

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

SMOFlipid® 20 %

Émulsion lipidique injectable

Émulsion 20 % (6 % d'huile de soja, 6 % de triglycérides à chaîne moyenne, 5 % d'huile d'olive et 3 % d'huile de poisson) par voie intraveineuse

Norme du fabricant

Émulsion lipidique pour nutrition par voie intraveineuse

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de l'autorisation initiale :
20 NOVEMBRE 2012

Date de révision :
05 JUILLET 2023

Numéro de contrôle : 270997

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la dernière autorisation.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.4 Administration	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Femmes qui allaitent	8
7.1.3 Enfants et adolescents	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	9
8.4 Résultats anormaux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12

9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment.....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	16
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	17
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
14	ESSAIS CLINIQUES.....	23
14.1	Études cliniques par indication.....	23
15	MICROBIOLOGIE.....	24
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	24
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SMOFlipid 20 % (6 % d'huile de soja, 6 % de triglycérides à chaîne moyenne, 5 % d'huile d'olive et 3 % d'huile de poisson) est indiqué pour :

- fournir un apport d'énergie, d'acides gras essentiels et d'acides gras oméga-3 chez l'adulte dans le cadre d'une nutrition parentérale lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

1.1 Pédiatrie

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

SMOFlipid peut être utilisé chez les populations adultes, y compris en gériatrie (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de l'émulsion lipidique injectable est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité aux protéines de poisson, d'œuf, de soja ou d'arachide ou à l'un des ingrédients actifs ou des excipients du produit.
- Hyperlipidémie grave.
- Insuffisance hépatique grave.
- Troubles graves de la coagulation sanguine.
- Insuffisance rénale grave sans possibilité d'hémodialyse ou de dialyse.
- État de choc en phase aiguë.
- Contre-indications générales d'un traitement par perfusion : œdème pulmonaire aigu, hyperhydratation, insuffisance cardiaque décompensée.
- États instables (p. ex. : état post-traumatique grave, diabète sucré décompensé, phase aiguë de l'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie, acidose métabolique, septicémie grave et déshydratation hypotonique).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La capacité des patients à éliminer les lipides déterminera la posologie et le débit de perfusion.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose standard est de 1 à 2 g de lipides par kg de poids corporel (p.c.) par jour, ce qui correspond à 5 à 10 mL/kg de poids corporel/jour.

Le débit de perfusion maximum est de 0,15 g de lipides par kg de poids corporel par heure, correspondant à 0,75 mL de SMOFlipid/kg de poids corporel/heure.

Tableau 1 Dose quotidienne standard

	Par kg de poids corporel	Pour un adulte de 70 kg
Dose de lipides habituelle	1 à 2 g/kg/jour	70 à 140 g/jour
Volume perfusé de SMOFlipid 20 %	5 à 10 mL/kg/jour	350 à 700 mL/jour

La durée de perfusion recommandée pour une poche de nutrition parentérale est comprise entre 12 et 24 heures, selon la situation clinique. La nutrition parentérale peut être poursuivie aussi longtemps que l'état du patient l'exige.

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

4.4 Administration

En perfusion dans une veine périphérique ou centrale.

5 SURDOSAGE

Un surdosage menant à un syndrome de surcharge lipidique peut apparaître soit de façon aiguë du fait d'une vitesse d'administration trop élevée, soit de façon chronique, aux vitesses d'administration recommandées, en raison d'une modification de l'état clinique du patient, telle qu'une altération de la fonction rénale ou une infection.

Une diminution de la capacité d'élimination des triglycérides peut conduire à un « syndrome de surcharge lipidique », syndrome qui peut être attribuable à un surdosage. Une surveillance visant à déceler les signes possibles d'une surcharge métabolique est donc nécessaire. La cause d'un tel syndrome peut être génétique (différences interindividuelles de métabolisme) ou elle peut être liée à la pathologie existante ou antérieure. Un tel syndrome peut également se manifester durant un grave épisode d'hypertriglycéridémie ou en lien avec un changement soudain de l'état clinique du patient, comme une dysfonction rénale ou une infection. Le syndrome de surcharge lipidique se caractérise par les signes suivants : hyperlipidémie, fièvre, infiltration de graisse, hépatomégalie avec ou sans ictère, splénomégalie, anémie, leucopénie, thrombocytopénie, troubles de la coagulation, hémolyse et réticulocytose, anomalies des tests de la fonction hépatique et coma.

À l'apparition du moindre signe de syndrome de surcharge lipidique, il faut interrompre la perfusion de SMOFlipid. Ces symptômes sont généralement réversibles suivant l'interruption de la perfusion de l'émulsion lipidique.

Un surdosage peut entraîner l'apparition d'effets indésirables (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans pareil cas, il faut interrompre l'administration de l'émulsion lipidique ou, le cas échéant, la poursuivre à une dose réduite.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Émulsion 20 % (5 % d'huile d'olive raffinée / 6 % d'huile de soja raffinée / 3 % d'huile de poisson riche en acides oméga-3 / 6 % de triglycérides à chaîne moyenne)	Eau pour injection, glycérol, hydroxyde de sodium, oléate de sodium, phospholipides d'œuf purifiés, <i>tout-rac</i> - α -tocophérol

SMOFlipid 20 %, émulsion lipidique injectable, est une émulsion blanche et homogène.

Cent (100) mL contiennent :

Huile de soja raffinée	6,0 g
Triglycérides à chaîne moyenne	6,0 g
Huile d'olive raffinée	5,0 g
Huile de poisson riche en acides oméga-3	3,0 g

Les excipients comprennent :

Glycérol	2,5 g
Phospholipides d'œuf purifiés	1,2 g
<i>Tout-rac</i> - α -tocophérol 16 R	23 mg
Hydroxyde de sodium pour ajuster le pH	pH à environ 8
Oléate de sodium	30 mg
Eau pour injection	jusqu'à 100 mL

Apport total en énergie :	840 kJ (200 kcal)
pH :	environ 8
Osmolarité :	380 mOsm/kg d'eau

Conditionnements :

- Poche de 100 mL : boîte de 10 unités.
- Poche de 250 mL : boîte de 10 unités.
- Poche de 500 mL : boîte de 12 unités.
- Poche de 1000 mL : boîte de 6 unités.

Le conditionnement est constitué d'un sac intérieur (emballage principal) sous un suremballage servant de barrière à l'oxygène. Un absorbeur d'oxygène et un indicateur d'intégrité (Oxalert^{MC}) sont placés entre la poche et le suremballage.

Le contenant de plastique principal est constitué d'un film multicouche spécialement conçu pour les préparations de nutrition parentérale. Le film à base de polypropylène comprend trois couches coextrudées. Dépourvu de plastifiant, il ne renferme aucun composant susceptible de lessivage. Le contenant ne renferme ni DEHP [phtalate de bis(2-éthylhexyle)], ni PVC ni latex. Le contenant est non toxique et biologiquement inerte.

Le suremballage est constitué de téréphtalate de polyéthylène et de téréphtalate de polyoléfine ou de polyéthylène, de copolymère de polyoléfine et d'alcool d'éthylène-vinyle (EVOH).

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La capacité de chaque personne à éliminer les lipides varie et doit donc être surveillée selon les normes de la pratique médicale. En général, cette surveillance est réalisée par le dosage des triglycérides plasmatiques. La prudence est de rigueur chez les patients ayant un risque marqué d'hyperlipidémie (p. ex. : taux élevé de lipides dans le sang ou septicémie grave).

Il faut envisager de réduire la dose ou d'interrompre l'administration de l'émulsion lipidique si le taux de triglycérides plasmatiques ou sériques augmente de plus de 3 mmol/L pendant ou après la perfusion. Un surdosage peut conduire à un syndrome de surcharge lipidique (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'adjonction d'autres médicaments ou substances à SMOFlipid doit généralement être évitée à moins que leur compatibilité n'ait été démontrée.

Endocrinien/métabolisme

SMOFlipid doit être administré avec précaution chez les patients ayant un trouble du métabolisme lipidique, notamment dans les cas d'insuffisance rénale, de diabète sucré, de pancréatite, de fonction hépatique altérée, d'hypothyroïdie et de septicémie (sepsie).

Les données cliniques dont on dispose chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux sont limitées.

L'administration d'acides gras à chaîne moyenne uniquement peut induire une acidose métabolique. Ce risque est en grande partie évité par la perfusion simultanée d'acides gras à chaîne longue contenus dans SMOFlipid. L'administration concomitante de glucides diminue davantage ce risque. Par conséquent, il est recommandé de perfuser simultanément des glucides ou une solution d'acides aminés contenant des glucides.

Immunitaire

Cette émulsion intraveineuse contient de l'huile de soja, de l'huile de poisson et des phospholipides d'œuf, qui provoquent rarement des réactions allergiques. Des réactions d'allergie croisée ont été observées entre le soja et l'arachide.

Si une réaction d'hypersensibilité (réaction anaphylactique telle que fièvre, frissons, éruption cutanée ou dyspnée) se produit, il faut arrêter immédiatement l'administration de l'émulsion et instaurer le traitement et les mesures de soutien qui s'imposent jusqu'à la résolution des symptômes (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Les examens de laboratoire effectués généralement dans le cadre du suivi d'une nutrition parentérale doivent être réalisés régulièrement. Ils comprennent le dosage de la glycémie, les tests de la fonction hépatique, le dosage des triglycérides, l'évaluation de l'équilibre acido-basique, une formule sanguine complète et le dosage des taux d'électrolytes.

Des taux élevés de lipides plasmatiques peuvent interférer avec certains examens de laboratoire, par exemple l'hémoglobine.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La nutrition parentérale peut être nécessaire pendant la grossesse. SMOFlipid ne doit être administré chez la femme enceinte qu'après en avoir soupesé soigneusement les risques. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'exposition au SMOFlipid durant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

La nutrition parentérale peut être nécessaire pendant l'allaitement. SMOFlipid ne doit être administré au cours de l'allaitement qu'après en avoir soupesé soigneusement les risques. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'exposition au SMOFlipid au cours de l'allaitement.

7.1.3 Enfants et adolescents

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

L'âge avancé ne semble pas influencer sur le métabolisme de SMOFlipid.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Les effets indésirables observés lors de l'administration d'émulsions lipidiques en général, y compris SMOFlipid, et signalés spontanément au cours de l'expérience postérieure à la commercialisation comprenaient les suivants :

Tableau 3 Fréquence des effets indésirables au médicament *

Classes de systèmes d'organes	Réaction indésirable au médicament	Fréquence de survenue
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (p. ex. réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, érythème cutané, urticaire, bouffée de chaleur, céphalée)	Rares (> 0,01 % — ≤ 0,1 %)
Troubles vasculaires	Hypotension, hypertension	Rares (> 0,01 % — ≤ 0,1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	Rares (> 0,01 % — ≤ 0,1 %)
Troubles gastro-intestinaux	Manque d'appétit, nausées, vomissements	Peu fréquents (≥ 0,1 % — < 1 %)
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	Priapisme	Très rares (≤ 0,01 %)
Troubles généraux et au site d'administration	Légère augmentation de la température corporelle	Fréquents (≥ 1 % — < 10 %)
	Frissons	Peu fréquents (≥ 0,1 % — < 1 %)
	Sensation de chaud ou de froid, pâleur, cyanose, douleurs de la nuque, douleurs dorsales, douleurs osseuses, douleurs thoraciques et lombaires	Rares (> 0,01 % — ≤ 0,1 %)

* Ces effets s'appliquent aux émulsions lipidiques en général.

En cas de tels effets indésirables ou si le taux de triglycérides augmente à plus de 3 mmol/L pendant la perfusion, il faut interrompre l'administration de SMOFlipid ou, le cas échéant, la poursuivre à une dose réduite.

SMOFlipid doit toujours être administré dans le cadre d'une nutrition parentérale comprenant des acides aminés, du glucose et des électrolytes. Nausées, vomissements et hyperglycémie sont des symptômes liés à l'état du patient qui nécessite un schéma de nutrition parentérale; ces symptômes peuvent parfois aussi être causés par la nutrition parentérale.

La triglycéridémie et la glycémie doivent être surveillées régulièrement afin d'éviter toute élévation anormale susceptible d'être délétère pour le patient.

Syndrome de surcharge lipidique : Voir la section [5 SURDOSAGE](#).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'efficacité et l'innocuité de SMOFlipid ont été étudiées dans le cadre de sept essais cliniques. Nous avons réalisé des études, dont une étude de longue durée, qui se sont adjoint la participation de volontaires sains et de sujets adultes. Une étude d'envergure regroupait 249 patients adultes en phase postopératoire (population en ITT) sous nutrition parentérale totale pendant 5 jours. Dans une autre étude chez des adultes, les perfusions étaient administrées sur des périodes allant jusqu'à deux

semaines. SMOFlipid est toujours intégré à un schéma de nutrition parentérale qui comprend au moins deux autres macronutriments (glucose et solution d'acides aminés). Nous avons par ailleurs réalisé deux études ayant porté sur SMOFlipid administré dans le cadre d'un schéma fixe présenté dans une poche à 3 compartiments. En tout, 10 études cliniques s'étant adjointes la participation de 675 patients (à raison de 338 sujets sous SMOFlipid et de 337 sous des produits comparateurs) ont été menées dans le but d'évaluer l'innocuité du produit. Vingt-deux sujets étaient des volontaires sains qui avaient pris part aux études croisées de phase I.

Des effets indésirables de type « hypoesthésie et/ou paresthésie » que les investigateurs ont codés comme étant possiblement liés au produit ont été observés sur les mains et/ou les avant-bras de 4 volontaires sains ayant pris part aux études pharmacocinétiques (FE-SM-02-DE et FE-SM-01-BE). Ces événements transitoires bénins et non graves se sont résolus spontanément sans aucune intervention pharmacologique ou autre mesure quelconque. Voir le Tableau 5.

Un seul patient du groupe de comparaison a fait état d'un grave effet indésirable lié au médicament et apparu en cours de traitement : un cas de surdose accidentelle chez un sujet adulte de sexe masculin.

Au cours des essais cliniques, les cas de pneumonie et d'insuffisance respiratoire ont été répertoriés parmi les effets indésirables qui n'étaient pas liés au produit. Une pneumonie s'est produite chez 3 (1,3 %) et 4 (1,7 %) patients respectivement des groupes SMOFlipid 20 % et comparateur, tandis que 2 (0,9 %) et 3 (1,3 %) patients ont présenté une insuffisance respiratoire respectivement dans les groupes SMOFlipid 20 % et comparateur.

Le Tableau 4 présente les effets indésirables observés en cours de traitement (EICT) évalués comme étant « au moins possiblement liés au traitement ». Tous les événements indésirables classés parmi les troubles gastro-intestinaux provenaient principalement de patients en phase postopératoire d'une chirurgie abdominale.

Tableau 4 Résumé des effets indésirables apparus en cours de traitement par SMOFlipid observés lors des études chez les patients.

Classes de systèmes d'organes Effet indésirable (terme retenu)	SMOFlipid 20 % ou poche à trois compartiments contenant SMOFlipid 20 % n = 316* (%)	Produit de comparaison n = 315* (%)
Troubles gastro-intestinaux	23 (7,3)	18 (5,7)
Nausées	13 (4,1)	13 (4,1)
Vomissements	13 (4,1)	6 (1,9)
Flatulence	4 (1,3)	1 (0,3)
Douleur abdominale	1 (0,3)	1 (0,3)
Explorations	10 (3,2)	10 (3,2)
Augmentation du taux sanguin de triglycérides	6 (1,9)	4 (1,3)
Anomalies fonctionnelles hépatiques	2 (0,6)	3 (1,0)
Augmentation de la gamma- glutamyltransférase	1 (0,3)	3 (1,0)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	1 (0,3)	2 (0,6)
Élévation de la tension artérielle	1 (0,3)	0
Accélération de la fréquence cardiaque	1 (0,3)	0

Classes de systèmes d'organes Effet indésirable (terme retenu)	SMOFlipid 20 % ou poche à trois compartiments contenant SMOFlipid 20 % n = 316* (%)	Produit de comparaison n = 315* (%)
Augmentation des enzymes hépatiques	0	1 (0,3)
Glycosurie	1 (0,3)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	8 (2,5)	6 (1,9)
Hyperglycémie	5 (1,6)	3 (1,0)
Hypertriglycéridémie	3 (0,9)	3 (1,0)
Hyperchlorémie	1 (0,3)	0
Hypernatrémie	1 (0,3)	0
Acidose métabolique	0	1 (0,3)
Troubles hépatobiliaires	6 (1,9)	8 (2,5)
Hyperbilirubinémie	4 (1,3)	5 (1,6)
Cholestase	2 (0,6)	2 (0,6)
Hépatite cytolytique	2 (0,6)	2 (0,6)
Troubles du système nerveux	3 (0,9)	2 (0,6)
Dysgueusie	2 (0,6)	0
Céphalées	1 (0,3)	1 (0,3)
Tremblements	0	1 (0,3)
Manifestations générales et au point d'administration	2 (0,6)	3 (1,0)
Œdème	1 (0,3)	0
Pyrexie	1 (0,3)	0
Érythème au point d'administration	0	1 (0,3)
Enflure au point d'administration	0	1 (0,3)
Gêne thoracique	0	1 (0,3)
Douleur	0	1 (0,3)
Troubles vasculaires	2 (0,6)	1 (0,3)
Thrombophlébite	1 (0,3)	1 (0,3)
Hypertension	1 (0,3)	0
Lésions, empoisonnement et complications procédurales	0	2 (0,6)
Surdose accidentelle	0	1 (0,3)
Syndrome postchirurgie gastrique	0	1 (0,3)
Infections et infestations	0	1 (0,3)
Infection à <i>Enterobacter</i>	0	1 (0,3)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	0	1 (0,3)
Anémie	0	1 (0,3)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	0	1 (0,3)
Spasmes musculaires	0	1 (0,3)

À noter que les chiffres dans chaque colonne peuvent ne pas s'additionner, car un sujet peut avoir éprouvé plus d'un effet indésirable.

*Ensemble des patients traités.

Tableau 5 Résumé des effets indésirables apparus en cours de traitement par SMOFlipid observés lors des études chez les volontaires sains

Classes de systèmes d'organes Effet indésirable (terme retenu)	SMOFlipid 20 % n = 22* (%)	Produit de comparaison n = 22* (%)
Troubles du système nerveux	5 (22,7)	0
Céphalées	2 (9,1)	0
Hypoesthésie	1 (4,5)	0
Paresthésie (légère sensation de picotement et de démangeaison chez un patient)	3 (13,6)	0
Troubles vasculaires	1 (4,5)	0
Thrombophlébite	1 (4,5)	0

À noter que les chiffres dans chaque colonne peuvent ne pas s'additionner, car un sujet peut avoir éprouvé plus d'un effet indésirable.

*Ensemble des volontaires sains traités

8.4 Résultats anormaux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.

Voir le Tableau 4 au Tableau 5.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

On dénombre trois cas de réactions indésirables au médicament signalées spontanément depuis la première autorisation de mise en marché du produit dans le monde entier. Un cas a été considéré comme grave. Les trois patients ont présenté des réactions jugées anaphylactiques, dont éruptions cutanées, bouffées vasomotrices, frissons et érythème.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

L'héparine administrée à dose thérapeutique provoque une augmentation transitoire de la lipoprotéine lipase sérique. Ceci peut entraîner d'abord une augmentation de la lipolyse plasmatique puis une diminution transitoire de la clairance des triglycérides.

Tableau 6 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Héparine	T	Une diminution transitoire de la clairance des triglycérides est possible	Ces résultats sont basés sur la recherche fondamentale et n'ont pas été déclarés comme effets indésirables en pratique clinique
Dérivés coumariniques	T	Peuvent atténuer l'effet anticoagulant	L'huile de soja renferme, à l'état naturel, de la vitamine K ₁ . Cependant, cette teneur est si faible dans SMOFlipid qu'elle ne devrait pas entraîner de modifications notables de la coagulation chez les patients traités par des dérivés coumariniques

T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Des taux élevés de lipides plasmatiques peuvent interférer avec certains examens de laboratoire, par exemple le dosage de l'hémoglobine.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La taille des particules et les propriétés biologiques de cette émulsion lipidique sont similaires à celles des chylomicrons endogènes. Les composants de SMOFlipid (6 % d'huile de soja, 6 % de triglycérides à chaîne moyenne, 5 % d'huile d'olive et 3 % d'huile de poisson) possèdent, en dehors de leur apport énergétique, des propriétés pharmacodynamiques propres.

L'huile de soja est riche en acides gras essentiels, le plus abondant (environ 55-60 %) étant l'acide linoléique, un acide gras oméga-6. L'acide alpha-linoléique, un acide gras oméga-3, représente environ 8 %. Ce composant de SMOFlipid procure la quantité nécessaire d'acides gras essentiels.

Les acides gras à chaîne moyenne sont rapidement oxydés et fournissent à l'organisme de l'énergie sous forme immédiatement disponible.

L'huile d'olive fournit essentiellement de l'énergie sous forme d'acides gras mono-insaturés qui sont beaucoup moins sujets à la peroxydation qu'une quantité correspondante d'acides gras polyinsaturés.

L'huile de poisson se caractérise par une teneur élevée en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA). Le DHA est un composant structural important des membranes cellulaires tandis que l'EPA est un précurseur des eicosanoïdes tels les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes.

La vitamine E protège les acides gras insaturés contre la peroxydation lipidique.

10.2 Pharmacodynamie

L'apport d'énergie, d'acides gras essentiels et d'acides gras oméga-3 constitue les fonctions pharmacodynamiques de SMOFlipid 20 %. Les quatre composants lipidiques distincts de SMOFlipid 20 % [huile de soja, triglycérides à chaîne moyenne (TCM), huile d'olive et huile de poisson] sont une source d'énergie de forte densité calorifique, d'acides gras essentiels et d'acides gras oméga-3.

Les propriétés pharmacodynamiques de SMOFlipid 20 % n'ont pas été systématiquement étudiées dans le cadre d'essais cliniques puisque ses composants lipidiques individuels sont déjà l'objet depuis de nombreuses années de recherches très poussées. L'action pharmacologique de SMOFlipid 20 % serait donc le résultat des effets associatifs de ses composants individuels.

Huile de soja

L'huile de soja est la principale source d'acides gras essentiels dans SMOFlipid 20 %. L'acide gras linoléique comme l'acide α -linoléique sont des acides gras à chaîne longue (AGCL : > 12 atomes de

carbone) ainsi que des acides gras polyinsaturés (AGPI). Les AGPI sont des constituants importants de tous les phospholipides des membranes cellulaires et servent de précurseurs à la synthèse des médiateurs lipidiques appelés eicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes, par exemple). Tout surplus d'AGPI ω -6 ou ω -3 dans les émulsions lipidiques parentérales peut avoir un effet immunosuppresseur. Plus le rapport ω -6: ω -3 est équilibré, moins les effets de l'émulsion lipidique sont immunosuppresseurs d'après ce qui a été observé dans un modèle d'allogreffe cardiaque chez le rat. Selon les données cliniques et expérimentales, le rapport ω -6: ω -3 le plus favorable serait de l'ordre de 2:1 à 4:1. Le rapport ω -6: ω -3 des acides gras présents dans SMOFlipid 20 % est d'environ 2,5:1.

Triglycérides à chaîne moyenne (TCM)

Les TCM sont éliminés plus rapidement du courant sanguin que les triglycérides à longue chaîne (TLC), alors que les AGCM subissent une oxydation plus rapide comparativement aux AGCL et fournissent à l'organisme de l'énergie sous forme immédiatement disponible. Les AGCM ne sont pas stockés dans les tissus adipeux et ne s'accumulent pas dans le foie. L'administration intraveineuse de TCM n'a été reliée ni à une infiltration de graisse dans le foie, ni à une dysfonction hépatique. Le métabolisme hépatique des AGCM donne lieu à une stimulation de la synthèse des corps cétoniques qui peuvent être utilisés comme source d'énergie, mais qui éventuellement peuvent aboutir à l'acidose. C'est pourquoi il est important de ne pas inclure de quantité excessive de TCM dans une émulsion lipidique. Une émulsion incorporant une concentration de TCM aussi élevée que 75 % (et 25 % de TCL) a été testée chez des patients gravement malades sans entraîner d'effets nocifs. La teneur (de 30 %) en TCM présente dans SMOFlipid 20 % est considérée sécuritaire, car elle est moindre que la concentration retrouvée dans les préparations mélangées de TCM/TCL déjà disponibles dans le commerce en Europe. Le remplacement d'une partie de la teneur en TCL par des TCM dans SMOFlipid 20 % permet de réduire la quantité totale des AGPI présents, et ainsi, de réduire le risque de peroxydation lipidique et des besoins connexes dans le cas des antioxydants.

Huile d'olive

SMOFlipid 20 % contient 50 g/L d'huile d'olive, huile qui referme des TCL riches en acides gras mono-insaturés (AGMI). En raison de sa haute teneur en acides gras mono-insaturés et acide oléique (C18 :1 ω 9), l'huile d'olive fournit essentiellement de l'énergie.

Les acides gras mono-insaturés sont moins vulnérables à la peroxydation lipidique que les AGPI, car leur chaîne de carbone compte moins de doubles liaisons.

Huile de poisson

L'huile de poisson se caractérise par une teneur élevée en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA), chacun de ces acides appartenant à la famille des AGCL ω -3. Le DHA et l'EPA sont des composants structuraux importants des membranes cellulaires. L'EPA est aussi un précurseur des eicosanoïdes tels que les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes, lesquels présentent notamment un potentiel inflammatoire moindre que ceux qui sont dérivés de l'acide arachidonique (AA), un AGPI ω -6.

Un apport accru en acides gras ω -3 donne lieu à une augmentation du rapport d'acides gras ω -3: ω -6 dans la membrane cellulaire d'une grande variété de cellules. La teneur en huile de poisson de SMOFlipid est de 15 %. Après 5 jours en phase postopératoire de nutrition parentérale totale avec SMOFlipid, on a noté une augmentation significative de la concentration d'acides gras ω -3 ainsi que du rapport d'acides gras ω -3: ω -6 dans les phospholipides plasmatiques ainsi que dans les leucocytes et les plaquettes comparativement à ce qui a été observé consécutivement à un traitement par émulsion d'huile de soja. En conséquence, il y a eu augmentation du rapport EPA:AA qui a

donné lieu à une libération significativement plus élevée de leucotriènes B5 (LTB5) par les neutrophiles suivant la stimulation par comparaison au groupe témoin. Les leucotriènes B4 (dérivés de l'AA) demeurés similaires dans les deux groupes se sont traduits par une augmentation significative du rapport LTB5:LTB4 dans le groupe SMOFlipid uniquement.

L'huile de poisson administrée par voie parentérale a donné de bons résultats et s'est révélée sécuritaire chez les patients en phase postopératoire, ainsi que dans les cas de pancréatite, septicémie et psoriasis en plaques chronique.

10.3 Pharmacocinétique

Deux études pharmacocinétiques de phase I ont été réalisées chez des hommes adultes en bonne santé afin d'évaluer, d'une part, le métabolisme intravasculaire de SMOFlipid 20 % (étude FE-SM-01-BE) ainsi que l'élimination des triglycérides, et, d'autre part, la pharmacocinétique des autres paramètres lipidiques suivant l'administration de SMOFlipid 20 % (étude FE-SM-02-DE). Dans les deux études, le comparateur était une émulsion d'huile de soja.

Les deux études ont montré que SMOFlipid 20 % est bien métabolisé par voie intravasculaire et qu'il comporte des avantages par rapport à l'émulsion d'huile de soja soit, plus précisément, une augmentation moins marquée des triglycérides durant la perfusion de SMOFlipid 20 % et une élimination plus rapide suivant l'arrêt de la perfusion (en raison de la courte demi-vie du produit). Comparativement à l'émulsion d'huile de soja, cela représente un avantage potentiel, notamment chez les patients ayant une capacité limitée d'élimination des triglycérides.

Distribution

Une fois que SMOFlipid est administré par voie intraveineuse, il est distribué dans tous les tissus par la circulation vasculaire.

Métabolisme

Les composants de SMOFlipid sont utilisés principalement au niveau de trois voies métaboliques, soit conversion énergétique, incorporation dans la membrane cellulaire et élongation d'acides gras libres. Les quatre lipides sont utilisés comme énergie. Les acides gras à chaîne moyenne ne sont destinés qu'à une seule voie, celle de la création d'énergie. Les trois autres composants sont utilisés comme énergie et sont également incorporés dans les membranes cellulaires. De plus, l'huile de poisson a une teneur élevée en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA). L'EPA est un précurseur des eicosanoïdes, substances dotées de propriétés anti-inflammatoires. L'acide gras oméga-3 (ω 3) présent dans le composant huile de soja (acide α -linoléique, C18:3 ω 3) se transforme également par élongation en EPA et DHA. Les acides gras oméga-6 (ω -6) que l'on retrouve dans l'huile de soja (acide linoléique; C18:2 ω 6) sont convertis en acide γ -linoléique, puis ultérieurement transformés par élongation en acide arachidonique (C20:4 ω 6) qui est essentiellement un précurseur des eicosanoïdes, substances pro-inflammatoires. SMOFlipid est assimilé comme nutriment et n'est pas excrété.

Élimination

Les triglycérides seuls présentent des taux d'épuration variables mais SMOFlipid, en tant que mélange, est éliminé plus rapidement que les triglycérides à chaîne longue (TCL) à raison de taux de triglycérides plus faibles pendant la perfusion. L'huile d'olive a le taux d'épuration le plus lent de tous les composants (un peu plus lent que celui des TCL) et les triglycérides à chaîne moyenne (TCM) ont le taux d'épuration le plus rapide. L'huile de poisson mélangée avec des TCL présente le même taux d'épuration que les TCL seuls.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

Des études exploratoires ont été menées, mais aucune étude pivot de confirmation n'a été présentée.

- **Personnes âgées**

L'âge avancé ne semble pas influencer sur le métabolisme de SMOFlipid. L'ensemble des besoins sur le plan de l'apport énergétique peut être moindre que chez les patients plus jeunes.

- **Sexe**

Le métabolisme de SMOFlipid est sans différence entre les hommes et les femmes.

- **Insuffisance hépatique**

Une surdose d'énergie, quelle qu'en soit l'origine (glucose ou lipides), peut causer une infiltration de graisse dans le foie et se solder par une aggravation de l'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale**

Comme SMOFlipid ajoute au volume circulatoire, il est important de présenter une fonction rénale adéquate. Si la fonction rénale est compromise de manière significative, il est recommandé de recourir à la dialyse ou à l'hémodilution en raison du risque de surcharge liquidienne.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

La durée de conservation du produit conditionné en poches et conservé à l'intérieur d'un suremballage est de 24 mois.

Administrer le produit sitôt le suremballage retiré.

L'émulsion est réservée à une administration intraveineuse réalisée selon une technique aseptique appropriée. Ne pas utiliser si la poche est endommagée.

Inverser délicatement la poche avant d'utiliser le produit. Toute émulsion parentérale doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour déceler, avant l'administration, la présence de particules, d'une coloration anormale, d'une séparation des phases ou d'une fuite. Il ne faut pas utiliser une émulsion présentant des signes de coloration anormale, de séparation des phases et de fuite.

Seuls des dispositifs et tubulures d'administration sans DEHP doivent être utilisés. Pour utilisation unique seulement. Jeter toute portion inutilisée de l'émulsion. Entreposer à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Ne pas utiliser SMOFlipid après la date d'expiration indiquée sur l'emballage.

Durée de conservation après première ouverture du contenant

Du point de vue microbiologique, l'émulsion doit être utilisée immédiatement après le retrait du suremballage. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures en présence d'une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Stabilité après mélange

Du point de vue microbiologique, lorsque des additifs sont ajoutés à SMOFlipid, les mélanges obtenus doivent être utilisés immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après mélange et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures en présence d'une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si les mélanges ont été effectués dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Directives d'utilisation et de manipulation

Avant d'administrer le produit présenté dans une poche en plastique, passez en revue les directives suivantes :

Émulsion intraveineuse (IV)

Ces instructions sont uniquement destinées à servir de guide pour l'utilisation du produit. Consultez les directives de votre service.

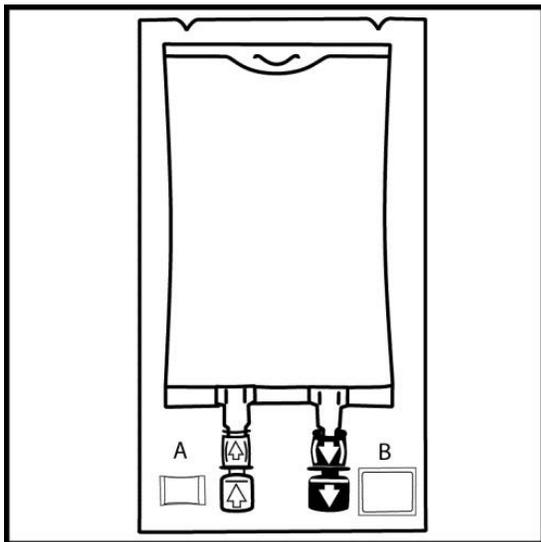


Figure 1

L'indicateur d'intégrité (Oxalert^{MC}) doit être inspecté avant de retirer le suremballage. Si l'indicateur est noir, c'est que l'intégrité du suremballage a été rompue et, dans ce cas, le produit doit être jeté.

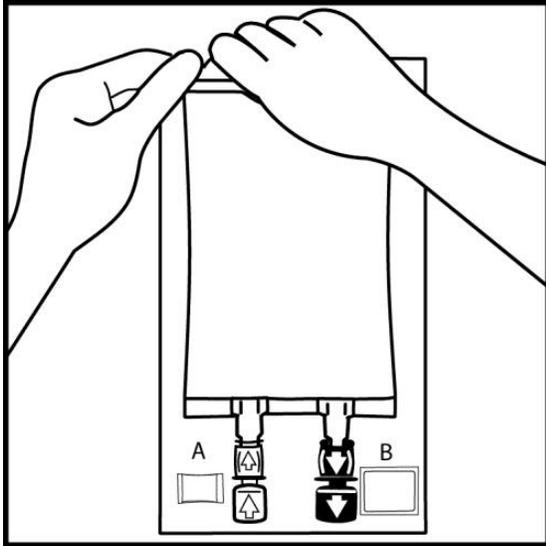


Figure 2

Déposer la poche sur une surface plane et propre. Retirer le suremballage en le déchirant à partir de l'encoche et en tirant sur la bordure de celui-ci le long de la poche contenue à l'intérieur. Jeter le sachet (Oxalert^{MC}) A et l'absorbant d'oxygène B.

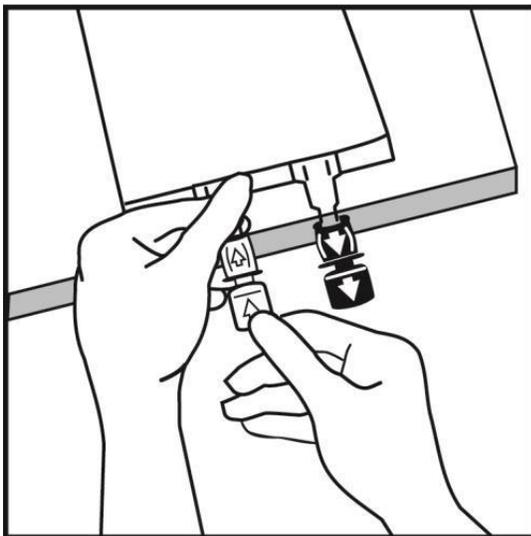


Figure 3

Déposer la poche sur une surface plane et propre. Si des additifs doivent être utilisés, rompre le témoin d'inviolabilité fléché de l'orifice blanc d'injection des additifs. Si aucun additif ne doit être utilisé, passer à la Figure 5.

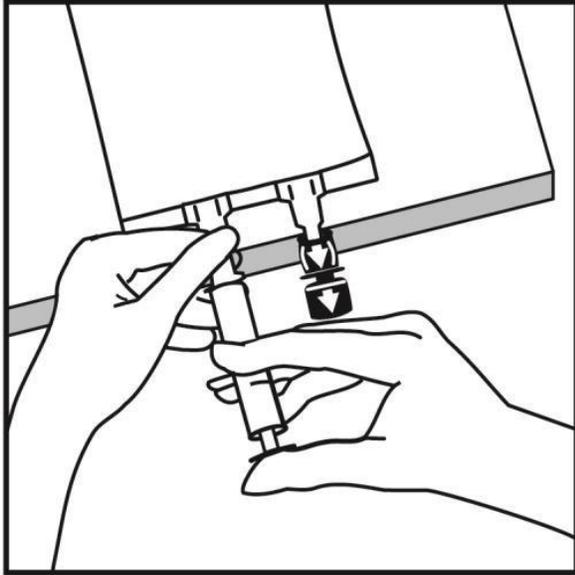


Figure 4

Déposer la poche sur une surface plane et propre. Insérer l'aiguille horizontalement à travers le centre de la paroi de l'orifice d'injection des additifs puis injecter les additifs (de compatibilité connue). Utiliser une seringue munie d'une aiguille de calibre 18 à 23 ayant une longueur maximale de 40 mm.

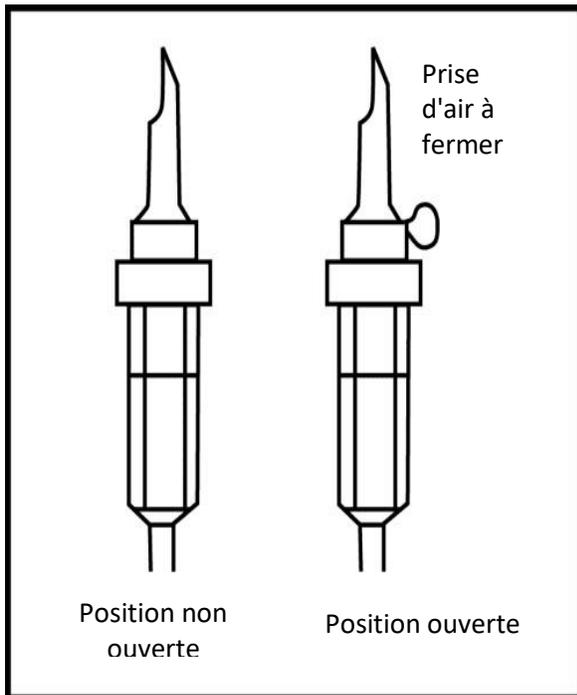


Figure 5

Utiliser un dispositif de perfusion sans prise d'air; s'il s'agit d'un dispositif muni d'une prise d'air, mettez la prise d'air en position fermée. Suivre les instructions d'utilisation du dispositif de perfusion. Utiliser un perforateur d'un diamètre de $5,6 \text{ mm} \pm 0,1 \text{ mm}$ conforme à la norme ISO 8536-4.

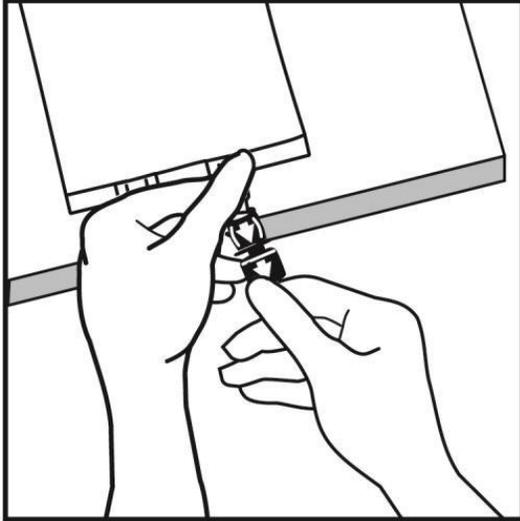


Figure 6

Déposer la poche sur une surface plane et propre. Rompre le témoin d'inviolabilité fléché de l'orifice bleu de perfusion.

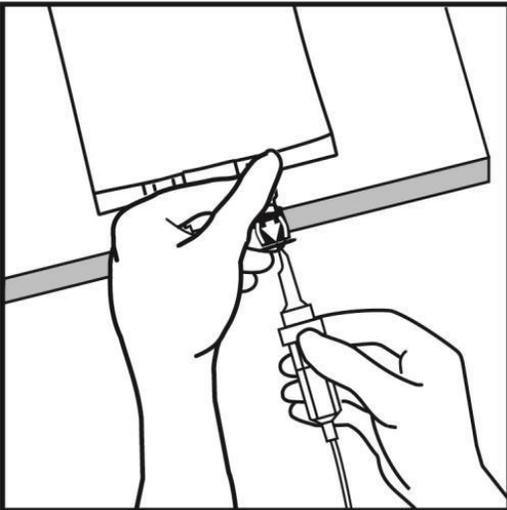


Figure 7

Déposer la poche sur une surface plane et propre. Tout en tenant la base de l'orifice de perfusion, insérer le perforateur à travers l'orifice de perfusion, en tournant le poignet légèrement jusqu'à ce que le perforateur soit introduit.

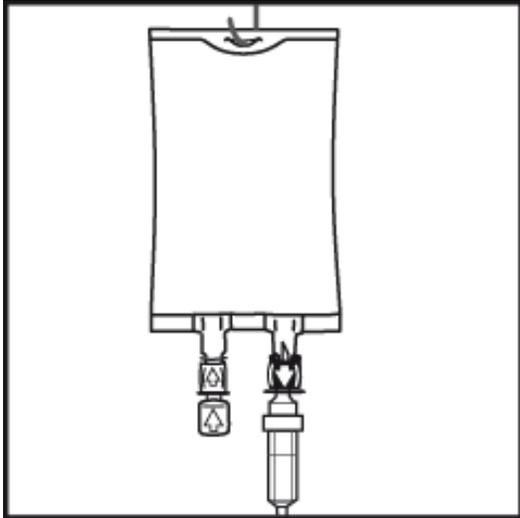


Figure 8

Suspendre la poche par la fente prévue à cet effet et commencer la perfusion.

Additifs

SMOFlipid peut être mélangé à des médicaments ou des vitamines expressément formulés pour être ajoutés aux émulsions lipidiques. SMOFlipid ne doit pas être mélangé avec des solutions d'électrolytes ou d'éléments nutritifs. Avant d'ajouter des médicaments ou des vitamines à l'émulsion dans la poche à perfusion, il convient d'évaluer et d'assurer la compatibilité de ces additifs à la perfusion avant de l'administrer au patient.

L'administration simultanée de SMOFlipid et de solutions d'acides aminés ou de glucides peut également être effectuée au moyen d'un dispositif distinct de perfusion dans lequel les deux liquides se mélangent par le biais d'une tubulure en Y située à proximité de l'aiguille intraveineuse.

Utiliser un filtre en ligne de 1,2 micron pendant l'administration.

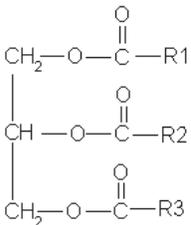
Lorsqu'il est administré seul, SMOFlipid peut être administré dans une veine centrale ou périphérique. Lorsqu'il est administré comme composant de nutrition parentérale (avec du dextrose et des acides aminés), il faut choisir la voie veineuse centrale ou périphérique, selon l'osmolarité du soluté intraveineux final.

Le contenu résiduel des poches partiellement utilisées doit être jeté et ne devrait pas être conservé pour utilisation ultérieure. Afin d'éviter d'endommager l'orifice d'insertion du perforateur, utiliser un perforateur d'un diamètre de $5,6 \text{ mm} \pm 0,1 \text{ mm}$ conforme à la norme ISO 8536-4.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Huile de soja	Triglycérides à chaîne moyenne (TCM)	Huile d'olive	Huile de poisson
Nom chimique :	Sans objet	Sans objet	Sans objet	Sans objet
Formule moléculaire :	Triacylglycérol (triglycéride) à chaînes d'acides gras principalement en C16:0, C18:0, C18:1, C18:2, C18:3.	Triacylglycérol (triglycéride) à chaînes d'acides gras principalement en C8:0, C10:0.	Triacylglycérol (triglycéride) à chaînes d'acides gras principalement en C16:0, C18:1, C18:2.	Triacylglycérol (triglycéride) riche en acides gras oméga-3 EPA et DHA (C20:5, C22:6).
Formule de structure :	 $ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C} - \text{R1} \\ \\ \text{CH} - \text{O} - \text{C} - \text{R2} \\ \\ \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C} - \text{R3} \end{array} $ <p>R1, R2, R3 représentent la chaîne des acides gras liés à la structure de glycérol.</p>			
Propriétés physicochimiques :	Liquide à température ambiante. Pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans l'heptane et légèrement soluble dans l'éthanol.			

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Nutrition intraveineuse

Tableau 7 Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans une indication spécifique

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie (g de lipides/ kg pc/h)	Voie d'adminis- tration	Durée (h)	Nombre de sujets (n)	Âge (plage)
Volontaires sains						
FE-SM-01-BE Pharmacocinétique	ouverte, randomisée, avec agent comparatif actif et permutation des groupes	0.15	IV	4	10	18-45
FE-SM-02-DE Pharmacocinétique	à double insu, randomisée, avec agent comparatif et permutation des groupes	0.125	IV	6	12	18-45
Patients adultes						
FE-SM-03-DE Efficacité/ innocuité	à double insu, randomisée, avec agent comparatif actif et en mode parallèle	1.5	IV	5	249	≥ 18
FE-SM-04-CH Innocuité	à double insu, randomisée, avec agent comparatif actif et en mode parallèle	Jusqu'à un maximum de 2	IV	10-14	32	≥ 18
03-3CB7-001* Innocuité	ouverte, randomisée, avec agent comparatif actif et en mode parallèle	Jour 1 : 0,6 Jours 2 à 4 : 0,9-1,2 Jours 5 à 7 : 0,6-1,2	IV	5-7	53	≥ 18
03-3CB8-001** Innocuité	ouverte, randomisée, avec agent comparatif actif et en mode parallèle	Max. de 1, 1 pour le produit à l'essai 1,4 pour le produit de référence	IV	5-7	52	≥ 18
05-SMOF-006 Innocuité	à double insu, randomisée, avec agent comparatif actif en mode parallèle	Max. de 1 ou 2	IV	4 sem.	73	≥ 18

* Produit à l'essai : Poches à trois compartiments contenant SMOFlipid 20 % (dans l'étude 03-3CB7-001 nommée 3CB SMOF EL) : SMOFlipid 20 % dans l'un des compartiments du système d'administration pour poche à trois compartiments (P3C) (quant aux deux autres compartiments, l'un contenait une solution d'acides aminés à 10 % et l'autre du glucose), le tout destiné à la perfusion par voie veineuse centrale.

** Produit à l'essai : Poches à trois compartiments contenant SMOFlipid 20 % (dans l'étude 03-3CB8-001 nommée 3CB SMOF Peri EL) : SMOFlipid 20 % dans l'un des compartiments du système d'administration pour P3C (quant aux deux autres compartiments, l'un contenait une solution d'acides aminés à 10 % et l'autre du glucose), le tout destiné à la perfusion par voie veineuse périphérique.

Résultats de l'essai

Sept études cliniques comparant l'innocuité et la tolérabilité de SMOFlipid 20 % par rapport à des émulsions lipidiques à base d'huile de soja ont été réalisées chez un total de 22 volontaires en bonne santé et 459 patients adultes. L'innocuité et la tolérabilité ont été évaluées en fonction du profil d'effets indésirables, des paramètres d'innocuité de laboratoire et des signes vitaux. Dans le contexte de ces sept études d'évaluation de l'efficacité clinique, l'innocuité a été l'objet de comparaisons dans cinq de ces études.

Dans deux études croisées, randomisées, étalées sur deux périodes, menées chez des volontaires en santé, l'élimination des triglycérides est apparue plus rapide avec le SMOFlipid 20 % qu'avec une émulsion à l'huile de soja standard.

Des 5 études randomisées et menées à double insu, l'une d'entre elles a été réalisée auprès de 249 patients en phase postchirurgicale. Sur une période de 5 jours, l'évaluation de l'efficacité a révélé que les deux groupes de traitement étaient équivalents pour ce qui est de la concentration de triglycérides dans le sérum. En raison de la composition différente des deux émulsions lipidiques, SMOFlipid 20 % a été associé à des concentrations moyennes plus élevées d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA), deux acides gras oméga-3, ainsi qu'à des concentrations moyennes moindres d'acide linoléique, un acide gras ω -6, par rapport aux taux plasmatiques d'acides gras libres, de leucocytes et de phospholipides plaquettaires procurés par l'émulsion d'huile de soja. Le rapport ω -3 : ω -6 augmenté de façon significative dans le groupe SMOFlipid 20 % comparativement au groupe émulsion d'huile de soja.

On a également étudié l'efficacité du produit lors d'une étude de longue durée regroupant 73 patients. Relativement au rapport entre les acides gras ω -6 : ω -3 dans les globules rouges (GR), les phospholipides et les lipoprotéines plasmatiques, des différences ont été observées en faveur de SMOFlipid, différences qui reflètent la composition de SMOFlipid 20 % par rapport à Intralipid 20 %.

Au cours des cinq études cliniques menées chez des patients adultes et des deux études réalisées auprès de volontaires en bonne santé, l'innocuité et la tolérabilité ont été jugées comparables entre les groupes SMOFlipid 20 % et les groupes de comparaison.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études toxicologiques suivantes ont été réalisées avec SMOFlipid :

Type d'étude	Espèce	Dose de SMOFlipid g de TG/kg de p.c./jour	Observations et conclusions
Toxicité des doses uniques			
	Rat	9, 18, 36	Aucune toxicité significative n'a été liée à SMOFlipid à raison d'une dose de 18 g de TG/kg de poids corporel (90 mL/kg de poids corporel). À la dose de 36 g de TG/kg de poids corporel, on a observé des signes de toxicité en raison de l'administration excessive de volume de liquide.
Toxicité de doses répétées			
4 semaines	Chien	9*	Une bonne tolérance a été mise en évidence. Un ajustement à l'apport d'énergie par voie intraveineuse était indiqué en raison d'une réduction liée à la dose de l'apport alimentaire avec le temps. Une réduction liée à la dose en fonction du temps a été notée dans le taux de lymphocytes et de thrombocytes suivant l'administration de doses élevées, soit 9 et 6 g respectivement de TG/kg de poids corporel/jour. Le cholestérol sérique et les phospholipides ont augmenté de façon à peu près proportionnelle à la dose molaire de TG, ceux-ci étant complètement inversés dans les 4 semaines de la période de récupération. Des altérations morphologiques significatives ont été observées; il s'agissait de modifications des lipides dans les hépatocytes (graisses dans la région centrolobulaire), les poumons (pneumonie granulomateuse nodulaire) et les reins (néphrite interstitielle). À la fin de la période de récupération de quatre semaines, toutes les altérations liées au produit décrit ci-dessus s'étaient résorbées.
13 semaines	Chien	3, 6**	
Génotoxicité			
<i>In vitro</i>			
Test de mutation du gène de la bactérie	<i>S. typhimurium</i>	Jusqu'à 40 mg/lame	Aucun effet mutagène n'a été observé.
Aberration chromosomique	Lymphocytes humains	Jusqu'à 5 mg/mL	
Test HPRT	Cellules V79	Jusqu'à 10 mg/mL	
<i>In vivo</i>			
Test cytogénétique	Rat	10	Aucun effet mutagène n'a été observé.

Type d'étude	Espèce	Dose de SMOFlipid g de TG/kg de p.c./jour	Observations et conclusions
de la moelle osseuse			
Tolérance locale			
	Lapin (i.v., ia, vp, sc, im)		SMOFlipid 20 % a révélé une bonne conformité locale chez le lapin après une perfusion intraveineuse suivie d'une administration intra-artérielle, paraveineuse et sous-cutanée. Des altérations localisées jugées modérées, qui se sont résorbées après 14 jours, avaient été observées suivant l'administration intramusculaire.
	Chien		Dans des études d'une durée de 4 et de 13 semaines d'évaluation de la toxicité de doses répétées de SMOFlipid 20 % administrées par perfusion intraveineuse dans les veines périphériques, une réaction semblable de légère à modérée, principalement caractérisée par une induration et un gonflement, a été observée aux points d'administration chez les chiens dans les groupes recevant le produit à l'essai, le produit de référence ou le produit témoin à raison d'une incidence et d'une gravité similaires. Ces altérations vasculaires étaient compatibles avec la réponse à laquelle on peut s'attendre de ponctions veineuses répétées. L'osmolalité de SMOFlipid 20 %, qui est d'environ 270 mosmol/kg d'eau, est donc analogue à celle du sérum humain (281-297 mosmol/kg d'eau).

*Émulsion d'huile de soja de référence

** Référence : Solution de NaCl à 0,9 %

Remarque : ia (intra-artériel), pv (vaginal), sc (sous-cutané), im (intramusculaire)

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été effectuée avec SMOFlipid. Cependant, des études ont été réalisées avec les composants de SMOFlipid (TCL, TCM, huile d'olive et huile de poisson) et elles n'ont révélé aucun potentiel de toxicité.

Des études de pharmacologie sur l'innocuité du produit n'ont pas été réalisées avec SMOFlipid. Cependant, des études de toxicité à dose répétée n'ont révélé aucun effet défavorable de SMOFlipid sur un quelconque système, organe ou fonction corporelle.

Les études toxicologiques réalisées avec SMOFlipid n'ont pas mis en évidence d'autres effets que ceux escomptés après l'administration de fortes doses de lipides, comme en a fait foi l'administration de doses uniques ou de doses répétées. Aucun signe de potentiel génotoxique n'a été décelé lors des études pertinentes. Lors d'une étude de tolérabilité locale menée chez le lapin, une bonne tolérance locale a été observée après une perfusion intraveineuse et après l'administration par voies intra-

artérielle, paraveineuse et sous-cutanée. Des altérations localisées jugées modérées, qui se sont résorbées après 14 jours, avaient été observées suivant l'administration intramusculaire.

Lors d'une étude menée chez le cochon d'Inde (test de maximisation), l'huile de poisson a donné lieu à une sensibilisation dermique modérée. Un test d'antigénicité systémique n'a révélé aucune preuve de réactions potentiellement anaphylactiques à l'huile de poisson.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

SMOFlipid® 20 %

Émulsion lipidique injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SMOFlipid 20 %** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SMOFlipid 20 %**.

Pourquoi utilise-t-on SMOFlipid 20 %?

SMOFlipid 20 % est utilisé chez les adultes pour fournir un apport d'énergie, d'acides gras essentiels et d'acides gras oméga-3 dérivé de l'huile de poisson. Il est administré par voie intraveineuse (dans le sang) en goutte à goutte ou au moyen d'une pompe à perfusion.

SMOFlipid 20 % est utilisé lorsque vous êtes incapable de consommer des aliments par la bouche ou lorsque d'autres formes d'alimentation ont échoué (sonde nasogastrique, cathéter direct par exemple).

Comment SMOFlipid 20 % agit-il?

SMOFlipid 20 % permet d'assurer un apport suffisant en calories et en acides gras essentiels et aide donc à prévenir ou traiter la malnutrition.

Quels sont les ingrédients de SMOFlipid 20 %?

Les ingrédients médicinaux sont : huile d'olive, huile de poisson, huile de soja raffinée, triglycérides.

Les ingrédients non médicinaux sont : glycérol, hydroxyde de sodium, oléate de sodium, phospholipides d'œuf purifiés, *tout-rac- α -tocophérol*.

SMOFlipid 20 % se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Émulsion 20 % (6 % d'huile de soja, 6 % de triglycérides à chaîne moyenne, 5 % d'huile d'olive et 3 % d'huile de poisson).

N'utilisez pas SMOFlipid 20 % dans les cas suivants :

- si vous souffrez d'une crise cardiaque, d'un AVC aigu, d'une acidose métabolique (trop d'acide dans le sang), d'une infection grave (sepsie ou septicémie), de déshydratation ou d'un blocage dans les artères.
- si vous présentez une condition médicale instable (état pathologique instable).
- si vous êtes allergique (hypersensible) au poisson, aux œufs, à l'huile d'olive, aux triglycérides ou à l'un des autres ingrédients non médicinaux de SMOFlipid 20 % (voir [Quels sont les ingrédients de SMOFlipid 20 %?](#)).
- si vous êtes allergique aux arachides ou au soja. SMOFlipid 20 % contient de l'huile de soja.
- si vous avez des taux particulièrement élevés de matières grasses dans le sang (hyperlipidémie grave).
- Si vous avez des troubles du foie.

- si vous avez de graves troubles de la coagulation sanguine.
- vous avez de graves troubles des reins sans possibilité d'hémodialyse ou de dialyse.
- si vous êtes dans un état de choc en phase aiguë.
- si vous présentez l'un des graves états suivants : accumulation critique de liquide dans les poumons, excès d'eau dans le corps et insuffisance cardiaque.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SMOFlipid 20 %, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter.
- avez des taux élevés de matières grasses (lipides) dans le sang.
- avez des difficultés à métaboliser (décomposer) les graisses, ce qui peut se produire en cas de :
 - problèmes rénaux ou hépatiques
 - diabète
 - pancréatite (inflammation du pancréas)
 - problèmes de thyroïde
 - infection grave

Autres mises en garde à connaître :

Tests sanguins et surveillance : Votre professionnel de la santé effectuera régulièrement des analyses de sang pendant votre traitement par SMOFlipid 20 %. Il vérifiera votre taux de glucose, d'électrolytes et de matières grasses dans le sang, ainsi que la santé de vos cellules sanguines et de votre foie et l'équilibre hydrique de votre corps. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer ces tests et en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits ou médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec SMOFlipid 20 % :

- les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins, tels que les dérivés de la coumarine ou l'héparine

SMOFlipid 20 % peut interférer avec certains résultats de laboratoire. Il est important de mentionner à tout professionnel de la santé faisant des tests que vous utilisez SMOFlipid 20 %.

Comment utiliser SMOFlipid 20 % :

- SMOFlipid 20 % vous sera administré dans un hôpital ou une clinique par un professionnel de la santé.
- Dans certains cas, après une formation appropriée, vous pourrez vous administrer vous-même à domicile SMOFlipid 20 %, dont la préparation a été effectuée par votre pharmacien.
- Dans tous les cas, une technique aseptique doit être suivie lors de l'administration de SMOFlipid 20 % afin de réduire le risque d'infection. SMOFlipid 20 % sera administré directement dans une veine sous forme de perfusion sur une période de 12 à 24 heures.

- Les professionnels de la santé peuvent mélanger à SMOFlipid 20 % des glucides, des acides aminés, des sels, des vitamines et des oligo-éléments pour répondre à vos besoins nutritionnels complets.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé déterminera la dose et le débit qui vous conviennent en fonction de vos besoins médicaux.

Directives d'utilisation et de manipulation

Avant d'utiliser SMOFlipid 20 %, vérifiez l'émulsion et la poche. L'émulsion doit avoir l'aspect du lait. Si des particules sont présentes dans l'émulsion, si sa couleur a changé, si la poche présente des fuites ou si elle est endommagée, jetez la poche et utilisez-en une nouvelle.

Chaque poche ne doit être utilisée qu'une seule fois. S'il reste de l'émulsion dans la poche après que vous vous êtes administré votre dose, jetez-la. N'utilisez pas une poche déjà partiellement utilisée.

Utilisez SMOFlipid 20 % immédiatement après en avoir retiré le suremballage.

Le médicament doit être à température ambiante pour être administré.

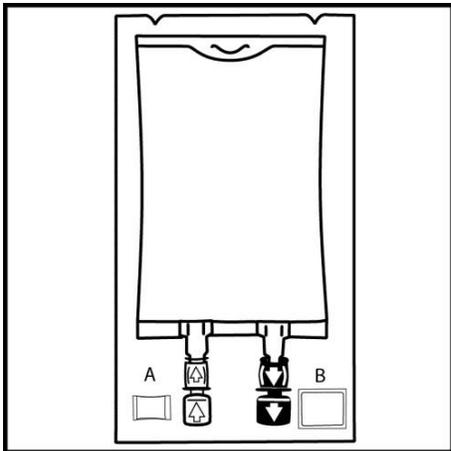


Figure 1

Avant de retirer le suremballage de la poche, vérifiez l'indicateur d'intégrité (Oxalert^{MC}). Il s'agit du sachet étiqueté « A » dans la figure 1. Si l'indicateur est noir, le suremballage est endommagé et le produit doit être jeté.

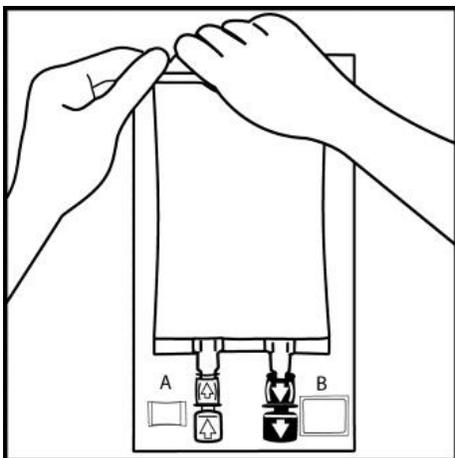


Figure 2

Déposer la poche sur une surface plane et propre. Retirer le suremballage en le déchirant à partir de l'encoche et en tirant sur la bordure de celui-ci le long de la poche contenue à l'intérieur.

Jeter le sachet (Oxalert^{MC}) "A" et l'absorbant d'oxygène "B".

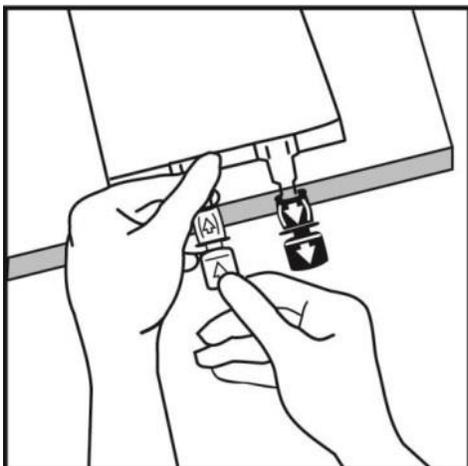


Figure 3

Si des additifs doivent être utilisés, rompre le témoin d'intégrité fléché de l'orifice blanc d'injection des additifs. Si aucun additif ne doit être utilisé, passer à la Figure 5.

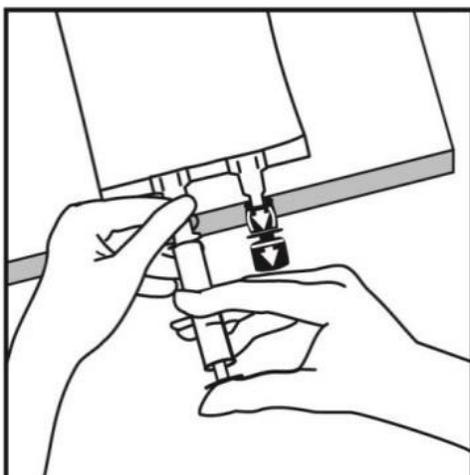


Figure 4

Insérer l'aiguille horizontalement à travers le centre de la paroi de l'orifice d'injection des additifs puis injecter les additifs selon les instructions de votre professionnel de la santé. Utiliser une seringue munie d'une aiguille de calibre 18 à 23 ayant une longueur maximale de 40 mm.

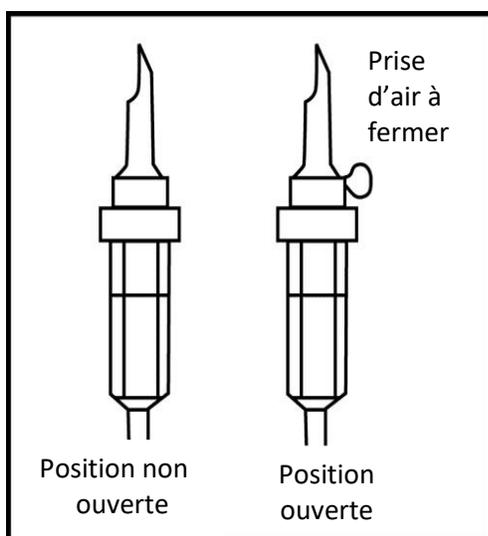


Figure 5

Utiliser un dispositif de perfusion sans prise d'air; s'il s'agit d'un dispositif muni d'une prise d'air, mettez la prise d'air en position fermée. Suivre les instructions d'utilisation du dispositif de perfusion. Utiliser un perforateur d'un diamètre de 5,6 mm \pm 0,1 mm conforme à la norme ISO 8536-4.

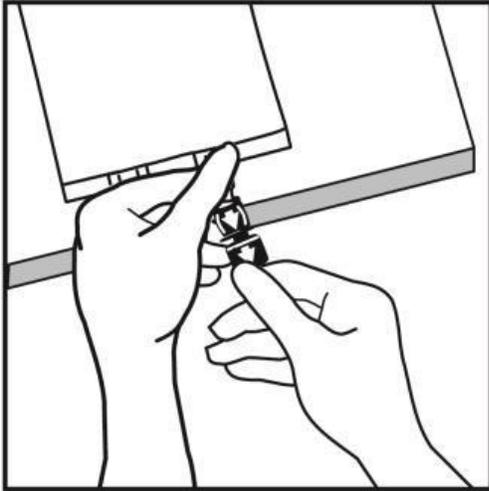


Figure 6

Romp le témoin d'intégrité fléché de l'orifice bleu de perfusion.

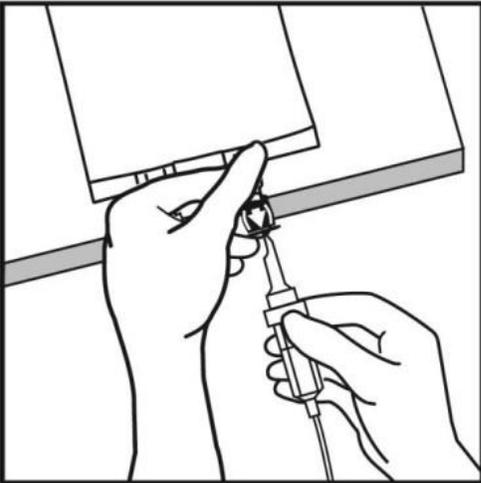


Figure 7

Tout en tenant la base de l'orifice de perfusion, insérer le perforateur à travers l'orifice de perfusion, en tournant le poignet légèrement jusqu'à ce que le perforateur soit introduit.

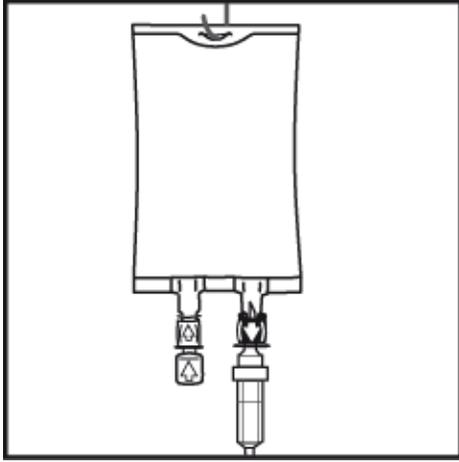


Figure 8

Suspendre la poche par la fente prévue à cet effet et commencer la perfusion.

Surdose :

Si vous croyez que vous avez reçu une dose trop élevée ou que SMOFlipid 20 % vous a été perfusé trop rapidement, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à un professionnel de la santé. En cas de surdosage, il existe un risque d'avoir reçu trop de matières grasses (lipides). C'est ce qu'on appelle un « syndrome de surcharge en graisses ». Dans ce cas, la perfusion de matières grasses (lipides) doit être interrompue ou, le cas échéant, poursuivie à une dose réduite. Pour plus d'informations, voir le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) ci-dessous.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SMOFlipid 20 %, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SMOFlipid 20 % ?

Il ne s'agit pas de tous les effets secondaires possibles lors de la prise de SMOFlipid 20 %. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- nausées, vomissements
- manque d'appétit
- frissons
- essoufflement

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Hypotension (pression artérielle basse) : vertiges, évanouissements, étourdissements, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout).		✓	
Hypertension (pression artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, vertiges ou évanouissements, douleur ou pression dans la poitrine, gonflement des chevilles et des jambes, coloration bleutée des lèvres et de la peau, accélération du pouls ou palpitations cardiaques.		✓	
Réaction allergique : difficultés à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées, vomissements, urticaire ou éruption cutanée, bouffées vasomotrices, maux de tête, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓
Syndrome de surcharge en graisses : fièvre, jaunissement de la peau et des yeux, douleurs abdominales, vomissements, pâleur de la peau, fatigue, perte d'énergie, essoufflement, faiblesse, gonflement des ganglions lymphatiques, infections fréquentes, ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude en cas de blessure, coma.		✓	
TRÈS RARE			
Priapisme : Érection de longue durée (plus de 4 heures) et douloureuse du pénis.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

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

Pour en savoir plus sur SMOFlipid 20 % :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la Monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données - Canada.ca](#)), le site Web du fabricant (<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 05 juillet 2023

Fresenius Kabi est une marque déposée de Fresenius Kabi SE.