

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SMOFlipid 200 mg/ml émulsion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1000 ml d'émulsion contiennent :

Huile de soja purifiée	60,0 g
Triglycérides : acides gras à chaînes moyennes	60,0 g
Huile d'olive purifiée	50,0 g
Huile de poisson, riche en acides gras oméga-3	30,0 g
Valeur énergétique totale	8.4 MJ/l (=2000 kcal/l)
pH	environ 8
Osmolalité	environ 380 mosm/kg d'eau

Excipients à effet notoire :

1000 ml d'émulsion contient jusqu'à 5 mmol de sodium (sous forme d'hydroxyde de sodium et l'oléate de sodium)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion pour perfusion.
Emulsion blanche et homogène.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Suppléments en énergie, en acides gras essentiels et en acides gras oméga-3 chez les patients, administrés en complément d'une alimentation parentérale, lorsqu'une alimentation orale ou entérale s'avère impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour chaque patient, on détermine la posologie et la vitesse de perfusion, en fonction de sa capacité d'élimination des lipides administrés (voir rubrique "4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi".)

Adultes

La posologie habituelle est de 1.0 à 2.0 g de lipides/kg de poids corporel/jour, correspondant à 5 – 10 ml de SMOFlipid/kg de poids corporel/jour.

On recommande une vitesse de perfusion de 0.125 g de lipides/kg de poids corporel/heure, correspondant à 0.63 ml de SMOFlipid/kg de poids corporel/heure. La vitesse de perfusion

ne peut pas dépasser 0.15 g de lipides/kg de poids corporel/heure (correspondant à 0.75 ml de SMOFlipid/kg de poids corporel/heure).

Population pédiatrique

Nouveau-nés et nourrissons

La dose initiale doit être de 0,5 à 1,0 g de lipides/kg de poids corporel/jour, suivie d'une augmentation successive de 0,5 à 1,0 g de lipides/kg de poids corporel/jour, jusqu'à 3,0 g de lipides/kg de poids corporel/jour.

On recommande de ne pas dépasser une dose quotidienne de 3 g de lipides/kg de poids corporel/jour, ce qui correspond à 15 ml de Smoflipid/kg de poids corporel/jour.

La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 0,125 g de lipides/kg de poids corporel/heure. Chez les prématurés et les nouveau-nés de faible poids de naissance, il faut perfuser SMOFlipid de manière continue, sur une période d'environ 24 heures.

Enfants

On recommande de ne pas dépasser une dose quotidienne de 3 g de lipides/kg de poids corporel/jour, ce qui correspond à 15 ml de Smoflipid/kg de poids corporel/jour.

Il faut augmenter la dose quotidienne de manière progressive durant la première semaine d'administration.

La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 0,15 g de lipides/kg de poids corporel/heure.

Mode d'administration

Perfusion intraveineuse, au niveau d'une veine périphérique ou centrale.

Lorsqu'elle est utilisée chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans, la solution (en sachets et kits d'administration) doit être protégée de l'exposition à la lumière jusqu'à la fin de l'administration (voir les rubriques 4.4, 6.3 et 6.6).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue aux protéines de poisson, d'œuf, de soja ou d'arachide ou à l'un des substances actives ou l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hyperlipidémie sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Troubles sévères de la coagulation.
- Insuffisance rénale sévère, non traitée par hémodiafiltration ou dialyse.
- Choc aigu.
- Contre-indications générales d'une thérapie par perfusion : œdème aigu du poumon, hyperhydratation et insuffisance cardiaque décompensée.
- Situations instables (par exemple : situations post-traumatiques sévères, diabète sucré non-équilibré, infarctus du myocarde aigu, attaque cérébrale, embolie, acidose métabolique, septicémie sévère et déshydratation hypotonique).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La capacité d'élimination des lipides varie de manière individuelle. Le médecin doit donc contrôler cette capacité. On recommande d'effectuer ce contrôle en mesurant les concentrations sériques de triglycérides. Une prudence particulière est de rigueur chez les

patients présentant un risque important d'hyperlipidémie (par ex. chez les patients ayant des taux élevés de lipides, en cas de septicémie sévère et chez les nourrissons de poids de naissance extrêmement faible).

Pendant la perfusion, ces concentrations ne peuvent pas dépasser, en général, 3 mmol/l. Si, pendant ou après l'infusion, les concentrations sériques ou plasmatiques des triglycérides dépassent 3 mmol/l, on doit considérer de réduire la dose, ou arrêter l'administration de l'émulsion lipidique. Un surdosage peut donner lieu à un 'syndrome de surcharge lipidique' (*fat overload syndrome*) (voir rubrique "4.8 Effets indésirables").

Ce médicament contient de l'huile de soja et de poisson, des phospholipides d'œufs, qui peuvent être, bien que rarement, à l'origine de réactions allergiques. Des réactions d'allergie croisée ont été observées entre le soja et l'arachide.

En cas de troubles du métabolisme lipidique, il faut administrer le SMOFlipid avec prudence. Ces troubles peuvent survenir chez les patients présentant une insuffisance rénale, un diabète sucré, une pancréatite, une altération de la fonction hépatique, une hypothyroïdie ou une septicémie.

Concernant le traitement de patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, les données cliniques restent limitées.

L'administration isolée d'acides gras à chaînes moyennes peut donner lieu à une acidose métabolique. On réduit considérablement ce risque par la perfusion simultanée d'acides gras à longues chaînes, comme ceux contenus dans le SMOFlipid. L'administration concomitante d'hydrates de carbone réduira ce risque encore davantage. Pour ces raisons, on recommande d'administrer simultanément des hydrates de carbone ou une solution contenant des acides aminés et des hydrates de carbone. Pendant l'administration d'une alimentation parentérale, il faut contrôler régulièrement les tests biologiques habituels. Ces tests comprennent le contrôle de la glycémie, de la fonction hépatique, du métabolisme acido-basique, de la balance liquidienne, de la numération des globules sanguins et des taux électrolytiques.

En cas de survenue de tout signe ou symptôme de réaction anaphylactique (tel que : fièvre, frissons, éruption ou dyspnée), il faut arrêter immédiatement la perfusion.

SMOFlipid doit s'administrer avec prudence chez les nouveau-nés et les prématurés ayant une hyperbilirubinémie et en cas d'hypertension pulmonaire. Chez les nouveau-nés, en particulier chez les nouveau-nés prématurés sous alimentation parentérale prolongée, il faut surveiller le nombre de plaquettes sanguines, les tests de fonction hépatique et les taux sériques de triglycérides.

L'exposition à la lumière des solutions pour la nutrition parentérale par voie intraveineuse, notamment après l'ajout d'un mélange d'oligo-éléments et/ou de vitamines, peut avoir des effets négatifs sur les résultats cliniques chez les nouveau-nés, en raison de la production de peroxydes et d'autres produits de dégradation. Lorsqu'il est utilisé chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans, SMOFlipid doit être protégé de la lumière ambiante jusqu'à la fin de l'administration (voir les rubriques 4.2, 6.3 et 6.6).

Une lipidémie élevée peut influencer les résultats de certains tests biologiques sanguins (par ex. hémoglobine).

SMOFlipid contient jusqu'à 5 mmol de sodium. En tenir compte chez les patients sous régime contrôlé en sodium

Il faut éviter l'association du SMOFlipid à d'autres médicaments ou substances, sauf si leur compatibilité a été démontrée (voir rubriques 6.2 et 6.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aux doses cliniques, l'administration d'héparine provoque une augmentation transitoire de la libération de la lipoprotéine lipase sanguine. Elle peut finalement donner lieu à une augmentation de la lipolyse sanguine, provoquant une diminution passagère de la clairance des triglycérides.

L'huile de soja contient de la vitamine K1. Cependant, chez les patients traités par certains anti-coagulants (dérivés coumariniques), la quantité d'huile de soja contenue dans le SMOFlipid est si faible qu'une forte influence sur le processus de coagulation s'avère improbable.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation du SMOFlipid pendant la grossesse ou l'allaitement. Chez l'animal, on ne dispose d'aucune étude concernant la toxicité sur la reproduction. Pendant la grossesse et l'allaitement, une alimentation parentérale peut s'avérer nécessaire. Dans ce cas, on ne peut administrer le SMOFlipid qu'après mûre réflexion.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Lors de l'administration d'émulsions lipidiques, on a observé les effets indésirables suivants :

	Fréquent (>1/100, <1/10)	Peu fréquent (>1/1000, <1/100)	Rare (>1/10.000, <1/1000)	Très rare (<1/10.000)
<i>Affections vasculaires</i>			Hypotension, hypertension	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			Dyspnée	
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Manque d'appétit, nausées, vomissements		
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				Priapisme
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Légère augmentation de la température corporelle	Frissons, sueurs froides	Réactions d'hypersensibilité (par ex. réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, éruption cutanée, urticaire, rougeur, céphalées), sensation	

			chaud/froid, pâleur, cyanose, douleurs au niveau de la nuque, du dos, des os, du thorax et de la région lombaire)	

En cas de survenue de ces effets indésirables, ou en cas de taux de triglycérides devenant supérieurs à 3 mmol/l pendant la perfusion, il faut arrêter l'administration du SMOFlipid, ou si nécessaire, la poursuivre à une posologie inférieure.

Le SMOFlipid doit toujours faire partie d'une alimentation parentérale totale, incluant également l'administration d'acides aminés et de glucose. Lors d'une alimentation parentérale, les symptômes suivants peuvent survenir : nausées, vomissements et hyperglycémie.

Afin d'éviter l'obtention de concentrations accrues et potentiellement nuisibles, on recommande de surveiller les taux de triglycérides et la glycémie.

Syndrome de surcharge lipidique ("Fat overload syndrome")

En cas de surdosage, une perturbation de la capacité d'élimination des triglycérides peut donner lieu à un 'syndrome de surcharge lipidique'. Il faut surveiller attentivement la survenue éventuelle de signes d'une surcharge métabolique. L'étiologie de cette surcharge peut être génétique (métabolisme individuel) ou l'existence d'une maladie actuelle ou antérieure peut également influencer le métabolisme lipidique. Même à la vitesse de perfusion recommandée, ce syndrome peut également survenir, lors d'une hypertriglycémie sévère, associée à une brusque modification de l'état clinique du patient (telle que : altération de la fonction rénale ou infection). Le syndrome de surcharge lipidique se caractérise par une hyperlipidémie, une fièvre, une infiltration lipidique, une hépatomégalie (avec ou sans ictère), une splénomégalie, une anémie, une leucopénie, une thrombocytopénie, des troubles de la coagulation, une hémolyse et une réticulocytose, des tests anormaux de la fonction hépatique et un coma. Les symptômes sont habituellement réversibles à l'arrêt de la perfusion. En cas de survenue de signes de surcharge lipidique, il faut arrêter l'administration de SMOFlipid.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Une vitesse de perfusion trop rapide peut causer un surdosage, donnant lieu à un 'syndrome de surcharge lipidique'. Même à la vitesse de perfusion recommandée, ce syndrome peut également survenir, en cas d'une administration chronique, associée à une brusque modification de l'état clinique du patient (telle que : insuffisance rénale ou infection).

Un surdosage peut donner lieu à des effets indésirables (voir rubrique "4.8 Effets indésirables"). Dans ce cas, il faut arrêter l'administration des lipides ou si nécessaire, la poursuivre à une posologie inférieure.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Solutions pour alimentation parentérale, émulsions lipidiques.

Code ATC : B05BA02.

SMOFlipid est une émulsion lipidique, caractérisée par une grandeur des particules et des propriétés biologiques comparables à celles des chylomicrons endogènes. En plus de leur teneur énergétique, les substances contenues dans le SMOFlipid (huile de soja, triglycérides à chaînes moyennes, huile d'olive et huile de poisson) possèdent des propriétés pharmacodynamiques qui leur sont propres.

L'huile de soja contient une forte teneur en acides gras essentiels. L'acide linoléique, un acide gras oméga-6, est présent, en plus fortes quantités (environ 55 à 60 %). L'acide alpha-linoléique, un acide gras oméga-3, représente environ 8 %. Ces constituants du SMOFlipid fournissent la quantité nécessaire en acides gras essentiels.

Les acides gras à chaînes moyennes subissent une oxydation rapide. Ils fournissent à l'organisme une énergie immédiatement disponible.

L'énergie fournie par l'huile d'olive se présente principalement sous forme d'acides gras mono-insaturés, qui tendent à subir une peroxydation plus faible que le nombre correspondant d'acides gras poly-insaturés.

L'huile de poisson se caractérise par une forte teneur en acide eicosapentanoïque (EPA) et en acide docosahexanoïque (DHA). Ce dernier est un constituant important de la structure des membranes cellulaires, tandis que l'EPA est un précurseur des eicosanoïdes, tels que les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes.

La vitamine E protège les acides gras insaturés d'une peroxydation lipidique.

Deux études où les patients ont reçu à long terme de la nutrition parentérale à domicile; ont été menées. L'objectif primaire des deux études était de démontrer la sécurité. L'efficacité était l'objectif secondaire dans une des deux études chez des patients pédiatrique. Cette étude est divisé en différents groupes selon l'âge (1 moi - < 2 ans; et 2 - 11 ans). Chaque étude montre que SMOFlipid a le même profil de sécurité que le médicament de comparaison (Intralipid 20%). L'efficacité dans l'étude pédiatrique est mesurée par l'augmentation en poids, grandeur, l'indice masse corporelle, pré-albumine, la RBP (retinol binding protein) et le profil d'acides gras. Il n'y avait pas de différences entre les paramètres des groupes, à l'exception du profil des acides gras après 4 semaines de traitement. Le profil d'acides gras chez les patients ayant reçu du SMOFlipid a révélé une augmentation en acides gras oméga-3 dans les lipoprotéines du plasma et les phospholipides des globules rouges; ce qui reflète la composition de l'émulsion lipidique administrée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les triglycérides individuels présentent différentes vitesses de clairance. Cependant, le SMOFlipid - en tant que mélange – est éliminé plus rapidement que les triglycérides à longues chaînes (LCT), avec des taux inférieurs de triglycérides pendant la perfusion. Parmi les différentes substances, l'huile d'olive présente la plus lente vitesse de clairance (un peu plus lente que celle des LCT), et les triglycérides à chaînes moyennes (MCT) la vitesse de clairance la plus rapide. L'huile de poisson, mélangée aux LCT, présente la même vitesse de clairance que les LCT administrés seuls.

5.3 Données de sécurité pré-cliniques

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de pharmacologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont révélé aucun autre risque particulier, différent des effets prévisibles en cas d'administration de fortes doses de lipides. Lors d'une étude de tolérance locale, réalisée chez le lapin, on a observé une inflammation légère et passagère, survenant après une administration intra-artérielle, para-veineuse ou sous-cutanée. Chez certains animaux, lors d'une administration intramusculaire, on a observé une inflammation modérée et passagère, ainsi qu'une nécrose tissulaire.

Un test réalisé chez des cobayes (test de Maximisation), avec l'huile de poisson, a démontré une hypersensibilité cutanée modérée. Au niveau systémique, un test d'antigénicité n'a fourni aucun élément indiquant un risque de réaction anaphylactique pour l'huile de poisson.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

glycérol
lécithine d'oeuf
dl- α -tocophérol
eau pour préparations injectables
hydroxyde de sodium (pour ajustement de pH)
oléate de sodium

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après une première ouverture de l'emballage :

La stabilité chimique et physique est démontrée pendant 24 heures, à une température de 25°C.

Du point de vue microbiologique, il faut immédiatement utiliser le produit. Si ce n'est pas le cas, les délais de conservation appliqués et les conditions d'utilisation sont sous l'unique responsabilité de l'utilisateur. Normalement, ces délais ne peuvent pas dépasser 24 heures, à une température de 2 à 8°C.

Lorsqu'elle est utilisée chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans, la solution (en sachets et kits d'administration) doit être protégée de l'exposition à la lumière jusqu'à la fin de l'administration (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Durée de conservation après mélange :

Du point de vue microbiologique, en cas d'association d'additifs au SMOFlipid, il faut immédiatement utiliser le mélange. Si ce n'est pas le cas, les délais de conservation appliqués et les conditions d'utilisation sont sous l'unique responsabilité de l'utilisateur. Normalement, ces délais ne peuvent pas dépasser 24 heures, à une température de 2 à 8 °C, sauf si les additions ont été effectuées dans des conditions d'asepsie, contrôlées et validées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre :

Verre type II, incolore, avec un bouchon en caoutchouc butyl.

Poche de perfusion:

Le récipient se présente sous la forme d'une poche intérieure (l'emballage primaire) et le suremballage. Un absorbeur d'oxygène et un indicateur d'intégrité (Oxalert™) sont placés entre la poche et le suremballage.

- La poche intérieure est constituée d'un polymère multicouches, Biofine
- la poche Biofine est constituée d'un copolymère de poly(propylène/éthylène) et des élastomères thermoplastiques (SEBS et SIS). Les sites de perfusion et de supplémentation sont en polypropylène et élastomère thermoplastique (SEBS) munis de bouchons synthétiques en polyisoprène.
- le suremballage avec barrière anti-oxygène est composé de polyéthylène téréphtalate et polyoléfine ou de polyéthylène téréphtalate, polyoléfine et de éthyl-vinyl alcool copolymère (EVOH).
- l'absorbeur anti-oxygène est composé de poudre de fer dans un sachet en polymère
- l'indicateur d'intégrité est composé d'une solution sensible à l'oxygène, dans un sachet en polymère

Le suremballage et l'absorbeur d'oxygène et l'indicateur d'intégrité doivent être jetés après l'ouverture du suremballage. L'indicateur d'intégrité (Oxalert™) réagira à la présence d'oxygène libre en passant d'une couleur claire à une couleur noire si le suremballage de la poche est endommagé.

Conditionnements :

Flacons en verre :

100 ml
10 x 100 ml
250 ml
10 x 250 ml
500 ml
10 x 500 ml

Poches en plastique :

100 ml
10 x 100 ml, 20 x 100ml
250 ml
10 x 250 ml
500 ml
12 x 500 ml
1000 ml
6x1000 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

N'utilisez SMOFlipid que si l'émulsion est homogène.

En utilisation chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 2 ans, protéger ce médicament de l'exposition à la lumière jusqu'à la fin de l'administration. L'exposition de SMOFlipid à la lumière ambiante, notamment après l'ajout d'un mélange d'oligo-éléments et/ou de vitamines, produit des peroxydes et d'autres produits de dégradation qui peuvent être réduits en protégeant le médicament de l'exposition à la lumière (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 6.3).

Pour les poches de perfusion: contrôler l'indicateur d'intégrité (Oxalert™) avant d'enlever le suremballage. Si l'indicateur est noir, c'est que l'oxygène a passé la barrière du suremballage et dans ce cas le produit doit être jeté.

Avant de les administrer, contrôlez visuellement les différentes phases séparées de l'émulsion.

Assurez-vous que l'émulsion pour perfusion, finalement obtenue, ne présente aucun signe de séparation des phases.

Usage unique. Il faut éliminer l'émulsion non utilisée.

Additifs

Afin d'obtenir des mélanges d'Alimentation Parentérale Totale ('All-In-One'), on peut mélanger, dans des conditions aseptiques, le SMOFlipid à des solutions d'acides aminés, de glucose et d'électrolytes.

La liste des différents additifs compatibles et des temps de conservation des différents mélanges est disponible sur demande, auprès du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Il faut effectuer les additions dans des conditions d'asepsie

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur

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

Fresenius Kabi N.V./S.A.
Brandekensweg 9
2627 Schelle

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Flacons en verre :	100 ml : BE270751
	250 ml : BE270767
	500 ml : BE270776

Poches en Biofine :	100 ml : BE484933
	250 ml : BE484942
	500 ml : BE484951
	1000 ml : BE539386

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

A. Date de la première autorisation : 7 février 2005

B. Date de renouvellement de l'autorisation : 01/10/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2020