignements exhaustifs sur la préparation du dispositif.

Consignes de préparation et d'administration d'une poche simple

Suivre les instructions du manuel de l'utilisateur ou celles qui accompagnent les tubulures et les dispositifs destinés à la dialyse péritonéale automatisée.

Préparation et administration avec le TWIN BAG[®]

1. Laisser la poche dans sa boîte jusqu'au moment de l'utilisation.
2. Retirer la poche du suremballage.
3. Inspecter la poche de solution et la canule pour en vérifier l'étanchéité et la date de péremption. En cas de fuite ou si la date de péremption est échue, mettre la poche au rebut.
4. Inspecter le raccord au patient pour s'assurer que l'anneau de traction est fixé. Ne pas utiliser si l'anneau de traction n'est pas fixé au raccord.
5. Inspecter la tubulure et la poche de drainage. Elles doivent être exemptes de solution. Dans le cas contraire, mettre l'unité au rebut. **REMARQUE** : Des microgouttelettes d'eau sont acceptables.
6. S'assurer que le dispositif de transfert au patient est fermé.
7. Briser la canule au niveau du raccord au patient.
8. Retirer l'anneau de traction du raccord au patient.
9. Ôter le capuchon de déconnexion du dispositif de transfert au patient. Fixer **immédiatement** le dispositif de transfert au patient au raccord en vissant ce dernier jusqu'à ce qu'il soit fermement serré.
10. Fixer la tubulure de la nouvelle poche de solution à l'aide de la pince prévue à cet effet.
11. Briser la canule au niveau de l'orifice de la poche.
12. Suspendre la nouvelle poche de solution.
13. Placer la poche de drainage sous le niveau du péritoine.

Suivre la procédure A ou la procédure B facultative

Procédure A

14. Ouvrir la pince du dispositif de transfert pour drainer la solution de la cavité péritonéale.
15. Fermer la pince de la tubulure du dispositif de transfert une fois le drainage terminé.
16. Ouvrir la pince de la tubulure d'une nouvelle poche de solution et laisser la nouvelle solution s'écouler dans la poche de drainage pendant cinq secondes.
17. Fermer la pince de la tubulure de drainage.
18. Ouvrir la pince du dispositif de transfert et laisser la solution s'écouler dans la cavité péritonéale.
19. Fermer la pince du dispositif de transfert lorsque la perfusion est terminée.
20. Ouvrir un nouveau capuchon de déconnexion en suivant les consignes livrées avec le dispositif.
21. Débrancher le dispositif de transfert au patient du dispositif TWIN BAG[®] et fixer le nouveau capuchon de déconnexion au dispositif de transfert.

Facultatif : Procédure B

14. Ouvrir la pince de la tubulure d'une nouvelle poche de solution et laisser la nouvelle solution s'écouler dans la poche de drainage pendant cinq secondes.
15. Fixer la tubulure de la nouvelle solution à l'aide de la pince prévue à cet effet.
16. Ouvrir la pince du dispositif de transfert pour drainer la solution de la cavité péritonéale.
17. Fermer la pince de la tubulure de drainage.
18. Ouvrir la tubulure de la nouvelle solution et laisser la solution s'écouler dans la cavité péritonéale.
19. Fermer la pince du dispositif de transfert lorsque la perfusion est terminée.
20. Ouvrir un nouveau capuchon de déconnexion en suivant les consignes livrées avec le dispositif.
21. Débrancher le dispositif de transfert au patient du dispositif TWIN BAG[®] et fixer le nouveau capuchon de déconnexion au dispositif de transfert.

Si un autre médicament est prescrit

1. Inspecter la poche pour vérifier si le bouchon refermable en caoutchouc de l'orifice d'injection de médicament est en place. Mettre au rebut si le bouchon en caoutchouc de l'orifice d'injection de médicament n'est pas fixé à l'orifice de la poche.
2. Préparer l'orifice d'injection de médicament en utilisant une technique d'asepsie.
3. Utiliser une seringue munie d'une aiguille de calibre 19 à 25 d'un pouce de long pour percer l'orifice refermable en caoutchouc d'injection de médicament et injecter le médicament.
4. Positionner la poche de manière à ce que l'orifice d'injection de médicament soit dirigé vers le haut. Presser et tapoter l'orifice d'injection de médicament pour vider la solution. Mélanger la solution en agitant énergiquement la poche.

SURDOSAGE

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région pour savoir quoi faire.

La solution présente un risque de surdosage entraînant une hypervolémie et des perturbations électrolytiques.

Prise en charge du surdosage :

- L'hypervolémie peut être prise en charge au moyen de solutions de dialyse péritonéale hypertoniques et en restreignant l'apport liquidien.
- Les perturbations électrolytiques peuvent être prises en charge après vérification de la perturbation en cause au moyen d'analyses sanguines. La perturbation la plus probable, l'hypokaliémie, peut être prise en charge par l'ingestion de potassium ou par l'ajout de chlorure de potassium à la solution de dialyse péritonéale prescrite par le médecin traitant.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La dialyse péritonéale est une intervention qui utilise les propriétés de filtration naturelles de la membrane péritonéale de l'organisme pour éliminer les substances toxiques et les métabolites normalement excrétés par les reins et pour faciliter la régulation de l'équilibre hydrique, électrolytique et acido-basique³.

Alors que dans les solutions de dialyse péritonéale classiques, l'agent osmotique est le dextrose⁴, Nutrineal^{MC} PD4 (solution d'acides aminés à 1,1 % pour la dialyse péritonéale) utilise un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels, à une concentration totale de 1,1 % (11 g/L). Les concentrations d'électrolytes que contient la solution de dialyse sont conçues pour normaliser les concentrations d'électrolytes dans le plasma; le lactate fait office de précurseur du bicarbonate⁵. Les acides aminés contenus dans Nutrineal^{MC} PD4 procurent un gradient osmotique similaire à celui des solutions de dextrose à 1,5 % pour dialyse péritonéale. L'osmolarité calculée de Nutrineal^{MC} PD4 est de 365 mOsmol/L, tandis que la valeur calculée pour les solutions de dextrose à 1,5 % pour dialyse péritonéale (p. ex., la solution pour dialyse péritonéale Dianeal[®] PD-2) est de 346 mOsmol/L. Nutrineal^{MC} PD4 est donc un agent osmotique de remplacement efficace.

Le mélange d'acides aminés est composé à 64 % d'acides aminés essentiels et à 36 % d'acides aminés non essentiels, selon le poids. Certains des acides aminés non essentiels (tyrosine, sérine et arginine) ont été ajoutés à la solution parce que leur biosynthèse par les autres substrats pourrait se trouver compromise chez les patients dialysés⁶. Les acides aminés contenus dans Nutrineal^{MC} PD4 sont absorbés dans le sang. Il s'agit de substrats pour la synthèse des protéines à la fois essentiels et fonctionnels.

Les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique sont nombreux à afficher les signes d'une malnutrition protéique ou protéino-calorique liée à un apport réduit en protéines et en calories et à des besoins protéiques et caloriques accrus. Pendant la dialyse péritonéale classique utilisant des solutions de dextrose, il y a perte d'une partie des acides aminés et des protéines dans le dialysat usagé⁷. La solution pour dialyse Nutrineal^{MC} PD4 contient des acides aminés pour compenser les pertes inévitables de protéines et d'acides aminés dans le dialysat, favorisant ainsi la normalisation du profil d'acides aminés plasmatique anormal souvent observé en présence d'une insuffisance rénale chronique. Il a été montré que le maintien d'une nutrition adéquate chez les patients en dialyse péritonéale diminue la fréquence de la péritonite tout en réduisant la durée de l'hospitalisation. Étant donné que la diminution de la capacité d'élimination du phosphate est l'une des complications de l'insuffisance rénale, Nutrineal^{MC} PD4 constitue une source de matière première biologiquement utilisable et sans phosphate pour la synthèse des protéines.

Profil pharmacodynamique

Nutrineal^{MC} PD4 est une solution stérile apyrogène qui, lorsqu'elle est utilisée en dialyse péritonéale, permet d'éliminer les substances toxiques produites lors du métabolisme de l'azote et normalement excrétées par les reins tout en favorisant la régulation de l'équilibre hydrique, électrolytique et acido-basique.

La concentration en électrolytes dans le liquide est semblable à la composition électrolytique du liquide extra-cellulaire normal, à l'exception du lactate.

Profil pharmacocinétique

La solution est instillée dans la cavité péritonéale pour être ensuite drainée après un temps de stagnation déterminé par le médecin. La solution agit en franchissant la membrane péritonéale selon les principes de la diffusion osmotique. Entre 70 % et 80 % des acides aminés perfusés sont absorbés après 4 à 6 heures de stagnation dans la cavité péritonéale.

Les électrolytes subissent le métabolisme propre à chaque ion.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à l'abri de la lumière jusqu'au moment de l'utilisation. L'exposition des produits pharmaceutiques à la chaleur doit être réduite au minimum. Conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C. Laisser la poche dans sa boîte jusqu'au moment de l'utilisation.

Le contenant en plastique TWIN BAG[®] est fait de polychlorure de vinyle (plastique PL-146). L'exposition à des températures supérieures à 30 °C durant le transport et l'entreposage peut entraîner de légères pertes de la teneur en eau. Plus la température est élevée, plus les pertes de teneur en eau augmentent. Il est improbable que ces pertes mineures entraînent des changements significatifs sur le plan clinique pendant la durée de conservation. La quantité d'eau à l'intérieur du récipient qui peut pénétrer dans le suremballage est insuffisante pour avoir un effet important sur la solution. Les solutions en contact avec un récipient en plastique peuvent faire en sorte que certains composés chimiques se dégagent en très petites quantités du plastique; mais les essais biologiques confirment toutefois l'innocuité des matériaux de fabrication du contenant en plastique.

PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Voir CONSERVATION ET STABILITÉ

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Nutrineal^{MC} PD4 est une solution stérile apyrogène d'acides aminés essentiels et non essentiels et d'électrolytes conditionnée dans le contenant en plastique PL-146 de Corporation Baxter.

Nutrineal^{MC} PD4 est uniquement destinée à l'administration intrapéritonéale et ne contient aucun agent bactériostatique ou antimicrobien.

Cent millilitres (100 mL) de solution Nutrineal^{MC} PD4 contiennent :

Acides aminés essentiels

Histidine USP	71,4 mg
Isoleucine USP	84,9 mg
Leucine USP	101,9 mg
Lysine (ajoutée sous forme de chlorhydrate de lysine) USP	95,5 mg
Méthionine USP	84,9 mg
Phénylalanine USP	57 mg
Thréonine USP	64,5 mg
Tryptophane USP	27 mg
Valine USP	139,3 mg

Acides aminés non essentiels

Alanine USP	95,1 mg
Arginine USP	107,1 mg
Glycine USP	50,9 mg
Proline USP	59,5 mg
Sérine USP	50,9 mg
Tyrosine USP	30 mg

Électrolytes

Chlorure de calcium dihydraté USP	18,3 mg
Chlorure de magnésium hexahydraté USP	5,08 mg
Chlorure de sodium USP	538 mg
Lactate de sodium	448 mg

Excipients

Eau pour injection USP	QS
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)	QS

Concentration d'ions

Acides aminés	87 mmol/L
Sodium	132 mmol/L
Calcium	1,25 mmol/L
Magnésium	0,25 mmol/L
Chlorure	105 mmol/L*
Lactate	40 mmol/L

* Comprend le chlorhydrate de lysine et l'acide chlorhydrique utilisé pour équilibrer le pH.

pH (ajusté avec de l'acide chlorhydrique) : 6,6 (5,7 à 6,8)

Osmolarité calculée : environ 365 mOsm/L

Nutrineal^{MC} PD4 est offert dans des contenants TWIN BAG[®] de 2 000 mL ou de 2 500 mL, et dans des poches simples de 2 500 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune	Nom chimique	Formule moléculaire	Masse moléculaire
L-alanine	acide 2-aminopropanoïque	C ₃ H ₇ NO ₂	89,09
L-arginine	acide 2-amino-5-guanidinopentanoïque	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	174,2
Glycine	acide aminoéthanoïque	C ₂ H ₅ NO ₂	75,07
L-histidine	acide 2-amino-3-(1H-imidazol-4-yl)-propanoïque	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	155,16
L-isoleucine	acide 2-amino-3-méthylpentanoïque	C ₆ H ₁₃ NO ₂	131,17
L-leucine	acide 2-amino-4-méthylpentanoïque	C ₆ H ₁₃ NO ₂	131,18
Chlorhydrate de L-lysine	acide 2,6-diaminohexanoïque	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	182,65
L-méthionine	acide 2-amino-4-(méthylthio)butanoïque	C ₅ H ₁₁ NO ₂ S	149,21
L-phénylalanine	acide 2-amino-3-phénylpropanoïque	C ₉ H ₁₁ NO ₂	165,19
L-proline	acide pyrrolidine-2-carboxylique	C ₅ H ₉ NO ₂	115,13
L-sérine	acide 2-amino-3-hydroxypropanoïque	C ₃ H ₇ NO ₃	105,1
L-thréonine	acide 2-amino-3-hydroxybutanoïque	C ₄ H ₉ NO ₃	119,12
L-tryptophane	acide 2-amino-3-(1H-indol-3-yl)-propanoïque	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	204,23
L-tyrosine	acide 2-amino-3-(4-hydroxyphényl)-propanoïque	C ₉ H ₁₁ NO ₃	181,19
L-valine	acide 2-amino-3-méthylbutanoïque	C ₅ H ₁₁ NO ₂	117,15
Chlorure de calcium dihydraté	Chlorure de calcium dihydraté	CaCl ₂ •2H ₂ O	147,01
Chlorure de magnésium hexahydraté	Chlorure de magnésium hexahydraté	MgCl ₂ •6H ₂ O	203,30
Chlorure de sodium	Chlorure de sodium	NaCl	58,44
Lactate de sodium	2-hydroxypropanoate de sodium	C ₃ H ₅ NaO ₃	112,07

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Nutrineal^{MC} PD4 (solution d'acides aminés à 1,1 % pour la dialyse péritonéale) contient un mélange d'acides aminés, de lactate et d'électrolytes (sodium, chlorure, calcium et magnésium) actuellement utilisé dans les solutions pour nutrition parentérale et pour dialyse péritonéale approuvées. Les acides aminés que renferme Nutrineal^{MC} PD4 ne sont pas de nouvelles entités chimiques; il s'agit de composés présents à l'état naturel dont la distribution et le métabolisme sont bien connus et dont l'excrétion urinaire est négligeable chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale⁸. En raison du volume d'information sur l'utilisation des acides aminés chez l'être humain (par voies orale et parentérale) et les innombrables travaux de recherche menés au fil des ans sur les acides aminés, aucune des études non cliniques sur la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicologie

habituellement menées dans le cadre de la mise au point d'un nouveau médicament n'a été réalisée dans le cadre du programme de développement de Nutrineal^{MC} PD4. Par ailleurs, plusieurs études pharmacologiques et des études de toxicologie non cliniques ont été menées sur Nutrineal^{MC} PD2. De plus, de nombreuses études non cliniques ont également été menées sur d'autres solutions pour dialyse péritonéale ou pour administration intraveineuse dont la composition est semblable à celle de Nutrineal^{MC} PD4 et fournissent des données précieuses à l'appui de l'innocuité des solutions d'acides aminés pour dialyse péritonéale. Toutes les solutions sont présentées au tableau 1.

Tableau 1 – Composition quantitative de Nutrineal^{MC} PD4 comparativement à celle d'autres solutions pour dialyse péritonéale et pour administration intraveineuse (g/litre)

Ingrédients	Préparation (mode d'administration)					
	AAE à 3 % ¹ (i.v.)	SAAS à 5 % ² (i.v.)	AA à 1 % + DP2 ³ (i.p.)	AA à 2 % + DP2 ³ (i.p.)	Nutrineal ^{MC} PD2 (i.p.)	Dianeal [®] PD2 avec dextrose ⁴ (i.p.)
Total acides aminés	30	50	10	20	11	aucune
L-alanine	aucune	10,4	0,88	1,76	0,95	aucune
L-arginine	aucune	5,2	0,48	0,96	1,07	aucune
L-glycine	1,4	10,4	0,46	0,92	0,51	aucune
L-histidine	2	2,2	0,62	1,24	0,71	aucune
L-leucine	4,4	3,1	1,28	2,56	1,02	aucune
L-isoleucine	2,8	2,4	0,76	1,52	0,85	aucune
L-lysine*	3,2	2,9	0,85	1,70	0,76	aucune
L-méthionine	4,4	2,9	0,58	1,16	0,85	aucune
L-phénylalanine	4,8	3,1	0,35	0,70	0,57	aucune
L-proline	aucune	2,1	0,54	1,08	0,59	aucune
L-sérine	aucune	aucune	0,47	0,94	0,51	aucune
L-thréonine	2	2,1	0,89	1,78	0,65	aucune
L-tryptophane	1	0,9	0,19	0,38	0,27	aucun
L-tyrosine	0,2	0,2	0,35	0,70	0,30	aucune
L-valine	3,2	2,3	1,15	2,30	1,39	aucune
L-cystine	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune
Acide L-glutamique	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun
Acide L-aspartique	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun
Dextrose	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun	15 ou 42,5
Phosphate de potassium dibasique	aucun	2,61	aucun	aucun	aucun	aucun
Chlorure de calcium dihydraté	aucun	aucun	0,257	0,257	0,257†	0,257
Chlorure de magnésium hexahydraté	aucun	0,051	0,051	0,051	0,051	0,051
Acétate de sodium	aucun	3,4	aucun	aucun	aucun	aucun
Lactate de sodium	aucun	aucun	4,48	4,48	4,48	4,48
Chlorure de sodium	aucun	0,585	5,38	5,38	5,38	5,38

AAE : acides aminés essentiels; SAAS : solution d'acides aminés synthétiques; AA : acides aminés; i.v. : par voie intraveineuse; i.p. : par voie intrapéritonéale

¹ Solution utilisée dans l'étude n° R.D. 01-101, CC1101B

² Solution utilisée dans l'étude n° R.D. 1-101A, CC1101A

³ Solution utilisée dans l'étude n° RO62830524

⁴ Solution utilisée dans l'étude n° RO62830524 (teneur en dextrose : 42,5 g/L)

* La lysine a été ajoutée à la préparation sous la forme de chlorure de lysine, mais celui-ci a été assimilé à la lysine dans les analyses et les rapports.

† Nutrineal PD4 (avec acides aminés à 1,1 %) contient 0,183 g/L de chlorure de calcium dihydraté.

Les acides aminés et les électrolytes contenus dans Nutrineal^{MC} PD4 sont présents à l'état naturel dans les aliments consommés par les êtres humains. Ces ingrédients ont été mis à l'essai dans

plusieurs systèmes biologiques et font l'objet de recherches biologiques depuis des siècles. Dans les aliments, les acides aminés se combinent chimiquement entre eux pour former des protéines. Après l'ingestion, les protéines sont hydrolysées en acides aminés dans le tube digestif. Ces acides aminés sont absorbés dans la circulation porte. Lors de l'administration intrapéritonéale, les acides aminés contenus dans la solution Nutrineal^{MC} PD4 passent dans le sang à travers la membrane péritonéale et sont transportés par la circulation porte vers le foie avant de pénétrer dans les tissus périphériques. Les études nutritionnelles menées entre 1900 et 1960 environ ont défini les besoins en acides aminés de différentes espèces, les processus métaboliques par lesquels l'organisme transforme ces acides aminés et leurs apports acceptables. La composition de Nutrineal^{MC} PD4 repose sur ces données bien établies.

Dans une étude clinique contrôlée menée auprès de patients traités en externe (étude clinique de Baxter n° RD-92-CA-042), une amélioration globale cliniquement significative ($p < 0,05$) de l'état nutritionnel a été observée en l'espace de trois mois chez les patients traités par Nutrineal^{MC} PD2 comparativement aux patients du groupe témoin, selon le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration à au moins deux des cinq paramètres d'évaluation de l'efficacité mesurés (albumine, préalbumine, protéine totale, transferrine et périmètre brachial). Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une amélioration globale a été de 70 % dans le groupe traité par Nutrineal^{MC} PD2 et de 45 % dans le groupe témoin. La différence quant à l'état nutritionnel entre les patients traités par Nutrineal^{MC} PD2 et les patients témoins a été la plus marquée après 1 mois. Les différences entre les deux groupes ont été significatives ($p \leq 0,056$ ou bien en deçà) pour les quatre paramètres (albumine, préalbumine, protéine totale et transferrine) mesurés.

De plus, l'analyse du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1), un autre indicateur de l'état nutritionnel, a mis en évidence une différence statistiquement significative ($p < 0,003$) entre les patients traités par Nutrineal^{MC} PD2 et les patients du groupe témoin après 3 mois.

Le test d'équilibration péritonéale (TEP), qui mesure les caractéristiques de transport de la membrane péritonéale, n'a mis en évidence aucune différence cliniquement ou statistiquement significative entre le groupe traité par Nutrineal^{MC} PD2 et le groupe témoin au regard du volume d'ultrafiltration ou des coefficients de transfert de masse transmembranaire pour le glucose, l'urée, la créatinine et la protéine totale après trois mois, mais également après six mois chez huit patients traités par Nutrineal^{MC} PD2 pendant tout ce temps. L'utilisation de Nutrineal^{MC} PD2 pendant une période maximale de six mois n'exerce donc aucun effet délétère sur la membrane péritonéale.

Dans une étude clinique non contrôlée menée auprès de patients externes par Nutrineal^{MC} PD4 avec une concentration en calcium de 2,5 mEq/L (étude clinique de Baxter n° PRO-NIV-AO-048C), une élévation statistiquement significative du taux sérique d'albumine ($p < 0,01$) et de transferrine ($p < 0,05$) a été observée après 3 mois (fin du traitement).

Dans une étude contrôlée de 35 jours sur l'équilibre métabolique menée auprès de patients atteints de malnutrition protéino-calorique (étude clinique de Baxter n° DT88002), une amélioration significative du bilan azoté a été observée pendant le traitement par Nutrineal^{MC} PD2. L'amélioration significative du bilan azoté a été accompagnée d'une augmentation statistiquement significative du taux sérique de protéine totale et de transferrine, d'une augmentation du taux sérique d'albumine et d'une tendance à la normalisation du taux plasmatique d'acides aminés.

Une baisse significative du taux de phosphore ($p = 0,050$ et $0,006$, respectivement) et du taux de potassium ($p = 0,045$ et $0,031$, respectivement) a été observée par rapport au départ pendant l'étude de 35 jours sur l'équilibre métabolique et l'étude de trois mois menées auprès de patients externes. Les travaux de recherche clinique ont montré que l'équilibre du phosphore et du potassium change habituellement parallèlement au bilan azoté. En l'absence de changements majeurs dans l'alimentation, les concentrations sériques de potassium et de phosphore diminuent lorsque le bilan azoté augmente.

Afin d'évaluer la quantité d'acides aminés absorbés à partir de la solution Nutrineal^{MC} PD2, les concentrations d'acides aminés dans le dialysat et les volumes d'effluent du dialysat ont été mesurés à la fin d'un échange de Nutrineal^{MC} PD2 de 4 heures les premier, neuvième et dix-neuvième jours de traitement. L'absorption nette a été calculée en soustrayant la masse restante à quatre heures (volume multiplié par la concentration) de la masse perfusée (volume perfusé multiplié par la concentration contenue dans Nutrineal^{MC} PD2). L'absorption nette en pourcentage a été calculée en divisant la masse absorbée par la masse perfusée multipliée par 100 %.

Les résultats sont indiqués au tableau 2. L'absorption nette moyenne en pourcentage à quatre heures allait de 77 % pour la lysine et l'histidine à 85 % pour la méthionine. La valeur est demeurée pratiquement inchangée aux trois jours d'évaluation pour tous les acides aminés. La reproductibilité de ces chiffres atteste l'absence d'effet de la solution sur les caractéristiques de transport de la membrane péritonéale.

Le total d'acides aminés absorbés en grammes peut être calculé à partir des données du tableau 2 et de la teneur en acides aminés de Nutrineal^{MC} PD2 indiquée au tableau 3. L'absorption nette d'acides aminés exprimée en pourcentage pendant un échange de quatre heures a été de $(17,53/22,00) \times 100 \%$, soit 79,7 % ou approximativement 80 %.

Tableau 2 – Absorption nette moyenne des acides aminés exprimée en pourcentage*

Acides aminés	Jour du traitement par Nutrineal ^{MC} PD2 [jour de l'étude]		
	1 [16]	9 [26]	19 [35]
Histidine	77	76	77
Isoleucine	83	81	83
Leucine	84	82	84
Lysine	77	74	76
Méthionine	85	84	85
Phénylalanine	79	77	78
Thréonine	80	78	80
Tryptophane	80	78	79
Valine	80	78	79
Tyrosine	78	76	78
Alanine	81	79	81
Arginine	78	76	77
Glycine	81	79	81
Proline	79	76	79
Sérine	82	80	82

* Résultats de l'étude clinique de Baxter n° DT88002

Tableau 3 – Absorption nette des acides aminés pendant un échange de 4 heures avec Nutrineal^{MC} PD2

Acides aminés	g/2 L	Absorption nette en %*	g absorbés
Histidine	1,42	77	1,09
Isoleucine	1,70	82	1,40
Leucine	2,04	83	1,70
Lysine	1,52	76	1,15
Méthionine	1,70	85	1,44
Phénylalanine	1,14	78	0,89
Thréonine	1,30	79	1,03
Tryptophane	0,54	79	0,43
Valine	2,78	79	2,20
Tyrosine	0,60	77	0,46
Alanine	1,90	80	1,53
Arginine	2,14	77	1,65
Glycine	1,02	80	0,82
Proline	1,18	78	0,92
Sérine	1,02	81	0,83
Total	22,00		17,53

* Moyenne des jours 16, 26 et 35

L'absorption exprimée en pourcentage a été directement corrélée avec le rapport dialysat/plasma (D/P) de la créatinine, un paramètre d'évaluation des caractéristiques de transport membranaire pour les petites molécules mesuré selon un protocole précis lors d'un test d'équilibration péritonéale de quatre heures. Le rapport D/P est une mesure du degré d'équilibration entre le sang et le dialysat atteint en l'espace de quatre heures, une valeur qui varie d'un patient à un autre. Les données indiquent qu'en règle générale, l'absorption des acides aminés à partir de la cavité péritonéale chez un patient particulier dépend des propriétés de transport de la membrane péritonéale du patient en question. D'une manière générale, plus le rapport D/P est élevé, plus le pourcentage d'absorption des acides aminés l'est également. Un lien similaire existe entre le rapport D/P de la créatinine et l'absorption du dextrose à partir des solutions de dextrose pour dialyse.

L'absorption nette des acides aminés contenus dans Nutrineal^{MC} PD2 exprimée en pourcentage est pratiquement la même que celle observée dans les études menées sur d'autres solutions d'acides aminés similaires pour dialyse péritonéale. Les études ont montré que les acides aminés contenus dans une telle solution étaient rapidement absorbés à partir de la cavité péritonéale pendant la dialyse et que l'absorption nette moyenne des acides aminés perfusés par voie intrapéritonéale avoisinait les 70 % à 90 % pendant une stagnation de 4 à 6 heures.

L'effet rapide de Nutrineal^{MC} PD2 sur les concentrations plasmatiques d'acides aminés a été évalué en prélevant un échantillon de plasma avant et à la fin d'un échange matinal de 4 heures de Nutrineal^{MC} PD2. Les concentrations plasmatiques d'acides aminés avant et après l'échange au jour 16, le premier jour du traitement par Nutrineal^{MC} PD2, sont indiquées au tableau 4. D'une manière générale, l'augmentation moyenne de la concentration en acides aminés supérieure à celle observée avant l'échange pour les acides aminés contenus dans la solution a été d'environ 63 % à la fin de l'échange de 4 heures. Les augmentations allaient de 21 % pour la lysine à 196 % pour la méthionine. Le tableau indique également l'augmentation ou la diminution de la concentration d'acides aminés qui ne sont pas présents dans Nutrineal^{MC} PD2.

Tableau 4 – Concentrations plasmatiques en acides aminés avant et après l'échange (jour 16) pendant le traitement par Nutrineal^{MC} PD2*

	Avant l'échange n = 21	Après l'échange (variation en pourcentage par rapport au départ) n = 21	Valeur p Avant vs après
Acides aminés essentiels			
Histidine	66 ± 12 ^a	91 ± 17 (38)	< 0,01
Isoleucine	59 ± 14	105 ± 28 (78)	< 0,01
Leucine	86 ± 20	126 ± 33 (45)	< 0,01
Lysine	160 ± 32	194 ± 31 (21)	< 0,01
Méthionine	24 ± 10	71 ± 23 (196)	< 0,01
Phénylalanine	56 ± 17	83 ± 19 (48)	< 0,01
Thréonine	117 ± 34	166 ± 44 (42)	< 0,01
Tryptophane	20 ± 11	26 ± 13 (30)	< 0,05
Valine	141 ± 30	341 ± 82 (142)	< 0,01
Acides aminés semi-essentiels			
Cystine	59 ± 24	62 ± 26 (5)	n.s.
Tyrosine	34 ± 10	43 ± 13 (26)	< 0,01
Acides aminés non essentiels			
Alanine	394 ± 130	472 ± 143(20)	< 0,01
Arginine	79 ± 20	118 ± 28(49)	< 0,01
Asparagine	45 ± 11	43 ± 20 (-4)	n.s.
Acide aspartique	14 ± 6	14 ± 8 (0)	n.s.
Citrulline	88 ± 25	99 ± 26 (12)	< 0,01
Acide glutamique	53 ± 22	51 ± 28 (-4)	n.s.
Glutamine	674 ± 129	677 ± 127 (1)	n.s.
Glycine	341 ± 135	338 ± 131 (-3)	n.s.
Ornithine	53 ± 12	86 ± 19 (62)	< 0,01
Proline	181 ± 45	279 ± 74 (54)	< 0,01
Sérine	69 ± 18	86 ± 25 (25)	< 0,01
Taurine	69 ± 30	62 ± 26 (-10)	< 0,01
Hydroxyproline	37 ± 12	40 ± 13 (8)	n.s.
α-aminobutyrate	7 ± 5	11 ± 4 (57)	< 0,01

* Résultats de l'étude clinique de Baxter n° DT88002.

^a Écart-type moyen; les valeurs sont exprimées en µmol/L.

Les études cliniques publiées antérieurement ont également montré que les acides aminés absorbés à partir de la cavité péritonéale passent rapidement dans le sang. Leur concentration culmine en effet une à deux heures après l'instillation de la solution dans la cavité péritonéale. On peut en conclure qu'une grande partie de l'absorption se fait à travers le péritoine viscéral, par l'entremise des vaisseaux mésentériques qui vascularisent le foie, semblablement à la voie physiologique empruntée par les acides aminés tirés de l'alimentation et absorbés à travers l'intestin par l'entremise de la veine porte. Une fois le pic de concentration atteint, la concentration diminue rapidement, mais demeure supérieure aux concentrations notées avant l'échange à quatre heures. L'étude n° DT88002, qui a également évalué la concentration sanguine des acides aminés contenus dans Nutrineal^{MC} PD2 avant et après un échange de 4 heures, a montré que la concentration sanguine de tous les acides aminés initialement présents dans la solution, à l'exception de la glycine, était plus élevée après l'échange qu'avant (tableau 4). La concentration d'autres acides aminés/métabolites, tels que la cystine et l'ornithine, était également plus élevée après l'échange de Nutrineal^{MC} PD2, comparativement aux concentrations d'avant l'échange. Ces augmentations peuvent également être attribuées à

l'absorption des acides aminés à partir de protéines alimentaires, car les patients avaient mangé pendant la partie initiale de l'échange.

Les effets du traitement par Nutrineal^{MC} PD2 sur le profil des acides aminés pendant les 20 jours de traitement ont également été évalués. Des échantillons de plasma ont été prélevés le jour 16 (avant la première instillation de Nutrineal^{MC} PD2, le premier jour de traitement), le jour 26 (après dix jours de traitement) et le jour 35 (le vingtième jour de traitement). Les résultats sont indiqués au tableau 5. Entre les jours 16 et 26, une augmentation significative de la concentration d'histidine, de lysine, de thréonine, de valine, de cystine, d'arginine, de citrulline, d'ornithine et de proline, ainsi qu'une baisse de la concentration de taurine, ont été observées. Entre les jours 26 et 35, une nouvelle augmentation de la concentration de cystine et une nouvelle baisse de la concentration de taurine ont été observées.

Tableau 5 – Concentrations plasmatiques d'acides aminés avant l'échange* pendant le traitement par Nutrineal^{MC} PD2

	Jour 16 n = 21	Jour 26 n = 19	Jour 35 n = 18	Sujets « normaux »**
Acides aminés essentiels				
Histidine	66 ± 12 [†]	76 ± 14 ^a	75 ± 13 ^a	88 ± 10
Isoleucine	59 ± 14	60 ± 10	56 ± 11	64 ± 16
Leucine	86 ± 20	89 ± 18	89 ± 21	127 ± 27
Lysine	160 ± 32	173 ± 39 ^a	174 ± 31 ^b	197 ± 38
Méthionine	24 ± 10	22 ± 4	23 ± 4	28 ± 5
Phénylalanine	56 ± 17	53 ± 19	56 ± 16	56 ± 9
Thréonine	117 ± 34	132 ± 36 ^a	136 ± 40 ^b	155 ± 41
Tryptophane	20 ± 11	21 ± 11	21 ± 12	n.d.
Valine	141 ± 30	187 ± 30 ^a	186 ± 42 ^a	232 ± 51
Acides aminés semi-essentiels				
Cystine	59 ± 24	63 ± 20 ^a	68 ± 23 ^{a,c}	61 ± 10
Tyrosine	34 ± 10	35 ± 12	34 ± 8	62 ± 13
Acides aminés non essentiels				
Alanine	394 ± 130	402 ± 128	414 ± 155	433 ± 166
Arginine	79 ± 20	95 ± 23 ^a	93 ± 19 ^a	99 ± 22
Asparagine	45 ± 11	44 ± 11	45 ± 10	48 ± 13
Acide aspartique	14 ± 6	16 ± 7	14 ± 7	6 ± 3
Citrulline	88 ± 25	98 ± 26 ^a	98 ± 29 ^a	46 ± 22
Acide glutamique	53 ± 22	40 ± 19	46 ± 26	39 ± 2
Glutamine	674 ± 129	689 ± 123	660 ± 92	480 ± 133
Glycine	341 ± 135	288 ± 102	318 ± 119	265 ± 118
Ornithine	53 ± 12	62 ± 18 ^a	59 ± 15 ^b	66 ± 28
Proline	181 ± 45	203 ± 47 ^b	205 ± 55 ^b	210 ± 65
Sérine	69 ± 18	71 ± 14	71 ± 12	108 ± 24
Taurine	69 ± 30	55 ± 23 ^b	45 ± 20 ^{a,c}	48 ± 18
Hydroxyproline	37 ± 12	33 ± 13	35 ± 13	16 ± 13
α-aminobutyrate	7 ± 5	11 ± 4 ^a	10 ± 6	n.d.

* Résultats de l'étude clinique de Baxter n° DT88002

[†] Moyenne ± écart-type; valeurs exprimées en µmol/L

^{a,b} Différent du jour 16, p < 0,01 et p < 0,05, respectivement.

^c Différent du jour 26, p < 0,05.

n.d. non disponible

** Données recueillies auprès de 12 sujets normaux dont la fonction rénale était normale, obtenues auprès du Central Amino Acid Laboratory de l'Université de l'Iowa.

Dans l'étude n° RD-92-CA-042, les effets chroniques de Nutrineal^{MC} PD2 sur le profil plasmatique des acides aminés ont été comparés à ceux de la solution de dextrose Dianeal[®].

Pendant une période de traitement de trois mois, les patients appartenant au groupe traité par Nutrineal^{MC} PD2 ont présenté une augmentation significative des concentrations plasmatiques d’histidine, de thréonine, de valine, d’ornithine et de sérine observées avant l’échange, comparativement aux patients appartenant au groupe témoin qui n’ont reçu qu’une solution de dextrose en dialyse (tableau 6). Une augmentation marginale de la concentration de lysine a également été observée (p = 0,069). Comme dans l’étude antérieure (étude n° DT88002), les concentrations de tous les acides aminés, à l’exception de l’ornithine, étaient anormalement faibles avant le traitement, et ces augmentations les ont rapprochées de la plage normale. La concentration d’ornithine a augmenté parce qu’il s’agit d’un métabolite normal de l’arginine, présente dans Nutrineal^{MC} PD2. De plus, tel qu’il a été observé dans l’étude sur le bilan azoté (étude n° DT88002), la concentration plasmatique de taurine a diminué pendant le traitement par Nutrineal^{MC} PD2.

Tableau 6 – Variations des concentrations plasmatiques d’acides aminés avant l’échange chez des sujets témoins et des patients traités par Nutrineal^{MC} PD2 (étude n° RD-92-CA-042) (variation en pourcentage à trois mois par rapport au début de l’étude)

Acides aminés	Témoins (n = 55)	Nutrineal ^{MC} PD2 (n = 57)	Valeur p
Histidine	+ 3,7	+ 13,1	0,006
Thréonine	+ 1,2	+ 22,4	0,004
Valine	- 0,2	+ 36,7	0,000
Ornithine	- 0,8	+ 14,0	0,006
Sérine	+ 3,1	+ 16,2	0,003
Taurine	- 2,5	- 23,0	0,018

Étant donné que la membrane péritonéale est plus perméable aux grosses molécules que les membranes synthétiques ou semi-synthétiques utilisées en hémodialyse, les pertes de protéines et d’acides aminés dans le dialysat sont importantes. Diverses études menées avec des solutions d’acides aminés ont montré de manière concluante que les acides aminés étaient efficacement absorbés à partir de la cavité péritonéale. Comme la fraction absorbée est d’environ 80 % en l’espace de 4 à 5 heures, un échange de 2 L d’une solution d’acides aminés à 1,0 % ou plus permet de remplacer aisément entre 3 g et 4 g d’acides aminés et entre 8 g et 10 g de protéines normalement perdus pendant la dialyse péritonéale. En raison de la perte de protéines pendant la dialyse péritonéale, les besoins en protéines d’un patient en dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) de corpulence moyenne sont supérieurs par une marge d’environ 0,2 g par kg de poids corporel et par jour. La péritonite peut temporairement multiplier par deux ou plus les pertes péritonéales de protéines.

TOXICOLOGIE

Études menées chez l’être humain

L’administration de doses élevées d’acides aminés par perfusion intraveineuse a été étudiée chez l’être humain et n’a été associée à aucune réaction indésirable ou anomalie grossière du métabolisme des acides aminés lorsque des acides aminés essentiels (tryptophane, leucine et méthionine) ont été administrés individuellement à des doses allant jusqu’à 2,5 g/kg de poids pendant une période de 6 à 10 heures⁹.

Études animales

Toxicité aiguë

Des études évaluant la toxicité aiguë d'acides aminés hautement purifiés ont été réalisées dans le cadre d'une étude de 5 jours sur la toxicité subaiguë chez des rats Sprague-Dawley. Les données sont résumées au tableau 7 (voir ci-dessous). Les résultats ont montré que quatre rats mâles sur dix ayant reçu une dose de solution d'acides aminés à 3 % de 120 mL/kg de poids corporel en injection intraveineuse à raison de 4 mL/min étaient morts immédiatement après l'injection. Aucun décès n'a été observé chez les rats femelles. Les décès ont été attribués à une hémorragie pulmonaire résultant du volume important de l'injection. Aucune lésion n'a été observée au site d'injection. Le mécanisme de toxicité a été jugé attribuable à la surcharge volumique du système vasculaire. Étant donné que le volume sanguin total d'un rat représente environ 7 % de son poids corporel, une perfusion de 120 mL/kg à un débit rapide équivaut à une augmentation du volume sanguin de 70 mL/kg à 190 mL/kg, soit un volume sanguin 2,7 fois plus élevé. L'hémorragie pulmonaire et le décès sont une issue prévisible en raison de la capacité limitée du système vasculaire et de la rupture des parois vasculaires les plus fragiles, celles des capillaires pulmonaires. Cette étude montre que la dose maximale non létale est supérieure à 80 mL/kg et que la dose létale minimale est inférieure à 120 mL/kg.

La marge d'innocuité est déterminée en comparant la dose à laquelle aucun effet n'est observé dans le cadre d'une étude sur la toxicité chez l'animal à la dose clinique. La dose clinique habituelle d'acides aminés à 1,1 % est de 5,24 mg/kg/min à supposer que 2 L de solution contenant 11 g d'acides aminés par litre administrés par voie intrapéritonéale à un patient de 70 kg sont absorbés en 60 minutes ($[(11 \text{ g/L} \times 2 \text{ L}) \div 70 \text{ kg}] \div 60 \text{ min} = 5,24 \text{ mg/kg/min}$). La dose non létale maximale d'acides aminés à 3 % administrés à raison de 80 mL/kg à une vitesse de 4 mL/min à un rat dont le poids corporel moyen est de 200 g équivaut à une dose de 600 mg/kg/min. Par conséquent, la marge d'innocuité est de $600 \text{ mg/kg/min} \div 5,24 \text{ mg/kg/min} = 114$. Cette marge d'innocuité est sous-estimée parce que le mécanisme aigu de toxicité, l'hypervolémie vasculaire, n'est pas atteignable par voie d'administration intrapéritonéale.

Tableau 7 – Toxicité aiguë d'une solution d'acides aminés essentiels à 3 % administrée par voie intraveineuse

Espèces et souche	Nombre d'animaux et sexe/groupe	Posologie* (mL/kg)	Nombre de décès
Rat, Sprague-Dawley	10 M + 10 F	40	aucun
Rat, Sprague-Dawley	6 M + 10 F	80	aucun
Rat, Sprague-Dawley	10 M + 10 F	120	4 M

Référence : Rapport final, R.D. 01 - 101, CC1101B, 31 oct. 1973

* Solution d'acides aminés essentiels à 3 % injectée par voie intraveineuse à une vitesse de 4 mL/min.

La toxicité aiguë des acides aminés administrés individuellement ou en mélange a été étudiée afin de concevoir une solution d'acides aminés qui convient à l'injection parentérale chez l'être humain¹⁰. Des rats mâles ont reçu des injections intrapéritonéales de solutions aqueuses ou de suspensions d'acides aminés cristallins. Les doses requises pour obtenir une létalité de 50 % (DL₅₀) chez les rats allaient de 3 g à 7 g par kg de poids corporel, sauf pour le L-tryptophane dont la DL₅₀ était de 1,6 g par kilogramme de poids corporel (voir le tableau 8). Des augmentations de la dose par paliers importants, qui avoisinaient souvent les 50 % de la DL₅₀, ont été nécessaires pour atteindre la DL₉₉. Les symptômes de toxicité sont apparus entre 10 minutes et 2 heures après l'injection intrapéritonéale. Tous les acides aminés ont occasionné

une dyspnée, une hypothermie et une prostration extrême. La température corporelle est souvent tombée à 35 °C avant le décès. La prostration était habituellement associée à des mouvements non coordonnés. Les changements pathologiques étaient les plus évidents dans les reins et le foie. Les glomérules étaient congestionnés. Une dégénérescence et une vacuolisation des cellules tubulaires rénales et des cellules parenchymateuses hépatiques ont également été observées. Les lésions se sont révélées être complètement réversibles chez les animaux ayant survécu.

La toxicité aiguë des mélanges d'acides aminés a également fait l'objet d'études approfondies¹⁷. La toxicité des mélanges d'acides aminés n'est pas totalement additive et la DL₅₀ de ces mélanges est toujours inférieure à celle obtenue en additionnant les toxicités associées à chacun des acides aminés qui les composent.

Tableau 8 – DL₅₀ des L-acides aminés administrés par voie intrapéritonéale chez le rat

Composé	DL ₅₀ mmoles/kg de poids corporel*	DL ₅₀ mg/kg de poids corporel†‡§
L-alanine	37†	5 078
Chlorhydrate de L-arginine	18 ± 3	3 793
L-glycine	47†	3 528
Chlorhydrate de L-histidine	23 ± 3	3 569
L-isoleucine	52 ± 6	6 821
L-leucine	41 ± 9	5 378
Chlorhydrate de L-lysine	22 ± 4	4 019
L-méthionine	29 ± 9	4 328
L-phénylalanine	32 ± 3	5 286
L-proline	Aucune donnée	Aucune donnée
L-thréonine	26 ± 2	3 097
L-tryptophane	8 ± 1	1 634
L-tyrosine	Aucune donnée	Aucune donnée
L-valine	46 ± 7	5 389

* Gullino, et al; 1956⁽¹⁰⁾

† Milne; 1968⁽¹¹⁾

§ Lewis RJ, Tatken RL; 1982⁽¹²⁾

Toxicité de doses répétées

La toxicité de doses répétées de Nutrineal^{MC} PD2 et de solutions pour dialyse péritonéale et administration intraveineuse similaires a été évaluée dans le cadre d'une série d'études portant sur l'administration intrapéritonéale et sur l'administration intraveineuse.

Dans une étude de 28 jours menée sur l'administration intrapéritonéale chez le rat (étude de Baxter n° R062830524), des groupes de 10 animaux ont reçu des doses d'une solution d'acides aminés purifiés à 1 % ou 2 % (près de deux fois celle du produit pharmacologique proposé) avec des électrolytes (dans la préparation Dianeal[®] PD-2) à raison de 30 mL/kg. La solution a été administrée par voie intrapéritonéale quatre fois par jour pour une dose totale quotidienne maximale de 120 mL/kg. Un groupe témoin a reçu une solution sans acides aminés ni dextrose (p. ex., de l'eau stérile avec des électrolytes dans une préparation Dianeal[®] PD-2) et un groupe de référence a reçu une solution associant Dianeal[®] PD-2 à du dextrose à 4,25 %. Un cinquième groupe a reçu une solution d'acides aminés purifiés à 2 % avec des électrolytes (dans une préparation Dianeal[®] PD-2) deux fois par jour. Les solutions perfusées n'ont pas été drainées, comme c'est le cas dans la pratique clinique. Aucune manifestation toxicologique indésirable n'a

été observée. Une légère augmentation du poids de la rate a été observée chez les animaux traités par la solution contenant du dextrose (groupe de référence). Des adhérences au niveau de l'abdomen ont été observées dans une certaine mesure dans tous les groupes et ont été attribuées aux cathéters péritonéaux à demeure utilisés pour administrer les solutions. La dose de 120 mL/kg/jour de solution d'acides aminés à 2 % avec électrolytes peut être considérée comme un niveau sans effet. Il est à noter que, dans la plupart des cas, l'exposition chez l'humain est d'un ou deux échanges par jour et la pratique clinique comprend l'élimination de la solution après un temps de stagnation déterminé, ce qui procure de meilleures marges d'innocuité.

Dans d'autres études distinctes, des solutions d'acides aminés ont également été administrées par voie intraveineuse à des rats pendant cinq ou 30 jours (rapports de Baxter n° R.D. 01-101, CC1101B et R.D. 1-101A, CC1101A). Dans l'étude de cinq jours, des doses de 40 mL/kg d'une solution d'acides aminés essentiels à 3 % n'ont entraîné aucun signe significatif de toxicité ou d'effets histopathologiques et, malgré une légère hypokinésie passagère, cette dose a été considérée comme un niveau sans effet. La dose la plus élevée administrée dans le cadre de cette étude était initialement de 120 mL/kg et a entraîné des décès dès le premier jour. La réduction de cette dose à 80 mL/kg a entraîné des signes qui se sont limités à l'hypokinésie, laquelle a été plus marquée qu'à la dose plus faible, mais a néanmoins été tolérée pendant les quatre jours restants. La dose de 80 mL/kg représente le volume sanguin moyen par kilogramme de poids corporel chez les mammifères. Autrement dit, cette dose entraîne le doublement du volume vasculaire total avant la fin de la période de perfusion.

Dans l'étude de 30 jours sur l'administration intraveineuse, des rats ont reçu des doses quotidiennes de 40 mL/kg et 80 mL/kg d'une solution d'acides aminés synthétiques (SAAS) à 5 %. À la dose de 40 mL/kg, les signes se sont limités à une hyperkinésie et à une hyperpnée passagères, sans signes significatifs de toxicité. Cette dose a été considérée comme un niveau sans effet, puisque les observations ont été jugées liées au volume de la solution administrée. À la dose de 80 mL/kg, les effets comprenaient l'hyperémie, une baisse des valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite, une baisse des valeurs du calcium sérique et de l'acide uréique sérique et une augmentation du taux sérique de sodium et de potassium. Un animal est mort à la suite de la perfusion. Toutefois, aucun changement histopathologique n'a été noté lors de l'évaluation des tissus.

Des études d'une durée de cinq et 30 jours ont été menées chez le chien sur la voie d'administration intraveineuse (rapports de Baxter n° R.D. 1-101A, CC1101A et R.D. 1-101-3 [N255]). L'étude de cinq jours a porté sur la perfusion d'une solution d'acides aminés synthétiques (SAAS) à 5 % avec du dextrose à 25 % à raison de 100 mL/kg/jour (deux groupes différents ont reçu 100 mL/kg/jour à raison de 7,5 et 3 mL/min) et de 40 mL/kg de la même solution d'acides aminés synthétiques à 5 % avec du dextrose à 5 %. Aucun décès n'a été observé à la dose de 40 mL/kg. Les observations cliniques et l'augmentation du taux sérique de glucose, d'acide lactique et d'azote uréique ainsi que l'augmentation de l'excrétion urinaire ont été largement attribuées au volume et à la quantité de solution administrée. Aucun changement histopathologique n'a été observé dans les tissus. Toutefois, l'administration de 100 mL/kg a entraîné le décès de tous les chiens ayant reçu la solution à raison de 7,5 mL/min et de certains chiens l'ayant reçue à raison de 3 mL/min. La cause du décès a été attribuée à l'augmentation rapide de l'osmolalité sanguine parallèlement à une augmentation de la glycémie. Les taux d'acide lactique et d'azote uréique ont également augmenté, de même que le taux de glucose

dans les urines. Aucun effet décelable attribuable aux acides aminés n'a été mis en évidence, bien qu'ils puissent avoir contribué à l'augmentation du taux d'azote uréique en raison de la teneur en azote des acides aminés.

Dans l'étude de 30 jours menée chez le chien, une solution d'acides aminés synthétiques (SAAS) à 5 % a été administrée par voie intraveineuse à raison de 40 mL/kg et 100 mL/kg cinq jours par semaine. Dans cette étude, les deux doses ont été bien tolérées. La seule indication d'un effet lié au traitement a été une augmentation du taux sérique d'azote uréique probablement liée à la teneur en azote des acides aminés administrés. Aucun changement clinique, hématologique ou histopathologique ni aucun changement dans le poids corporel ou le poids des organes attribuable à la solution d'acides aminés administrée n'a été observé.

Toxicologie reproductive

Aucune étude sur la reproduction et la tératologie n'a été menée avec Nutrineal^{MC} PD4 parce que le stress lié à la voie d'administration intrapéritonéale empêcherait toute évaluation scientifique appropriée de ces études.

L'effet d'un régime alimentaire contenant des acides aminés hautement purifiés sur la croissance, la reproduction, l'embryotoxicité et la lactation a été étudié chez le rat¹³. Un mélange d'acides aminés purifiés mélangés à des sels (minéraux et électrolytes), à des vitamines (B et C) et à du glucose préparés dans une solution aqueuse à 50 % a été administré simultanément avec un supplément distinct de vitamines liposolubles dans de l'huile de maïs à des rats tout juste sevrés. Les animaux matures se sont accouplés et ont engendré des progénitures normales sans signes de diminution de la fertilité ni d'embryotoxicité. Les progénitures F1 ont également reçu un régime alimentaire à base d'acides aminés purifiés et, une fois matures, ont engendré des progénitures satisfaisantes (génération F2) allaitées jusqu'au moment du sevrage. Ces études indiquent qu'un régime alimentaire à base d'acides aminés purifiés, parallèlement à un apport adéquat en vitamines, en sels, en lipides et en glucides, n'exerce aucun effet indésirable sur la reproduction et la survie du fœtus.

Études sur la génotoxicité

Il a été montré que les composés de Nutrineal^{MC} PD4 n'étaient pas mutagènes puisque ces composés proviennent de sources alimentaires utilisées par tous les organismes vivants. Tous les modèles *in vitro* visant à déterminer le potentiel mutagène utilisent des milieux de culture composés des mêmes acides aminés purifiés contenus dans ce produit. Les acides aminés contenus dans Nutrineal^{MC} PD4 sont hautement purifiés, satisfont aux normes USP (pharmacopée des États-Unis) et sont généralement reconnus inoffensifs (*Generally Recognized as Safe*, GRAS), conformément au titre 21 du *Code of General Regulations* des États-Unis, parties 172 et 582. Il est donc peu probable que ce produit soit mutagène.

Études sur la carcinogénicité

Le potentiel carcinogène de Nutrineal^{MC} PD4 n'a été évalué chez aucune espèce animale parce que la voie d'administration est telle que, d'un point de vue pratique, elle ne peut être utilisée sur le long terme chez des animaux de laboratoire. Les études sur les régimes alimentaires purifiés n'ont mis en évidence aucun effet carcinogène attribuable à la teneur en acides aminés^{13,14,15}.

BIBLIOGRAPHIE

1. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, Windus D, Delmez J. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int.* 1989 Nov;36(5):897-903.
2. Shaw SN, Elwyn DH, Askanazi J, Iles M, Schwarz Y, Kinney JM. Effects of increasing nitrogen intake on nitrogen balance and energy expenditure in nutritionally depleted adult patients receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1983 Jun;37(6):930-40.
3. Oreopoulos DG, Marliss E, Anderson GH, Oren A, Dombros N, Williams P, Khanna R, Rodella H, Brandes L. Nutritional aspects of CAPD and the potential use of amino acid containing dialysis solutions. *Perit Dial Bull.* 1983;3:S10-2.
4. Twardowski Z, Khanna R, Nolph K. Osmotic agents and ultrafiltration in peritoneal dialysis. *Nephron.* 1986;42(2):93-101.
5. Goodship TJ, Lloyd S, McKenzie PW, Earnshaw M, Smeaton I, Bartlett K, Ward MK, Wilkinson R. Short-term studies on the use of amino acids as an osmotic agent in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Sci.* 1987 Nov;73(5):471-8.
6. Anderson GH, Patel DG, Jeejeebhoy KN. Design and evaluation by nitrogen balance and blood aminograms of an amino acid mixture for total parenteral nutrition of adults with gastrointestinal disease. *J Clin Invest.* 1974 Mar;53(3):904-12.
7. Fenton SS, Johnston N, Delmore T, Detsky AS, Whitewell J, O'Sullivan R, Cattran DC, Richardson RM, Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *ASAIO Trans.* 1987 Jul-Sep;33(3):650-3.
8. Kamin H, Handler P. The metabolism of parenterally administered amino acids. II. Urea synthesis. *J Biol Chem.* 1951 Jan;188(1):193-205.
9. Quadbeck R, Förster H. Effects of parenteral administration of high dosed single amino acids in human volunteers and in the experimental animal. *J Parenter Enteral Nutr.* 1982 July;6(4):318.
10. Gullino P, Winitz M, Birnbaum SM, *et al.* Studies on the metabolism of Amino Acids and related compounds *in vivo*. I. Toxicity of essential amino acids, individually and in mixtures, and the protective effect of L-arginine. *Arch Biochem Biophys.* 1956 Oct;64(2):319-32.
11. Milne MD. Pharmacology of amino acids. *Clin Pharmacol Ther.* 1968 Jul-Aug;9(4):484-516.
12. Lewis RJ Sr, Tatken RL, editors. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. In: U.S. Department of Health and Human Services, DHHS (NIOSH) Publication No. 81-116. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 1982.

13. Greenstein JP, Birnbaum SM, Winitz M, Otey MC. Quantitative Nutritional Studies with Water-Soluble, Chemically Defined Diets. I. Growth, Reproduction and Lactation in Rats. *Arch Biochem Biophys*. 1957 Dec;72(7):396-416.
14. Rose WC. The nutritive significance of the Amino Acids. *Physiol Rev*. 1938;18:109-36.
15. Conner MW, Newberne PM. Drug-Nutrient Interactions and their Implications for Safety Evaluation. *Fundam Appl Toxicol*. 1984 Jun;4(3 Pt 2):S341-56.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS

Nutrineal^{MC} PD4

Solution d'acides aminés à 1,1 % pour la dialyse péritonéale

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Nutrineal^{MC} PD4, et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de Nutrineal^{MC} PD4. 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 :

Nutrineal^{MC} PD4 est une solution stérile pour dialyse péritonéale sans glucose pour le traitement de la malnutrition protéique.

Elle vous est prescrite pour traiter votre malnutrition protéique, mais aussi si vous avez une insuffisance rénale nécessitant une dialyse péritonéale. Elle peut remplacer une ou deux solutions de dialyse contenant du dextrose au cours d'une période d'un jour.

Les effets de ce médicament :

Nutrineal^{MC} PD4 contient des acides aminés absorbés dans le sang pendant la dialyse péritonéale. Ces acides aminés sont les blocs de construction utilisés par l'organisme pour fabriquer des protéines.

Nutrineal^{MC} PD4 fait passer les liquides et les déchets de votre circulation sanguine dans votre cavité péritonéale. Cette cavité se situe dans votre abdomen (ventre), entre votre peau et votre péritoine. Le péritoine est la membrane qui entoure vos organes internes, comme les intestins et le foie. Les liquides et les déchets sont éliminés de votre organisme lorsque la solution Nutrineal^{MC} PD4 est drainée.

Quand ne pas l'employer :

N'utilisez pas Nutrineal^{MC} PD4 :

- si vous êtes allergique à un de ses ingrédients;
- si votre taux d'urée sanguine est supérieur à 38 mmol/L;
- si vous présentez les symptômes d'une urémie, comme la perte d'appétit, les nausées et les vomissements;
- si vous avez un trouble qui modifie le métabolisme des acides aminés;
- si vous avez une insuffisance hépatique;
- si votre taux sanguin de potassium est trop bas;
- si vous présentez un trouble appelé « acidose métabolique »;
- si vous avez un problème touchant votre paroi ou cavité abdominale qui ne peut pas être corrigé par chirurgie, ou un problème incorrigible qui augmente le risque d'infections abdominales;
- si vous avez une perte établie de la fonction péritonéale en raison de cicatrices péritonéales graves.

Ingrédients médicinaux :

Acides aminés :

Histidine	Valine
Isoleucine	Alanine
Leucine	Arginine
Lysine	Glycine
Méthionine	Proline
Phénylalanine	Sérine
Thréonine	Tyrosine
Tryptophane	

Électrolytes :

Chlorure de calcium dihydraté
Chlorure de magnésium hexahydraté
Chlorure de sodium
Lactate de sodium

Ingrédients non médicinaux :

Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)
Eau pour injection

Les formes pharmaceutiques :

Nutrineal^{MC} PD4 est une solution stérile offerte en contenants Twinbag® de 2,0 L et 2,5 L et en poches simples de 2,5 L.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Vous devez informer votre médecin si, avant de recevoir

Nutrineal^{MC} PD4 :

- vous avez des troubles graves qui nuisent à la digestion des gras;
- vous avez des problèmes qui touchent la paroi de votre abdomen ou votre cavité abdominale; par exemple, si vous avez une hernie ou une infection;
- vous avez subi une greffe de l'aorte;
- vous avez une maladie grave des poumons (par exemple, l'emphysème);
- vous avez de graves difficultés à respirer;
- vous prenez de l'insuline ou recevez d'autres traitements pour corriger l'hyperglycémie. Votre médecin pourrait devoir ajuster la dose de ces traitements;
- vous suivez un traitement pour une hyperparathyroïdie secondaire, votre médecin décidera si vous pouvez utiliser cette solution de dialyse à faible teneur en calcium;
- vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Nutrineal^{MC} PD4 n'est pas recommandée pendant la grossesse ni pendant l'allaitement, sauf avis contraire de votre médecin.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si, pendant le traitement par Nutrineal^{MC} PD4 :

- vous perdez l'appétit ou vous êtes pris de nausées ou de vomissements. Il se peut que votre médecin doive réduire le nombre d'échanges de Nutrineal^{MC} PD4 ou interrompre le traitement par Nutrineal^{MC} PD4;
- vous avez mal au ventre ou vous remarquez la présence de particules dans le liquide drainé ou si ce dernier est trouble ou opaque. Il pourrait s'agir d'un signe de péritonite (inflammation du péritoine) ou d'infection. Vous devez communiquer avec votre équipe soignante de toute urgence. Notez le numéro de lot et apportez la poche de liquide drainé

à la clinique. Votre équipe soignante décidera si vous devez interrompre le traitement ou commencer un traitement pour corriger la situation. Par exemple, si vous avez une infection, il se peut que votre médecin vous fasse passer des tests pour savoir quel est l'antibiotique qui vous convient le mieux. Il se peut que votre médecin vous prescrive un antibiotique qui agit contre un grand nombre de bactéries différentes jusqu'à ce qu'il sache quelle infection vous avez contractée exactement. C'est ce que l'on appelle un antibiotique à large spectre d'efficacité;

- si vous présentez des signes ou des symptômes de réaction allergique, l'administration intrapéritonéale de Nutrineal^{MC} PD4 doit cesser immédiatement. Votre médecin pourrait devoir traiter votre allergie immédiatement.

Autres mises en garde :

- Pendant la dialyse péritonéale, il se peut que votre organisme perde des protéines, des acides aminés et des vitamines. Votre médecin saura s'il faut les remplacer.
- Une rare complication de la dialyse péritonéale appelée sclérose péritonéale encapsulante peut se manifester après le traitement par dialyse péritonéale et persister pendant un long moment. Les signes et les symptômes ne sont généralement pas spécifiques, mais peuvent comprendre une douleur abdominale intense, l'incapacité d'éliminer le liquide, des nausées et des vomissements persistants et un blocage intestinal. Le diagnostic sera confirmé par votre médecin.
- Votre médecin devra vérifier régulièrement votre taux de potassium. S'il est trop bas, il se peut que votre médecin vous prescrive un supplément de potassium pour compenser la perte.
- Votre médecin vous transmettra les mises en garde qui s'appliquent à vous. Il surveillera vos paramètres sanguins à intervalles réguliers et fera en sorte qu'ils soient adéquats pendant votre traitement.
- Avec l'aide de votre médecin, tenez un journal dans lequel vous noterez votre consommation de protéines alimentaires, votre bilan hydrique et votre poids corporel.

Votre médecin devra vous surveiller étroitement pendant le traitement, surtout votre taux de potassium.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituellement prescrite aux adultes :

Votre médecin doit vous prescrire le nombre adéquat de poches que vous devez utiliser. Ce nombre est habituellement d'une poche de 2,0 litres ou de 2,5 litres par jour.

Si vous avez moins de 18 ans, votre médecin doit faire particulièrement attention s'il vous prescrit la solution Nutrineal^{MC} PD4.

Il doit réévaluer votre traitement après 3 mois si votre état nutritionnel ne s'est pas amélioré.

Consignes d'administration :

- Pour procéder à l'échange de Nutrineal^{MC} PD4, il est très important de respecter les étapes que l'on vous a montrées lors de votre formation. Toutes les surfaces et tous les connecteurs doivent être propres afin d'éviter une infection grave. Si vous avez besoin de plus d'aide ou si vous avez des questions, veuillez communiquer avec votre médecin.
- Avant d'utiliser la poche, amenez-la à une température de 37 °C. Utilisez uniquement une source de chaleur sèche (par exemple, un coussin chauffant ou une plaque de chauffage). Ne plongez jamais la poche dans l'eau pour la réchauffer. Ne placez jamais la poche au four à micro-ondes pour la réchauffer.
- N'utilisez la poche que si la solution est transparente et le contenant en bon état.
- Utilisez une technique aseptique tout au long de l'administration de la solution. La technique aseptique vise à vous protéger des infections par des micro-organismes.
- N'utilisez chaque poche qu'une seule fois.
- Jetez toute solution inutilisée.

Préparation et administration à l'aide de la poche simple :
 Suivez les instructions du manuel de l'utilisateur ainsi que celles fournies avec les tubulures et les dispositifs destinés à la dialyse péritonéale automatisée.

Préparation et administration à l'aide du contenant TWIN BAG[®]

1. Laisser la poche dans sa boîte jusqu'au moment de l'utilisation.
2. Retirer la poche du suremballage.
3. Inspecter la poche de solution et la canule pour en vérifier l'étanchéité et la date de péremption. En cas de fuite ou si la date de péremption est échue, mettre la poche au rebut.
4. Inspecter le raccord au patient pour s'assurer que l'anneau de traction est fixé. Ne pas utiliser si l'anneau de traction n'est pas fixé au raccord.
5. Inspecter la tubulure et la poche de drainage. Elles doivent être exemptes de solution. Dans le cas contraire, mettre l'unité au rebut. REMARQUE : Des microgouttelettes d'eau sont acceptables.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

- Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments délivrés ou non sur ordonnance, signalez-le à votre médecin. Si vous prenez d'autres médicaments, il se peut que votre médecin doive en augmenter la dose. Cette précaution est nécessaire parce que la dialyse péritonéale accroît l'élimination de certains médicaments.
- Soyez prudent si vous prenez des médicaments pour le cœur appelés glucosides cardiotonique (par exemple, la digoxine). Vos médicaments pour le cœur pourraient ne pas être aussi efficaces ou leur toxicité pourrait augmenter. Vous pourriez :
 - devoir prendre des suppléments de potassium et de calcium;
 - avoir un rythme cardiaque irrégulier (arythmie).

6. S'assurer que le dispositif de transfert au patient est fermé.
7. Briser la canule au niveau du raccord au patient.
8. Retirer l'anneau de traction du raccord au patient.
9. Ôter le capuchon de déconnexion du dispositif de transfert au patient. Fixer immédiatement le dispositif de transfert au patient au raccord en vissant ce dernier jusqu'à ce qu'il soit fermement serré.
10. Fixer la tubulure de la nouvelle poche de solution à l'aide de la pince prévue à cet effet.
11. Briser la canule au niveau de l'orifice de la poche.
12. Suspendre la nouvelle poche de solution.
13. Placer la poche de drainage sous le niveau du péritoine.

Suivre la procédure A ou la Procédure B (facultatif)

Procédure A

14. Ouvrir la pince du dispositif de transfert pour drainer la solution de la cavité péritonéale.
15. Fermer la pince de la tubulure du dispositif de transfert une fois le drainage terminé.
16. Ouvrir la pince de la tubulure d'une nouvelle poche de solution et laisser la nouvelle solution s'écouler dans la poche de drainage pendant cinq secondes.
17. Fermer la pince de la tubulure de drainage.
18. Ouvrir la pince du dispositif de transfert et laisser la solution s'écouler dans la cavité péritonéale.
19. Fermer la pince du dispositif de transfert lorsque la perfusion est terminée.
20. Ouvrir un nouveau capuchon de déconnexion en suivant les consignes livrées avec le dispositif.
21. Débrancher le dispositif de transfert au patient du dispositif TWIN BAG® et fixer le nouveau capuchon de déconnexion au dispositif de transfert.

Facultatif : Procédure B

14. Ouvrir la pince de la tubulure d'une nouvelle poche de solution et laisser la nouvelle solution s'écouler dans la poche de drainage pendant cinq secondes.
15. Fixer la tubulure de la nouvelle solution à l'aide de la pince prévue à cet effet.
16. Ouvrir la pince du dispositif de transfert pour drainer la solution de la cavité péritonéale.
17. Fermer la pince de la tubulure de drainage.
18. Ouvrir la tubulure de la nouvelle solution et laisser la solution s'écouler dans la cavité péritonéale.
19. Fermer la pince du dispositif de transfert lorsque la perfusion est terminée.
20. Ouvrir un nouveau capuchon de déconnexion en suivant les consignes livrées avec le dispositif.
21. Débrancher le dispositif de transfert au patient du dispositif TWIN BAG® et fixer le nouveau capuchon de déconnexion au dispositif de transfert.

- Nutrineal^{MC} PD4 doit être perfusé en fonction de vos besoins en dialyse, selon les directives de votre médecin. Lorsqu'on draine le liquide une fois la durée de stagnation

terminée, inspectez toujours le liquide drainé à la recherche de traces de fibrine ou d'opacité. La fibrine a l'aspect d'amas ou de filaments visibles dans le liquide de drainage. Un liquide drainé opaque ou la présence de fibrine peuvent indiquer la présence d'une infection. Communiquez avec votre médecin si le liquide drainé est opaque ou contient de la fibrine.

- Si vous perfusez trop de solution NUTRINEAL, vous pourriez avoir :
 - une distension abdominale;
 - un sentiment de plénitude.

Communiquez immédiatement avec votre médecin. Il vous dira ce qu'il faut faire.

Surdosage :

Le surdosage peut entraîner une surcharge hydrique ou un déséquilibre électrolytique.

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Comme tous les médicaments, Nutrineal^{MC} PD4 peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires peuvent inclure : faiblesse, maux de tête, fièvre, malaise et asthénie.

Si un ou plusieurs de ces effets secondaires deviennent graves ou si vous notez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans le présent dépliant, veuillez le signaler à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec d'urgence avec un médecin
	Uniquement dans un cas grave	Dans tous les cas	
Très fréquents <ul style="list-style-type: none"> • Nausées/vomissements, anorexie, nausées, douleur abdominale (symptômes de troubles gastro-intestinaux) 	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec d'urgence avec un médecin
	Uniquement dans un cas grave	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • Enflure du corps (symptômes d'une augmentation du volume de liquide dans l'organisme) 		✓	
Fréquents			
<ul style="list-style-type: none"> • Gastrite 		✓	
<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflements 		✓	
<ul style="list-style-type: none"> • Étourdissements, chute de la tension artérielle (symptômes de la diminution du volume de liquide dans l'organisme) 		✓	
<ul style="list-style-type: none"> • Anémie (symptômes de faiblesse ou fatigue, malaise général et parfois, manque de concentration) 		✓	
<ul style="list-style-type: none"> • Dépression 		✓	
<ul style="list-style-type: none"> • Rougeur, enflure, douleur autour du point d'insertion du cathéter (symptômes d'une infection au point d'insertion du cathéter) 		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec d'urgence avec un médecin
	Uniquement dans un cas grave	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue			
<ul style="list-style-type: none"> • Réactions allergiques (symptômes tels qu'une éruption cutanée nodulaire ou de l'urticaire n'importe où, œdème de Quincke, prurit sur le corps) 			✓
<ul style="list-style-type: none"> • Gêne abdominale, effluent péritonéal trouble, fièvre (symptômes d'une inflammation du péritoine) 		✓	

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à l'abri de la lumière jusqu'au moment de l'utilisation. Entreposer à une température comprise entre 15 °C et 25 °C. Protéger Nutrineal^{MC} PD4 de la congélation. Laisser la poche dans sa boîte jusqu'au moment de l'utilisation. Toute portion de la solution non utilisée doit être jetée.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En appelant sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - par télécopieur au numéro sans frais suivant :
1 866 678-6789, ou
 - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus de la façon suivante :

<http://www.baxter.ca>

ou en communiquant avec le commanditaire, Corporation Baxter, au : 1 800 387-8399

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.

Dernière révision : 30 juillet 2012