

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 juillet 2018

Rétinol (Vitamine A) sous forme de palmitate de rétinol

Cholécalciférol (Vitamine D3)

Alpha-tocophérol (Vitamine E)

Acide ascorbique (Vitamine C)

Thiamine (Vitamine B1)

Riboflavine (Vitamine B2)

Pyridoxine (Vitamine B6)

Cyanocobalamine (Vitamine B12)

Acide folique (Vitamine B9)

Acide pantothénique (Vitamine B5) sous forme de dexpanthénol

Biotine (Vitamine B8)

Nicotinamide (Vitamine PP)

CERNEVIT, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 356 570 2 2)

Boîte de 10 flacons (CIP : 34009 356 571 9 0)

Laboratoire BAXTER SAS

Code ATC	B05XC (additifs pour solutions intraveineuses)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Supplémentation vitaminique injectable chez les patients recevant une nutrition parentérale. Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 11 ans.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 22 février 2001 Rectificatifs du 10 juin 2014, 2 octobre 2015, 24 août 2016, 29 juin 2017	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	B B05 B05X B05XC	Sang et organes hématopoïétiques Substituts du sang et solution de perfusion Additifs pour solutions intraveineuses Vitamines

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/06/2013.

Dans son avis d'inscription du 16 octobre 2013, la Commission a considéré que le SMR de CERNEVIT restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Supplémentation vitaminique injectable chez les patients recevant une nutrition parentérale. Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 11 ans. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1/11/2012 au 31/09/2016).

► Des modifications du RCP sont survenues depuis la dernière évaluation par la Commission. Elles concernent notamment la rubrique « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » (cf. annexe). Des ajouts ont été apportés pour l'utilisation de cette spécialité chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou des troubles de la fonction rénale.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel Hiver 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité CERNEVIT est estimé à moins de 1 000.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la nutrition parentérale et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16 octobre 2013, la place de CERNEVIT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16 octobre 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les situations nécessitant une nutrition parentérale présentent en général un caractère de gravité.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de CERNEVIT est important.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques (autres solutions vitaminiques).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CERNEVIT reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnement :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹ Nutrition parentérale à domicile. Etats des lieux et modalités de prise en charge. Recommandations HAS 2008

ANNEXE

Le code couleur suivant a été utilisé :

Rectificatif du 10 juin 2014

Rectificatif du 2 octobre 2015

Rectificatif du 24 août 2016

Rectificatif du 29 juin 2017

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en décembre 2012	RCP en vigueur (Rectificatif du 10 juin 2014 Rectificatif du 2 octobre 2015 Rectificatif du 24 août 2016 Rectificatif du 29 juin 2017)
4.1. Indications thérapeutiques	Supplémentation vitaminique chez les malades sous alimentation parentérale. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 11 ans.	Supplémentation vitaminique injectable ou pour perfusion chez les patients recevant une nutrition parentérale. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 11 ans.
4.2. Posologie et mode d'administration	<p><u>Posologie</u></p> <p>Un flacon par jour.</p> <p><u>Mode d'administration</u> VOIE INTRAVEINEUSE EXCLUSIVE Technique de reconstitution : voir 6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation <u>Après reconstitution</u> : 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 %. L'administration peut être poursuivie pendant la durée de la nutrition parentérale. CERNEVIT peut entrer dans la composition de mélanges nutritifs associant glucides, lipides, acides aminés, électrolytes, sous réserve d'avoir vérifié préalablement la compatibilité et la stabilité dans le cas de chaque mélange nutritif utilisé.</p>	<p><u>Posologie</u> Adultes, adolescents et enfants âgés de plus de 11 ans : Un flacon par jour. Personnes âgées : Aucun ajustement de la posologie adulte n'est nécessaire du fait de l'âge ; cependant les prescripteurs doivent être avertis de l'augmentation du risque de situations qui peuvent affecter la posologie dans cette population tel que des pathologies concomitantes, une polymédication, un état de dénutrition, une altération du métabolisme et en particulier, une atteinte hépatique, rénale ou cardiaque (voir rubrique 4.4) ayant pour conséquence la nécessité de diminuer la posologie ou la fréquence d'administration. Insuffisance rénale et hépatique : Une supplémentation vitaminique individualisée peut être nécessaire afin de maintenir des taux adéquats de vitamines et de prévenir une toxicité vitaminique (voir rubrique 4.4). <u>Mode d'administration</u> VOIE INTRAVEINEUSE EXCLUSIVE Technique de reconstitution : voir rubrique 6.6 <u>Après reconstitution</u> : 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 %. L'administration peut être poursuivie pendant la durée de la nutrition parentérale. CERNEVIT peut entrer dans la composition de mélanges nutritifs associant glucides, lipides, acides aminés, électrolytes, sous réserve d'avoir vérifié préalablement la compatibilité et la stabilité pour chaque mélange nutritif utilisé.</p>

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en décembre 2012	RCP en vigueur (Rectificatif du 10 juin 2014) Rectificatif du 2 octobre 2015 Rectificatif du 24 août 2016 Rectificatif du 29 juin 2017)
4.3. Contre-indications	<p>CERNEVIT ne doit pas être utilisé ::</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'hypersensibilité aux principes actifs, notamment à la vitamine B1 ou aux excipients, • Chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 11 ans. 	<p>CERNEVIT ne doit pas être utilisé ::</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'hypersensibilité aux substances actives, notamment à la vitamine B1 ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, mais aussi aux produits à base de protéines de soja (la lécithine présente dans les micelles mixtes est dérivée du soja) ou aux produits à base de protéines d'arachides. • Chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 11 ans., • En cas d'hypervitaminose à toute vitamine contenue dans cette formulation, • En cas d'hypercalcémie sévère, d'hypercalciurie, de traitement, pathologie et/ou troubles entraînant une hypercalcémie sévère et/ou une hypercalciurie (ex., tumeur, métastase osseuse, hyperparathyroïdie primaire, granulomatose,...etc). • En association avec la vitamine A ou les rétinoïdes (voir rubrique 4.5)
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>Mises en garde</p> <p>Vérifier l'intégrité du flacon.</p> <p>Opérer dans des conditions aseptiques.</p> <p>Ne pas conserver un flacon partiellement utilisé ou présentant une coloration anormale lors de sa reconstitution.</p>	<p>Mises en garde spéciales</p> <p>Réactions d'hypersensibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des réactions d'hypersensibilité systémiques aux constituants de CERNEVIT, d'intensité légère à sévère, ont été rapportées (incluant les vitamines B1, B2, B12, l'acide folique et la lécithine de soja) (voir rubrique 4.8). • Des réactions allergiques croisées entre les protéines de soja et d'arachides ont été observées. • La perfusion ou l'injection doit être immédiatement arrêtée si des signes ou des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité se développent. <p>Toxicité des vitamines</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'état clinique du patient et les concentrations sanguines en vitamines doivent être étroitement surveillés afin d'éviter un surdosage et des effets toxiques, en particulier avec les vitamines A, D et E et surtout chez les patients qui reçoivent une supplémentation en vitamines provenant d'autres sources ou qui utilisent d'autres agents augmentant le risque de toxicité des vitamines. • Cette surveillance est particulièrement importante chez les patients recevant une supplémentation au long cours. <p>Hypervitaminose A :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le risque d'hypervitaminose A et de toxicité de la vitamine A (ex., anomalies de la peau et des os, diplopie, cirrhose) est augmenté, par exemple, chez les patients présentant une malnutrition protéidique, une

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en décembre 2012	RCP en vigueur (Rectificatif du 10 juin 2014) Rectificatif du 2 octobre 2015 Rectificatif du 24 août 2016 Rectificatif du 29 juin 2017)
	<p>Précautions particulières d'emploi</p> <p>Du fait de la présence d'acide glycocholique dans les excipients, l'administration répétée et prolongée chez des patients présentant un ictère d'origine hépatique ou une cholestase biologique importante.</p>	<p>insuffisance rénale (même en l'absence de supplémentation en vitamine A), une insuffisance hépatique, une petite taille (ex., population pédiatrique) et chez les patients sous traitement chronique.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une maladie hépatique aigüe chez les patients ayant des réserves en vitamine A hépatique saturées peut conduire à la manifestation d'une toxicité de la vitamine A. <p><i>Hypervitaminose D :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Des apports excessifs en vitamine D peuvent provoquer une hypercalcémie et une hypercalciurie. • Le risque de toxicité de la vitamine D est augmenté chez les patients présentant une pathologie et/ou des troubles entraînant une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie, ou chez les patients sous traitement vitaminique chronique. <p><i>Hypervitaminose E :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bien que très rare, des doses excessives de vitamine E peuvent conduire à un ralentissement de la cicatrisation dû à un dysfonctionnement plaquettaire et des anomalies de la coagulation sanguine. • Le risque de toxicité de la vitamine E est augmenté chez les patients présentant une insuffisance hépatique, un trouble de la coagulation ou traités par des anticoagulants oraux ou chez les patients sous traitement vitaminique chronique. <p>Précautions d'emploi Effets hépatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La surveillance des paramètres de la fonction hépatique est recommandée chez les patients recevant CERNEVIT. Une surveillance particulièrement étroite est recommandée chez les patients présentant un ictère hépatique ou d'autres signes de cholestase. <p>Des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez des patients recevant CERNEVIT, notamment des cas isolés d'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) chez des patients ayant une maladie inflammatoire intestinale (voir rubrique 4.8).</p> <p>De plus, une augmentation des taux d'acide biliaire (acides biliaires totaux et individuels dont l'acide glycocholique) ont été rapportés chez des patients recevant CERNEVIT.</p> <p>En raison de la présence d'acide glycocholique, une administration répétée et prolongée chez les patients présentant un ictère hépatique ou une cholestase biochimiquement significative nécessite une</p>

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en décembre 2012	RCP en vigueur (Rectificatif du 10 juin 2014) Rectificatif du 2 octobre 2015 Rectificatif du 24 août 2016 Rectificatif du 29 juin 2017)
	<p>nécessite une surveillance attentive de la fonction hépatique.</p> <p>En raison de la présence d'acide folique dans CERNEVIT, l'association aux médicaments antiépileptiques contenant du phénobarbital, de la phénytoïne, ou de la primidone nécessite des précautions d'emploi (cf. rubrique 4.5).</p> <p>En raison de la présence de pyridoxine dans CERNEVIT, l'association à la levodopa, qui peut réduire l'activité de la L-Dopa, nécessite des précautions d'emploi (cf. rubrique 4.5).</p>	<p>surveillance attentionnée de la fonction hépatique.</p> <ul style="list-style-type: none"> Des troubles hépatobiliaires du type cholestase, stéatose hépatique, fibrose et cirrhose, pouvant entraîner une insuffisance hépatique, ainsi que des cholécystites et lithiases biliaires sont connus pour se développer chez certains patients sous nutrition parentérale (notamment lors d'une nutrition parentérale supplémentée en vitamine). L'étiologie de ces troubles est considérée comme étant multifactorielle et peut varier en fonction des patients. Les patients développant des paramètres de laboratoire anormaux ou d'autres signes de troubles hépatobiliaires doivent être évalués rapidement par un médecin spécialiste des maladies hépatiques afin d'identifier les causes et facteurs possibles ainsi que les interventions thérapeutiques et prophylactiques envisageables. <p>Utilisation chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique</p> <p>Les patients présentant des troubles hépatiques peuvent nécessiter d'une supplémentation vitaminique individualisée.</p> <p>Une attention particulière doit être portée sur la prévention d'une toxicité de la vitamine A car la présence d'une maladie hépatique est associée à une sensibilité accrue à la toxicité de la vitamine A, en particulier en association avec une consommation d'alcool excessive et chronique (voir aussi hypervitaminose A et effets hépatiques ci-dessus).</p> <p>Utilisation chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale</p> <p>Les patients présentant une atteinte de la fonction rénale peuvent nécessiter d'une supplémentation vitaminique individualisée, en fonction du degré d'insuffisance rénale et de la présence d'une affection médicale concomitante. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une attention particulière devra être accordée au maintien d'un taux de vitamine D approprié et à la prévention de toute toxicité de la vitamine A.</p> <p>Surveillance générale</p> <p>Les quantités totales de vitamines provenant de toutes sources, telles que des sources nutritionnelles, d'autres suppléments vitaminiques ou des médicaments contenant des vitamines comme excipients (voir rubrique 4.5.) doivent être prises en compte.</p> <p>L'état clinique du patient et les taux de vitamines doivent être surveillés afin de s'assurer du maintien de taux appropriés.</p> <p>La sensibilité de certaines vitamines, en particulier les vitamines A, B2 et B6, aux rayons ultraviolets (ex., rayons du soleil directs ou indirects)</p>

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en décembre 2012	RCP en vigueur (Rectificatif du 10 juin 2014) Rectificatif du 2 octobre 2015 Rectificatif du 24 août 2016 Rectificatif du 29 juin 2017)
	<p>Une carence en une ou plusieurs vitamines doit être corrigée par une supplémentation spécifique. CERNEVIT ne renferme pas de vitamine K, celle-ci devra être administrée séparément si nécessaire.</p>	<p>doit être prise en compte. De plus, les pertes de vitamines A, B1, C et E peuvent augmenter avec des taux d'oxygène élevés dans la solution. Ces facteurs doivent être envisagés si des taux de vitamines adéquats ne sont pas atteints.</p> <p>Les patients recevant des solutions parentérales multivitaminiques comme unique source de vitamines pendant une période prolongée doivent être surveillés afin de vérifier l'adéquation de la supplémentation, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la vitamine A chez les patients présentant des escarres, des plaies, des brûlures, un syndrome de l'intestin court ou une mucoviscidose • la vitamine B1 chez les patients dialysés • la vitamine B2 chez les patients atteints de cancer • la vitamine B6 chez les patients présentant une insuffisance rénale • les vitamines dont les besoins individuels peuvent être augmentés en raison d'interactions avec d'autres médicaments (voir rubrique 4.5.). <p>Une carence en une ou plusieurs vitamines doit être corrigée par une supplémentation spécifique. CERNEVIT ne contient pas de vitamine K, celle-ci devra être administrée séparément si nécessaire.</p> <p>Utilisation chez les patients présentant une carence en vitamine B12.</p> <p>L'évaluation des taux de vitamines B12 est recommandée avant de débiter une supplémentation par CERNEVIT chez les patients à risque de carence en vitamine B12 et/ou lorsqu'une supplémentation est prévue sur plusieurs semaines.</p> <p>Après plusieurs jours de traitement, les quantités individuelles de cyanocobalamine (vitamine B12) et d'acide folique contenues dans CERNEVIT peuvent être suffisantes pour entraîner une augmentation du nombre de globules rouges, de réticulocytes, et des valeurs de l'hémoglobine chez certains patients présentant une anémie mégaloblastique associée à une carence en vitamine B12. Ceci peut masquer une carence existante en vitamine B12 qui nécessite de plus grands apports en cyanocobalamine que ceux fournis par CERNEVIT. Lors de l'interprétation des taux de vitamine B12, la possibilité que les prises récentes de vitamine B12 puissent conduire à des taux normaux, malgré une carence tissulaire, doit être prise en compte.</p> <p>Interactions avec les tests de laboratoire</p> <p>L'acide ascorbique peut interférer avec les systèmes de contrôle du glucose sanguin et urinaire (voir rubrique 4.5)</p> <p>Utilisation gériatrique</p>

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en décembre 2012	RCP en vigueur (Rectificatif du 10 juin 2014) Rectificatif du 2 octobre 2015 Rectificatif du 24 août 2016 Rectificatif du 29 juin 2017)
	<p>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.</p>	<p>En général, des ajustements posologiques chez les patients âgés doivent être envisagés (réduction de la dose et/ou allongement des intervalles de doses) en raison de la plus grande susceptibilité de ces patients à présenter une altération des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, des pathologies concomitantes et des traitements médicamenteux.</p> <p>Contenu en sodium CERNEVIT contient 24 mg de sodium (1 mmol) par flacon. Cette teneur doit être prise en compte si les patients suivent un régime contrôlé en sodium.</p> <p>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 rubriques 6.2 et 6.6).</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>Lévodopa et pyridoxine 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.</p> <p>Anticonvulsivants et acide folique L'acide folique peut augmenter le métabolisme de certains anticonvulsivants tels que le phénobarbital, la phénythoïne et la primidone. Les taux plasmatiques de ces anticonvulsivants seront contrôlés en cas d'utilisation simultanée de folates. Surveillance clinique et, éventuellement, des taux plasmatiques et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.</p>	<p>Les interactions entre certaines vitamines contenues dans CERNEVIT et d'autres agents doivent être gérées de façon appropriée.</p> <p>Ces interactions incluent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivants : l'acide folique peut augmenter le métabolisme de certains anticonvulsivants tels que le phénobarbital, la phénythoïne, la fosphénythoïne et la primidone, ce qui peut augmenter le risque de convulsions. Les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants doivent être contrôlées en cas d'utilisation concomitante de folates et après l'arrêt des folates. • Déferoxamine : augmentation du risque d'insuffisance cardiaque induite par le fer en raison d'une augmentation de la mobilisation du fer par une supplémentation supraphysiologique en vitamine C. Pour les précautions spécifiques, se référer au résumé des caractéristiques du produit de la déferoxamine. • Ethionamide : peut entraîner une carence en pyridoxine. • Fluoropyrimidines (5-fluorouracile, capécitabine, tégafur) : leur cytotoxicité est augmentée lorsqu'elles sont associées à l'acide folique. • Antagonistes des folates (ex., méthotrexate, sulfasalazine, pyriméthamine, triamterène, triméthoprime) et doses élevées de catéchines du thé : blocage de la conversion des folates en leurs métabolites actifs et réduction de l'efficacité de la supplémentation. • Antimétabolites des folates (méthotrexate, raltitrexed) : une

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en décembre 2012	RCP en vigueur (Rectificatif du 10 juin 2014) Rectificatif du 2 octobre 2015 Rectificatif du 24 août 2016 Rectificatif du 29 juin 2017)
		<p>supplémentation en acide folique peut diminuer les effets de ces antimétabolites.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagonistes de la pyridoxine, incluant la cyclosérine, l'hydralazine, l'isoniazide, la pénicillamine, la phénelzine : peut entraîner une carence en pyridoxine. • Rétinoïdes, incluant le bexarotène : augmentation du risque de toxicité en cas d'utilisation concomitante de vitamine A (voir rubriques 4.3 et 4.4 : Hypervitaminose A). • Solution orale de tipranavir : contient 116 UI/ml de vitamine E, ce qui est au-dessus des apports quotidiens recommandés. • Antagonistes de la vitamine K (ex., warfarine) : amélioration de l'effet anticoagulant par la vitamine E. <p><u>Interactions avec d'autres suppléments vitaminiques</u> Certains médicaments peuvent interagir avec certaines vitamines à des doses nettement plus élevées que celles fournies par CERNEVIT. Ceci doit être pris en compte chez les patients recevant des vitamines issues de plusieurs sources ; le cas échéant, les patients devront être surveillés vis-à-vis de ces interactions et pris en charge de façon appropriée.</p> <p><u>Autres formes d'interactions</u> En fonction des réactifs utilisés, la présence d'acide ascorbique dans le sang et l'urine peut entraîner des résultats faussement bas ou élevés de glucose de certains systèmes de contrôle du glucose sanguin et urinaire, notamment les bandelettes de tests et les glucomètres portables (voir rubrique 4.4).</p>
4.6. Fertilité, grossesse et allaitement	<p>Grossesse Il n'y a pas de données de sécurité sur CERNEVIT quand il est administré pendant la grossesse et l'allaitement. 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.</p> <p>Allaitement L'utilisation est déconseillée en cas d'allaitement du fait du risque de surdosage en vitamine A chez le nouveau-né.</p>	<p>Une évaluation médicale attentive des risques potentiels et des bénéfices pour chaque patiente doit être réalisée avant toute prescription de CERNEVIT.</p> <p>Grossesse Il n'existe pas de données de sécurité sur l'utilisation de CERNEVIT chez la femme enceinte ou qui allaite. 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.</p> <p>Allaitement L'utilisation de CERNEVIT n'est pas recommandée pendant l'allaitement, en raison du risque de surdosage en vitamine A chez le nouveau-né.</p> <p>Fertilité Il n'existe pas de données pertinentes sur la fertilité masculine ou féminine.</p>
4.8. Effets indésirables	Affections du système immunitaire	Les effets indésirables survenus après l'administration de CERNEVIT

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en décembre 2012	RCP en vigueur (Rectificatif du 10 juin 2014) Rectificatif du 2 octobre 2015 Rectificatif du 24 août 2016 Rectificatif du 29 juin 2017)									
	Compte tenu de la présence de vitamine B1, il est possible d'observer des réactions anaphylactiques rares (> 1/10000, <1/1000) chez des sujets présentant un terrain allergique (voir « Contre-indications »).	<p>sont présentés par leur fréquence relative ; ceux-ci incluent les effets indésirables documentés dans les essais cliniques et ceux rapportés après commercialisation. Les fréquences des effets indésirables sont décrites selon la convention 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 ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p>Effets indésirables liés à CERNEVIT, rapportés lors des essais cliniques et après commercialisation :</p> <table border="1" data-bbox="1339 571 2085 965"> <thead> <tr> <th>Classe de système d'organe</th> <th>Terme préférentiel MedDRA</th> <th>Fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td> <td>Réactions d'hypersensibilité se manifestant par une gêne thoracique, un rash, une urticaire, un érythème, un choc anaphylactique</td> <td>indéterminée</td> </tr> <tr> <td>Affections hépatobiliaires</td> <td>Augmentation des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, gamma-glutamyltransférase, phosphatase alcaline)</td> <td>indéterminée</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les réactions d'hypersensibilité aux composants de CERNEVIT sont essentiellement dues à des réactions allergiques à la vitamine B1. Leur intensité peut varier de modérée à sévère. 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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>	Classe de système d'organe	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence	Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité se manifestant par une gêne thoracique, un rash, une urticaire, un érythème, un choc anaphylactique	indéterminée	Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, gamma-glutamyltransférase, phosphatase alcaline)	indéterminée
Classe de système d'organe	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence									
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité se manifestant par une gêne thoracique, un rash, une urticaire, un érythème, un choc anaphylactique	indéterminée									
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, gamma-glutamyltransférase, phosphatase alcaline)	indéterminée									
4.9 Surdosage		<p>Un surdosage aigu ou chronique en vitamines (en particulier A, B6, D et E) peut provoquer une hypervitaminose symptomatique. Le risque de surdosage est particulièrement élevé si le patient reçoit plusieurs sources de vitamines et que la supplémentation globale en une vitamine ne correspond pas aux besoins individuels du patient ;</p>									

Rubrique du RCP	RCP en vigueur au moment de la soumission du dernier dossier de renouvellement d'inscription en décembre 2012	RCP en vigueur (Rectificatif du 10 juin 2014) Rectificatif du 2 octobre 2015 Rectificatif du 24 août 2016 Rectificatif du 29 juin 2017)
	<p>Les signes résultant d'un surdosage en CERNEVIT sont essentiellement ceux résultant de l'administration de doses excessives de vitamine A.</p> <p>Signes cliniques d'un surdosage aigu en A (doses supérieures à 150000 UI) : Affections digestives, céphalées, hypertension intracrânienne, oedème papillaire, affections psychiatriques, irritabilité, voire convulsions, desquamation généralisée retardée.</p> <p>Signes cliniques d'une intoxication chronique (apport prolongé de vitamine A à des doses supraphysiologiques chez un sujet non carencé) : Hypertension intracrânienne, hyperostose corticale des os longs et soudure précoce épiphysaire. Le diagnostic est généralement porté sur la constatation de gonflements sous-cutanés sensibles ou douloureux au niveau des extrémités des membres. Les radiographies objectivent un épaississement périosté diaphysaire au niveau du cubitus, du péroné, des clavicules et des côtes.</p> <p>Conduite à tenir en cas de surdosage aigu ou chronique : Cesser l'administration de CERNEVIT, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse et réhydrater.</p>	<p>ainsi que chez les patients ayant une sensibilité accrue à l'hypervitaminose (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les signes résultant d'un surdosage en CERNEVIT sont essentiellement ceux résultant de l'administration de doses excessives de vitamine A.</p> <p>Signes cliniques d'un surdosage aigu en A (doses supérieures à 150 000 UI) : Affections digestives, céphalées, hypertension intracrânienne, oedème papillaire, affections psychiatriques, irritabilité, voire convulsions, desquamation généralisée retardée.</p> <p>Signes cliniques d'une intoxication chronique (apport prolongé en vitamine A à des doses supra physiologiques chez un sujet non carencé) : Hypertension intracrânienne, hyperostose corticale des os longs et soudure précoce épiphysaire. Le diagnostic est généralement porté sur la constatation de gonflements sous-cutanés sensibles ou douloureux au niveau des extrémités des membres. Les radiographies objectivent un épaississement périosté diaphysaire au niveau du cubitus, du péroné, des clavicules et des côtes.</p> <p>Signes cliniques d'effets neurotoxiques : Une hypervitaminose et une toxicité (neuropathie périphérique, mouvements involontaires) de la pyridoxine (vitamine B6) ont été rapportées chez des patients recevant des doses élevées durant une période prolongée, et chez des patients hémodialysés chroniques recevant des polyvitamines, par voie intraveineuse, contenant 4 mg de pyridoxine, administrées trois fois par semaine.</p> <p>Conduite à tenir en cas de surdosage aigu ou chronique : Le traitement d'un surdosage en CERNEVIT consiste en l'arrêt de l'administration de CERNEVIT, et la prise de mesures complémentaires selon l'état clinique du patient, telles que la réduction des apports calciques, une augmentation de la diurèse et une réhydratation.</p>

1
2
3