

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr SmofKabiven<sup>MD</sup>**

Émulsion injectable d'acides aminés, électrolytes, dextrose et lipides  
(5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 %) ; p/v

Émulsion pour nutrition intraveineuse

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

Date de rédaction :  
20 août 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 185314

Fresenius Kabi est une marque déposée de Fresenius SE, SmofKabiven et SMOFlipid sont des marques de commerce de Fresenius Kabi AG et Biofine est une marque déposée de Fresenius Medical Care.

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b> | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                           | 3         |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....                               | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS .....  | 4         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                     | 4         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....   | 7         |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                                      | 13        |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....  | 14        |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                           | 15        |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....  | 19        |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION .....                         | 20        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....               | 25        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>                    | <b>30</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                    | 30        |
| ESSAIS CLINIQUES .....  | 35        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....   | 40        |
| MICROBIOLOGIE.....  | 43        |
| TOXICOLOGIE .....   | 43        |
| RÉFÉRENCES .....  | 51        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>           | <b>56</b> |

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Pr **SmofKabiven**<sup>MD</sup>

Émulsion injectable d'acides aminés, électrolytes, dextrose et lipides  
(5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 %) ; p/v

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration  | Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique  |
|-----------------------|---|---|
| Intraveineuse         | Émulsion injectable <b>SmofKabiven</b><br>[émulsion injectable d'acides aminés, électrolytes, dextrose et lipides (5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 %) ; p/v] | Phospholipides d'œuf purifiés<br>Tout- <i>rac</i> - $\alpha$ -tocophérol<br><br><i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement.</i> |

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

**SmofKabiven** [émulsion injectable d'acides aminés, électrolytes, dextrose et lipides (5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 %) ; p/v] est indiqué pour perfusion intraveineuse dans une veine centrale comme alimentation parentérale des patients adultes pour lesquels une alimentation par voie orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

SmofKabiven est un produit à trois constituants. Chacun d'eux est logé dans un compartiment séparé. Avant l'utilisation, les sceaux qui séparent les compartiments doivent être rompus pour mélanger les constituants.

#### **Gériatrie :**

SmofKabiven peut être utilisé chez les adultes, y compris les personnes âgées (consultez la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## CONTRE-INDICATIONS

SmofKabiven est contre-indiqué pour les patients qui présentent les problèmes suivants :

- Hypersensibilité aux protéines du poisson, des œufs, du soja ou des arachides ou à l'un des ingrédients actifs ou excipients
- Hyperlipidémie grave
- Insuffisance hépatique grave
- Problèmes graves de coagulation sanguine
- Erreurs congénitales du métabolisme des acides aminés
- Insuffisance rénale grave sans accès à l'hémodialyse ou à la dialyse
- Choc aigu
- Hyperglycémie incontrôlée
- Taux sérique pathologiquement élevé de l'un ou l'autre des électrolytes contenus
- Contre-indications d'ordre général en regard de la thérapie par perfusion : œdème pulmonaire aigu, hyperhydratation et insuffisance cardiaque décompensée
- Syndrome hémophagocytaire
- Conditions instables (p. ex., état post-traumatique grave, diabète non compensé, infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie, acidose métabolique, septicémie grave, déshydratation hypotonique et coma hyperosmolaire).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Il faut immédiatement arrêter la perfusion si des signes ou symptômes de réaction allergique apparaissent (p. ex., la fièvre, les frissons, les maux de tête, les éruptions cutanées ou la dyspnée).

SmofKabiven [émulsion injectable d'acides aminés, électrolytes, dextrose et lipides (5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 %) ; p/v] doit être perfusé avec précaution dans les conditions de métabolisme lipidique altéré qui peuvent se produire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, de diabète, de pancréatite, de déficience de la fonction hépatique, d'hypothyroïdisme et de septicémie.

Pour éviter les risques associés à une administration trop rapide, il est recommandé d'utiliser une perfusion continue et bien contrôlée, si possible avec une pompe volumétrique.

Les perturbations de l'équilibre hydrique et électrolytique (p. ex., taux sériques des électrolytes anormalement élevés ou bas) doivent être corrigés avant d'amorcer la perfusion de SmofKabiven.)

SmofKabiven doit être administré avec prudence aux patients sujets à la rétention des électrolytes. Une surveillance spéciale est requise au début de toute perfusion intraveineuse. En cas de signes anormaux, il faut cesser la perfusion.

La quantité de chacun des électrolytes à ajouter est déterminée par la condition clinique du patient et par un contrôle fréquent des taux sériques.

L'alimentation parentérale doit être administrée avec prudence dans les cas d'acidose métabolique, d'hypoxie cellulaire et d'osmolarité sérique accrue.

La perfusion d'alimentation parentérale peut être accompagnée d'une excrétion urinaire accrue des éléments traces, en particulier le cuivre et le zinc. Ce fait doit être pris en compte lors du dosage des éléments traces, plus particulièrement durant une alimentation parentérale à long terme. Les quantités de zinc présentes dans SmofKabiven [émulsion injectable d'acides aminés, électrolytes, dextrose et lipides (5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 %) ; p/v] doivent être évaluées.

Chez les patients sous-alimentés, le début de l'alimentation parentérale peut précipiter les déplacements de liquides avec pour résultat un œdème pulmonaire et une insuffisance cardiaque congestive ainsi qu'une diminution de la concentration sérique de potassium, phosphate, magnésium et vitamines hydrosolubles. Ces changements peuvent survenir dans les 24 à 48 heures. Par conséquent, une instauration lente et prudente de l'alimentation parentérale est recommandée pour ce groupe de patients, conjointement avec un suivi rapproché et des ajustements appropriés des liquides, électrolytes, minéraux et vitamines.

SmofKabiven ne doit pas être administré simultanément avec une transfusion sanguine utilisant le site Y sur la même tubulure de perfusion à cause du risque de pseudoagglutination.

Comme un risque accru d'infection est associé à l'utilisation d'une veine centrale, des précautions aseptiques rigoureuses doivent être observées pour éviter toute contamination durant l'insertion et la manipulation du cathéter.

Le syndrome de surcharge lipidique est un problème rare signalé avec les formulations lipidiques intraveineuses. Une capacité limitée ou réduite de métaboliser les lipides contenus dans SmofKabiven, de pair avec une clairance plasmatique prolongée pourrait provoquer ce syndrome caractérisé par une détérioration subite de l'état du patient accompagnée de fièvre, d'anémie, de leucopénie, de thrombocytopénie, de problèmes de coagulation, d'hyperlipidémie, d'infiltration graisseuse du foie (hépatomégalie), de détérioration de la fonction hépatique et de manifestations du système nerveux central (p. ex., le coma).

La cause du syndrome de surcharge lipidique n'a pas encore été élucidée, mais ce syndrome est généralement réversible à l'arrêt de la perfusion de l'émulsion lipidique. Bien que ce syndrome ait été fréquemment observé à la suite d'un dépassement de la posologie recommandée de l'émulsion lipidique, certains cas ont aussi été signalés après que la préparation ait été administrée conformément aux directives posologiques.

### **Cardiovasculaire**

L'état des liquides doit être surveillé de près chez les patients atteints d'œdème pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque.

## **Endocrinien/métabolisme**

Chez les patients atteints d'hyperglycémie, l'administration d'insuline exogène pourrait s'avérer nécessaire.

SmofKabiven doit être administré avec précaution en cas de déficience du métabolisme des acides aminés et des lipides susceptible de se produire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, de diabète, de pancréatite, de déficience de la fonction hépatique, d'hypothyroïdisme et de septicémie.

## **Hématologique**

Des taux lipidiques élevés dans le plasma pourraient compromettre certaines analyses sanguines, p. ex., l'hémoglobine.

## **Immunitaire**

Cette émulsion intraveineuse comporte de l'huile de soja, de l'huile de poisson et des phospholipides d'œuf qui peuvent provoquer de rares réactions allergiques. Une réaction allergique croisée a été observée entre l'huile d'arachide et l'huile de soja.

Si une réaction d'hypersensibilité se produit (signes ou symptômes de réaction anaphylactique tels que fièvre, frissons, transpiration, maux de tête, éruptions cutanées ou dyspnée), il faut cesser immédiatement la perfusion et apporter le traitement adéquat accompagné des mesures de soutien qui s'imposent jusqu'au retour à la normale.

## **Fonction rénale**

La prudence est de rigueur chez les insuffisants rénaux. L'ingestion d'électrolytes comme le phosphate et le potassium doit être surveillée attentivement afin de prévenir le risque d'hyperphosphatémie ou d'hyperkaliémie.

L'état des liquides et des électrolytes doit être surveillé de près chez ces patients.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de SmofKabiven chez des femmes enceintes. Aucune étude de toxicité sur la reproduction animale n'a été menée. Cependant, une alimentation parentérale peut s'avérer nécessaire durant la grossesse. Dans pareil cas, SmofKabiven ne doit être administré à une femme enceinte qu'après une évaluation médicale approfondie des risques potentiels par rapport aux avantages possibles.

### **Femmes qui allaitent :**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de SmofKabiven chez des femmes qui allaitent. Cependant, une alimentation parentérale peut s'avérer nécessaire en période d'allaitement. Dans pareil cas, SmofKabiven ne doit être administré à une femme enceinte qu'après une évaluation médicale approfondie des risques potentiels par rapport aux avantages possibles.

**Pédiatrie :**

Aucune étude n'a été réalisée auprès d'une population pédiatrique.

**Gériatrie :**

L'âge avancé ne semble pas influencer sur le métabolisme du SmofKabiven.

**Surveillance et essais de laboratoire**

L'équilibre hydrique et électrolytique, l'osmolarité sérique, les triglycérides sériques, l'équilibre acido-basique, le glucose sanguin (dextrose), la fonction hépatique et rénale, la numération globulaire, y compris les plaquettes, et les paramètres de coagulation doivent être surveillés pendant tout le traitement. Une surveillance quotidienne est recommandée durant la mise en place de l'alimentation parentérale et jusqu'à ce que le patient et les analyses de laboratoire soient stables, puis doit être suivie d'un contrôle régulier au besoin. La numération globulaire et la coagulation doivent être contrôlées lorsque des lipides sont administrés sur une période prolongée.

Chez les insuffisants rénaux, l'apport en phosphate et en potassium doit être soigneusement contrôlée afin de prévenir hyperphosphatémie et hyperkaliémie.

La capacité de l'individu à éliminer les lipides doit être surveillée conformément à la pratique normale. Pour ce faire, une vérification du taux de triglycérides sériques se fait en général pour s'assurer que le résultat ne dépasse pas 4 mmol/L durant la perfusion. Une surdose pourrait provoquer le syndrome de surcharge lipidique, voir EFFETS INDÉSIRABLES.

Le contenu lipidique de SmofKabiven peut nuire à certaines analyses de laboratoire (p. ex., la bilirubine, le lactate déshydrogénase, la saturation en oxygène, l'hémoglobine) si l'échantillon sanguin est pris avant que les lipides ne soient entièrement éliminés de la circulation sanguine. Les lipides sont généralement éliminés en 5 à 6 heures chez la plupart des patients.

**EFFETS INDÉSIRABLES****Aperçu des effets indésirables du médicament**

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

**Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques****SmofKabiven**

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais pourraient ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne devraient pas être comparés aux taux des essais cliniques portant sur un médicament différent. L'information recueillie lors d'essais cliniques sur les effets indésirables est utile pour l'identification des effets indésirables liés au médicament et sur les taux

approximatifs. Le tableau 8, sous la rubrique Essais cliniques, donne un aperçu des études mentionnées dans cette section.

Les événements indésirables dus au traitement (EIDT) considérés comme « au moins potentiellement liés » dans les études 03-3CB7-001 et 03-3CB8-001 sur SmofKabiven, sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1 – EIDT dus au médicament survenus dans les études 03-3CB7-001 et 03-3CB8-001**

| <b>EIDT dus au médicament classés par terme privilégié du MedDRA, n (%) de patients</b> | <b>SmofKabiven regroupé (N = 53)</b> | <b>Produit comparateur regroupé (N = 52)</b> |
|---|--------------------------------------|--|
| <b>Nombre de patients présentant au moins 1 EIDT</b>                                    | <b>17 (32,1)</b>                     | <b>13 (25,0)</b>                             |
| Vomissements  | 7 (13,2)                             | 2 (3,8)                                      |
| Nausées   | 5 (9,4)                              | 7 (13,5)                                     |
| Flatulence  | 4 (7,5)                              | 1 (1,9)                                      |
| Œdème   | 1 (1,9)                              | -  |
| Hyperglycémie   | 1 (1,9)                              | -  |
| Hypertension  | 1 (1,9)                              | -  |
| Thrombophlébite   | 1 (1,9)                              | 1 (1,9)                                      |
| Douleurs abdominales  | -                                    | 1 (1,9)                                      |
| Anémie  | -                                    | 1 (1,9)                                      |

Trié par fréquence dans le groupe-bassin



## SmofKabiven et SMOFlipid

Parmi les effets indésirables enregistrés au cours de 7 études sur SmofKabiven et SMOFlipid, le tableau 2 présente ceux de l'émulsion lipidique SmofKabiven, contenant 6 % d'huile de soja / 6 % de triglycérides à chaîne moyenne / 5 % d'huile d'olive / 3 % d'huile de poisson (p/v) observés chez les adultes sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 2 – Résumé des effets indésirables d'un médicament dus au traitement dans les études sur SmofKabiven et SMOFlipid**

| <b>Classé par système organique<br/>Effet indésirable (terme privilégié)</b> | <b>SmofKabiven<br/>ou SMOFlipid 20 %<br/>n = 316*<br/>(%)</b> | <b>Produit comparateur<br/>n = 315*<br/>(%)</b> |
|--|---|---|
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>   | <b>23 (7,3)</b>   | <b>18 (5,7)</b>                                 |
| Nausées  | 13 (4,1)  | 13 (4,1)  |
| Vomissements   | 13 (4,1)  | 6 (1,9)   |
| Flatulence   | 4 (1,3)   | 1 (0,3)   |
| Douleurs abdominales   | 1 (0,3)   | 1 (0,3)   |
| <b>Investigations</b>  | <b>10 (3,2)</b>   | <b>10 (3,2)</b>                                 |
| Augmentation des triglycérides sanguins                                      | 6 (1,9)   | 4 (1,3)   |
| Résultat anormal de test de la fonction hépatique                            | 2 (0,6)   | 3 (1,0)   |
| Taux de gamma-glutamyltransférase accru                                      | 1 (0,3)   | 3 (1,0)   |
| Phosphatase alcaline sanguine accrue   | 1 (0,3)   | 2 (0,6)   |
| Pression artérielle accrue   | 1 (0,3)   | 0   |
| Fréquence cardiaque accrue   | 1 (0,3)   | 0   |
| Enzymes hépatiques accrus  | 0   | 1 (0,3)   |
| Glycosurie   | 1 (0,3)   | 0   |
| <b>Troubles nutritionnels et métaboliques</b>                                | <b>8 (2,5)</b>  | <b>6 (1,9)</b>                                  |
| Hyperglycémie  | 5 (1,6)   | 3 (1,0)   |
| Hypertriglycémie   | 3 (0,9)   | 3 (1,0)   |
| Hyperchlorémie   | 1 (0,3)   | 0   |
| Hypernatrémie  | 1 (0,3)   | 0   |
| Acidose métabolique  | 0   | 1 (0,3)   |
| <b>Troubles hépatobiliaires</b>  | <b>6 (1,9)</b>  | <b>8 (2,5)</b>                                  |

**Tableau 2 – Résumé des effets indésirables d’un médicament dus au traitement dans les études sur SmofKabiven et SMOFlipid**

| <b>Classé par système organique<br/>Effet indésirable (terme privilégié)</b> | <b>SmofKabiven<br/>ou SMOFlipid 20 %<br/>n = 316*<br/>(%)</b> | <b>Produit comparateur<br/>n = 315*<br/>(%)</b> |
|--|---|---|
| Hyperbilirubinémie   | 4 (1,3)   | 5 (1,6)   |
| Cholestase   | 1 (0,3)   | 2 (0,6)   |
| Hépatite cytolytique   | 2 (0,6)   | 2 (0,6)   |
| <b>Troubles du système nerveux</b>   | <b>3 (0,9)</b>  | <b>2 (0,6)</b>                                  |
| Dysgueusie   | 2 (0,6)   | 0   |
| Maux de tête   | 1 (0,3)   | 1 (0,3)   |
| Tremblements   | 0   | 1 (0,3)   |
| <b>Troubles généraux et réactions au<br/>point d’administration</b>          | <b>2 (0,6)</b>  | <b>3 (1,0)</b>                                  |
| Œdème  | 1 (0,3)   | 0   |
| Pyrexie  | 1 (0,3)   | 0   |
| Érythème au point de perfusion   | 0   | 1 (0,3)   |
| Enflure au point de perfusion  | 0   | 1 (0,3)   |
| Malaise thoracique   | 0   | 1 (0,3)   |
| Douleur  | 0   | 1 (0,3)   |
| <b>Troubles vasculaires</b>  | <b>2 (0,6)</b>  | <b>1 (0,3)</b>                                  |
| Thrombophlébite  | 1 (0,3)   | 1 (0,3)   |
| Hypertension   | 1 (0,3)   | 0   |
| <b>Blessure, empoisonnement et<br/>complications procédurales</b>            | <b>0</b>  | <b>2 (0,6)</b>                                  |
| Surdose accidentelle   | 0   | 1 (0,3)   |
| Syndrome post-chirurgie gastrique  | 0   | 1 (0,3)   |
| <b>Infections et infestations</b>  | <b>0</b>  | <b>1 (0,3)</b>                                  |
| Septicémie à <i>Enterobacter</i>   | 0   | 1 (0,3)   |
| <b>Troubles sanguins et du système<br/>lymphatique</b>                       | <b>0</b>  | <b>1 (0,3)</b>                                  |
| Anémie   | 0   | 1 (0,3)   |

**Tableau 2 – Résumé des effets indésirables d'un médicament dus au traitement dans les études sur SmofKabiven et SMOFlipid**

| <b>Classé par système organique<br/>Effet indésirable (terme privilégié)</b> | <b>SmofKabiven<br/>ou SMOFlipid 20 %<br/>n = 316*<br/>(%)</b> | <b>Produit comparateur<br/>n = 315*<br/>(%)</b> |
|--|---|---|
| <b>Troubles musculosquelettiques et des<br/>tissus conjonctifs</b>           | <b>0</b>  | <b>1 (0,3)</b>                                  |
| Spasmes musculaires  | 0   | 1 (0,3)   |

Il est à noter que les chiffres apparaissant dans chaque colonne peuvent ne pas s'additionner puisqu'un même sujet peut avoir présenté plus d'un effet indésirable.

\*Nombre total de patients traités.

### **Effets indésirables peu courants d'un médicament durant les essais cliniques (< 1 %)**

Sans objet. Aucun effet indésirable du médicament n'a été signalé au cours d'études cliniques autres que ceux mentionnés au tableau 1.

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Aucune modification cliniquement pertinente indiquant une altération des fonctions corporelles n'a été notée dans le cadre de l'étude et aucune différence notable n'a été observée entre les groupes de traitement.

La composante d'acides aminés de SmofKabiven a été comparée dans le cadre d'une étude clinique avec une autre solution d'acides aminés approuvée en Europe. Dans l'étude d'innocuité portant sur Aminoven 10 % (AS-CS-01-FR), l'incidence des effets indésirables du médicament associés à Aminoven 10 % était comparable à celle du groupe Nutrilamine 16 chez 30 patients aux soins intensifs.

**Tableau 3 – Effets indésirables du médicament dans l'étude Aminoven 10 % AS-CS-01-FR**

| <b>Système organique</b>             | <b>Groupe Aminoven 10 %</b> | <b>Groupe comparateur</b> |
|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| <b>Troubles hépatiques</b>           |                             |                           |
| Élévation de la phosphatase alcaline | 1 (7,5 %)                   | 1 (7,5 %)                 |
| <b>Troubles métaboliques</b>         |                             |                           |
| Hyperglycémie + polyurie osmotique   | 1 (7,5 %)                   | -                         |

### **Effets indésirables du médicament signalés depuis la commercialisation du produit**

Les effets indésirables du médicament observés durant l'administration des émulsions pour alimentation intraveineuse en général, y compris SmofKabiven, et spontanément signalés après la commercialisation du produit sont les suivants :

**Tableau 4 – Fréquence des effets indésirables des médicaments pour les émulsions lipidiques\***

| Classé par système organique                             | Effet indésirable du médicament  | Fréquence d'apparition                     |
|--|--|--|
| Troubles du système immunitaire                          | Réactions d'hypersensibilité (p. ex., réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, éruptions cutanées, urticaire, rougeurs, maux de tête) | Rare<br>( $> 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$ )      |
| Troubles cardiaques                                      | Tachycardie  | Rare<br>( $> 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$ )      |
| Troubles vasculaires                                     | Hypotension, hypertension  | Rare<br>( $> 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$ )      |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux      | Dyspnée  | Rare<br>( $> 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$ )      |
| Troubles gastro-intestinaux                              | Perte d'appétit, nausées, vomissements   | Peu fréquent<br>( $\geq 0,1\%$ – $< 1\%$ ) |
| Troubles nutritionnels et métaboliques                   | Taux plasmatique des enzymes hépatiques élevé  | Peu fréquent<br>( $\geq 0,1\%$ – $< 1\%$ ) |
| Troubles mammaires et de l'appareil reproducteur         | Priapisme  | Très rare<br>( $\leq 0,01\%$ )             |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | Légère augmentation de la température corporelle   | Courant<br>( $\geq 1\%$ – $< 10\%$ )       |
|  | Frissons, étourdissements, maux de tête  | Peu fréquent<br>( $\geq 0,1\%$ – $< 1\%$ ) |
|  | Sensation de chaud ou de froid, pâleur, cyanose,<br><br>Douleurs au cou, au dos, aux os, à la poitrine et à l'aîne                         | Rare<br>( $> 0,01\%$ – $\leq 0,1\%$ )      |

\*S'applique aux émulsions lipidiques en général et, par conséquent, à l'alimentation parentérale comportant des lipides.

Comme c'est le cas avec toutes les perfusions parentérales, une extravasation est possible et son traitement doit s'effectuer en fonction des symptômes.

Dans le cas où les effets secondaires suivants se produirait durant la perfusion de **SmofKabiven** [émulsion injectable d'acides aminés, électrolytes, dextrose et lipides (5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 %) ; p/v], il faut cesser la perfusion ou, si nécessaire, poursuivre à raison d'une posologie réduite.

Les effets indésirables du médicament observés durant l'administration des émulsions pour alimentation intraveineuse en général, y compris SMOFlipid, et spontanément signalés après la commercialisation du produit sont présentés dans le tableau 4.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

Certains produits médicinaux, comme l'insuline par exemple, pourraient interférer avec le système lipase de l'organisme. Ce type d'interaction semble toutefois être d'une importance clinique limitée.

L'héparine intraveineuse administrée à doses cliniques et certains médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) provoquent une augmentation transitoire de la libération de lipoprotéine lipase dans la circulation. Il peut initialement en résulter un accroissement de la lipolyse du plasma, suivi d'une diminution transitoire de la clairance des triglycérides.

**Tableau 5 – Interactions médicament-médicament possibles**

| Nom propre              | Réf. | Effet  | Commentaire clinique   |
|-------------------------|------|--|--|
| Héparine, AINS          | 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.   |
| Insuline                | T    | Peut nuire à la sécrétion de lipase dans l'organisme                       | Ces résultats sont basés sur la recherche fondamentale et n'ont pas été déclarés comme effets indésirables en pratique clinique.   |
| Dérivés de la coumarine | T    | Peuvent atténuer l'effet anticoagulant                                     | L'huile de soja renferme, à l'état naturel, de la vitamine K <sub>1</sub> . Cependant, cette teneur est si faible dans SmofKabiven qu'elle ne devrait pas entraîner de modifications notables de la coagulation chez les patients traités par des dérivés de la coumarine. |

Légende : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; T = théorique

### Interactions médicament-aliment

Aucune étude sur les interactions entre les aliments et SmofKabiven n'a été menée.

### Interactions avec les plantes médicinales

Aucune étude sur les interactions entre les plantes médicinales et SmofKabiven n'a été menée.

### Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Des taux élevés de lipides plasmatiques peuvent interférer avec à certains examens de laboratoire, p. ex., le dosage de l'hémoglobine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La capacité des patients à éliminer les lipides et à métaboliser le glucose et l'azote, ainsi que leurs besoins nutritionnels détermineront la posologie et le débit de perfusion. La dose doit être individualisée en regard de l'état clinique du patient et de son poids corporel (p.c.).

Les besoins en azote pour le maintien de la masse protéique corporelle dépendent de l'état du patient (p. ex., son état nutritionnel et le degré de stress catabolique ou de son anabolisme).

Les besoins sont les suivants : 0,6 à 0,9 g d'acides aminés/kg de p.c./jour (0,10 à 0,15 g d'azote/kg de p.c./jour) dans une situation nutritionnelle normale ou dans des conditions de stress catabolique léger. Chez les patients présentant un stress métabolique de modéré à élevé avec ou sans malnutrition, les besoins sont les suivants : 0,9 à 1,6 g d'acides aminés/kg de p.c./jour (0,15 à 0,25 g d'azote/kg de p.c./jour). Dans certaines conditions très particulières (p. ex., brûlures ou anabolisme marqué), le taux d'azote doit être encore plus élevé.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### *Posologie*

La plage posologique de 13 à 31 mL de SmofKabiven/kg de p.c./jour correspond à 0,6 à 1,6 g d'acides aminés/kg de p.c./jour (0,10 à 0,25 g d'azote/kg de p.c./jour) et 14 à 35 kcal/kg de p.c./jour de l'énergie totale (12 à 27 kcal/kg de p.c./jour d'énergie non protéique). Ces chiffres couvrent les besoins de la majorité des patients. Chez les patients obèses, la dose doit être basée sur le poids idéal évalué.

#### *Débit de perfusion*

Le débit de perfusion maximum de dextrose (glucose) est de 0,25 g/kg de p.c./h, de 0,10 g/kg de p.c./h pour les acides aminés et de 0,15 g/kg de p.c./h pour les lipides.

Pour SmofKabiven, le débit de perfusion ne doit pas dépasser 2,0 mL/kg de p.c./h pour fournir un apport de 0,25 g de dextrose (glucose), 0,10 g d'acides aminés et 0,08 g de lipides/kg de p.c./h. La durée de perfusion recommandée est de 14 à 24 heures.

#### *Dose quotidienne maximale*

La dose quotidienne maximale recommandée de SmofKabiven est de 35 mL/kg de p.c./jour pour fournir un apport de 1,8 g d'acides aminés/kg de p.c./jour (correspondant à 0,28 g d'azote/kg de p.c./jour), 4,5 g de dextrose (glucose)/kg de p.c./jour, 1,33 g de lipides/kg de p.c./jour et 39 kcal/kg de p.c./jour d'énergie totale (correspondant à 31 kcal/kg de p.c./jour d'énergie non protéinée).

Les quatre différents formats de SmofKabiven sont conçus pour les patients dont les besoins nutritionnelles sont basiques, modérées ou élevées. Pour obtenir une alimentation parentérale totale, il convient d'ajouter à SmofKabiven des éléments traces, des vitamines et possiblement des électrolytes (en tenant compte des électrolytes qui sont déjà présents dans SmofKabiven) compte tenu des besoins particuliers du patient.

## **Administration**

**SmofKabiven** [émulsion injectable d'acides aminés, électrolytes, dextrose et lipides (5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 %) ; p/v] est conçu en vue d'une perfusion dans une veine centrale une fois les sceaux verticaux et horizontaux rompus et le contenu des divers compartiments bien mélangés. (Voir INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION.)

SmofKabiven ne peut être mélangé qu'à d'autres produits médicaux pour lesquels une compatibilité a été documentée (voir INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION).

La ceftriaxone ne doit pas être administrée simultanément avec des solutions intraveineuses comportant du calcium dans la même ligne de perfusion (p. ex., en utilisant le site Y de la même tubulure) à cause du risque de précipitation du sel de ceftriaxone calcique. Si la même tubulure de perfusion est utilisée pour l'administration séquentielle, la ligne doit être rincée à fond avec un liquide compatible entre les perfusions.

## **SURDOSAGE**

Si des symptômes de surdose de lipides ou d'acides aminés apparaissent, la perfusion doit être soit réduite, soit arrêtée. Il n'y a aucun antidote spécifique pour une surdose. Les procédures d'urgence doivent consister en des mesures générales de soutien, en portant une attention particulière aux systèmes respiratoire et cardiovasculaire. Une surveillance biochimique attentive est essentielle et les anomalies spécifiques doivent être traitées de façon appropriée.

Si une hyperglycémie survient, elle doit être traitée conformément à la situation clinique, soit par l'administration appropriée d'insuline, soit par le réglage du débit de perfusion.

La surdose pourrait aussi provoquer une surcharge liquidienne, un déséquilibre des électrolytes et une hyperosmolarité sérique.

Dans de rares cas graves, une thérapie de substitution rénale pourrait être envisagée.

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'objectif principal de l'alimentation parentérale est de fournir une quantité adéquate de calories et protéines afin de régir l'apport en nutriments requis et prévenir la malnutrition et les

complications qui y sont associées lorsque le patient est incapable de recevoir une alimentation orale ou parentérale adéquate. SmofKabiven fournit les trois macronutriments : glucose (p. ex., dextrose), acides aminés et lipides composés d'acides gras saturés, plus particulièrement les TCM (triglycérides à chaîne moyenne), les acides gras monoinsaturés et polyinsaturés (acides gras essentiels), conjointement avec les électrolytes (sodium, potassium, magnésium, calcium, phosphate, zinc, sulfate, chlorure et acétate).

Les acides aminés offrent les substrats de base servant à la synthèse protéique dans tous les tissus et sont les précurseurs métaboliques et les intermédiaires de nombreuses autres molécules et voies biochimiques. Les acides aminés qui sont en excédent par rapport aux besoins ne sont pas emmagasinés, mais utilisés comme carburant métabolique. Le groupe alpha-amine est retiré et le squelette carboné restant est transformé en acétyl CoA, acétoacétyl CoA, pyruvate, alpha-cétoglutarate, succinate, fumarate ou oxaloacétate.

Un approvisionnement adéquat d'acides aminés est requis pour la synthèse protéique et pour une dégradation protéique réduite, en particulier dans les situations métaboliques où la dégradation des protéines endogènes est accrue, comme c'est le cas dans de nombreuses maladies cataboliques aiguës ou chroniques.

Le dextrose (glucose) est la principale source d'énergie pour les cellules. Toutes les cellules du corps ont la capacité de métaboliser le dextrose (glucose) pour le transformer en pyruvate (glycolyse), qui sera ensuite être oxydé dans la mitochondrie le cas échéant ou converti de façon anaérobie en lactate. Les canaux d'entrée du dextrose dans les cellules sanguines peuvent être activés par l'insuline ou, comme c'est le cas avec les globules rouges, être indépendants de l'insuline. Le dextrose peut être emmagasiné dans le foie sous forme de glycogène sous l'influence de l'insuline, puis reconverti au besoin.

Les lipides doivent faire partie intégrante du régime d'alimentation parentérale. Les acides gras représentent la forme d'énergie la plus dense au niveau calorique (9 kcal/g par rapport à environ 4 kcal/g de glucose ou d'acides aminés). Les acides gras peuvent être oxydés ou incorporés aux membranes cellulaires et agir comme précurseurs pour les prostaglandines, les leucotriènes, les thromboxanes ou autres molécules bioactives en tant que régulateurs de l'expression génétique et comme modulateurs des fonctions hormonales. Les acides gras jouent également un rôle dans la propagation des impulsions nerveuses et dans l'absorption des vitamines liposolubles provenant de l'alimentation.

Les deux acides gras essentiels (AGE) que sont l'acide linoléique, un acide gras polyinsaturé (AGPI) oméga-6, et l'acide  $\alpha$ -linoléique, un acide gras polyinsaturé oméga-3, doivent être fournis par intraveineuse si l'intestin est dysfonctionnel. Les acides gras oméga-3 à longue chaîne, plus particulièrement l'acide eicosapentaénoïque (AEP) et l'acide docosahexaénoïque (ADH) provenant de l'huile de poisson contribuent directement à fournir des taux élevés d'icosanoïdes sans devoir allonger l'acide  $\alpha$ -linoléique, et présentent des effets bénéfiques sur les membranes cellulaires et les processus inflammatoires.



Le gras emmagasiné devient une source majeure de carburant une fois la réserve de glucides (glycogène) épuisée. Les acides gras à longue chaîne (AGLC) contournent la circulation portale, arrivent dans le flux périphérique et sont emmagasinés dans les tissus adipeux jusqu'à ce qu'on en ait besoin. En réponse à une diminution des taux d'insuline, les AGLC sont libérés et utilisés par le tissu musculaire pour la production d'énergie.

Les électrolytes sont importants pour toutes les cellules et exécutent des fonctions vitales dans l'organisme. Le sodium et le chlorure sont les électrolytes prédominants dans le liquide extracellulaire et sont essentiels à l'équilibre liquide acide-base. Le potassium est le principal électrolyte intracellulaire et il joue un rôle important dans la synthèse protéinique et la transmission nerveuse. Le calcium est requis pour la formation osseuse, le signal cellulaire et diverses réactions enzymatiques. Le phosphate est important pour le bon maintien des os ainsi que pour la formation des composés énergétiques. Le magnésium régule de nombreuses réactions enzymatiques. De nombreux enzymes dépendent du zinc pour l'activité catalytique.

### **Pharmacodynamie**

L'émulsion lipidique du SmofKabiven se compose de SMOFlipid et possède une taille des particules et des propriétés biologiques similaires à celles des chylomicrons endogènes. Les divers composants de SMOFlipid, c.-à-d. l'huile de soja, les triglycérides à chaîne moyenne, l'huile d'olive et l'huile de poisson possèdent tous leurs propres propriétés pharmacodynamiques. Le contenu énergétique (9 kcal/g) est le même pour tous les acides gras.

L'huile de soja est riche en acides gras essentiels (acide linoléique et acide alpha-linolénique). L'acide linoléique, un acide gras oméga-6, est le plus abondant. Le rapport de l'acide gras oméga-6/oméga-3 dans le SMOFlipid à 20 % est d'environ 2,5:1.

Les acides gras à chaîne moyenne sont rapidement oxydés.

L'huile d'olive fournit essentiellement de l'énergie sous forme d'acides gras monoinsaturés, lesquels sont bien 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 (AEP) et en acide docosahexaénoïque (ADH). L'ADH est un composant structural important des membranes cellulaires tandis que l'AEP est un précurseur des éicosanoïdes tels les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes, modulant ainsi l'inflammation.

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

Les acides aminés servent à la synthèse protéinique tissulaire et tout surplus est canalisé vers un certain nombre de voies métaboliques. Des études ont démontré un effet thermogène de la perfusion d'acide aminé.

Le dextrose contribue au maintien ou au réapprovisionnement du statut nutritionnel normal par l'approvisionnement en énergie.

### **Pharmacocinétique**

Les ingrédients de SmofKabiven (acides aminés avec électrolytes, lipides, dextrose) sont distribués, métabolisés et éliminés de la même façon que s'ils avaient été administrés séparément. La biodisponibilité des substances intraveineuses en perfusion comme SmofKabiven est de 100 %.

Les divers triglycérides que contient SmofKabiven présentent des taux de clairance variables. Celle-ci est plus rapide dans le cas des triglycérides à chaîne moyenne (TCM). L'huile de poisson mélangée aux triglycérides à longue chaîne (TLC) présente la même clairance que les TLC seuls.

La principale propriété pharmacocinétique des acides aminés et électrolytes par perfusion est que les acides aminés administrés par intraveineuse atteignent directement la circulation systémique.

Selon l'état nutritionnel, le dextrose peut être rapidement métabolisé en dioxyde de carbone et en eau, emmagasiné dans le foie et les muscles sous forme de glycogène ou converti en gras dans les tissus adipeux.

### **Populations et affections particulières**

Aucune donnée pharmacocinétique n'a été obtenue pour les populations de patients ou les affections particulières.

**Pédiatrie :** Des études exploratoires ont été menées sur le composé lipidique, mais aucune étude pivot de confirmation n'a été présentée. Aucune étude pédiatrique du SmofKabiven n'a été menée.

**Gériatrie :** Le métabolisme du SmofKabiven ne semble pas être affecté chez les personnes âgées.

**Sexe :** Le métabolisme du SmofKabiven 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 stéatose et se solder par une aggravation de l'insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :** Comme SmofKabiven ajoutent au volume circulatoire, il est important de présenter une fonction rénale adéquate. En cas de défaillance rénale, il est recommandé de recourir à une thérapie de substitution rénale en raison du risque de surcharge liquidienne.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Durée de vie du produit à l'intérieur d'un suremballage : 24 mois

Entreposez entre 15 °C et 25 °C. Ne congelez pas le produit.

N'utilisez pas SmofKabiven après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Entreposez les sacs dans le suremballage.

Administrez le produit sitôt le suremballage retiré.

N'utilisez pas si le sac est endommagé. N'utilisez le produit que si les solutions d'acides aminés et de dextrose sont transparentes et non colorées ou légèrement jaunes et que l'émulsion lipidique est blanche, opaque et homogène. Le contenu des trois compartiments séparés doit être bien mélangé avant l'utilisation et avant que tout additif puisse être introduit par l'orifice d'ajout.

Une fois le sac activé, s'assurer que les joints verticaux entre les compartiments sont rompus au moins à partir des pliures et jusqu'aux orifices. Ensuite, il faut retourner plusieurs fois le sac afin d'obtenir un mélange homogène qui ne présente aucun signe de séparation de phase. Les sections supérieures aux pliures des joints verticaux et du joint horizontal peuvent rester fermées.

N'utilisez que les tubulures et rallonges qui sont sans DEHP.

Pour utilisation unique seulement. Jetez toute portion inutilisée de l'émulsion.

### **Durée de conservation après mélange**

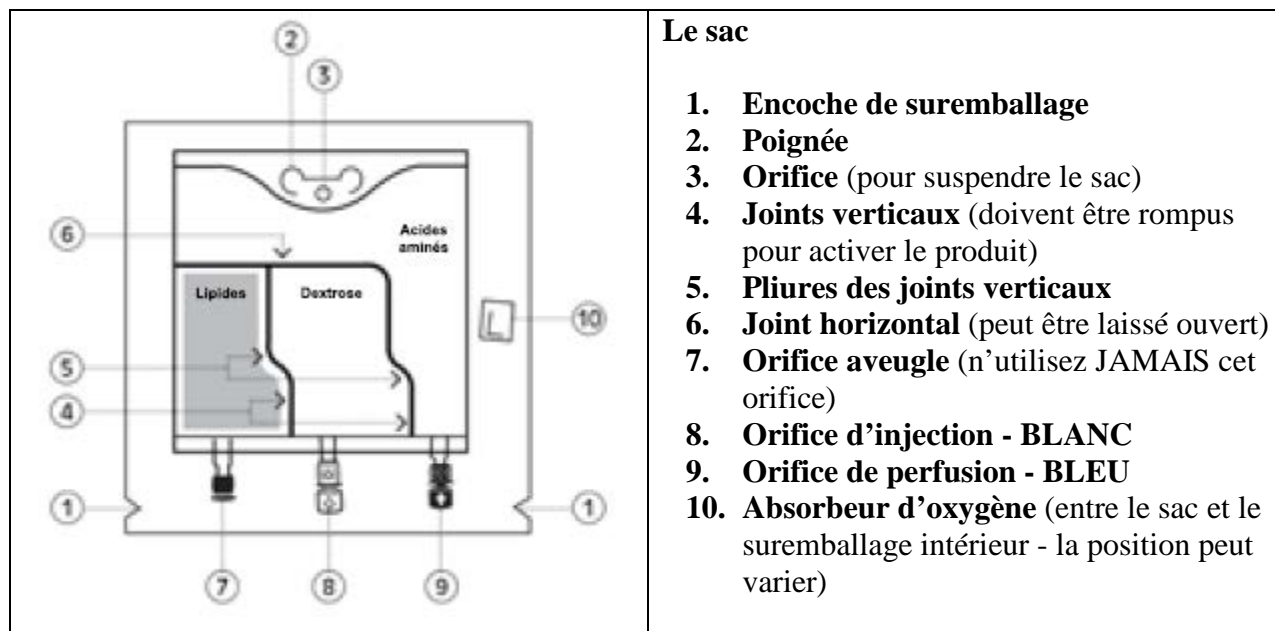
La stabilité chimique et physique après ouverture et mélange des trois compartiments a été évaluée à 36 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après mélange et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C.

### **Durée de conservation après mélange à des additifs**

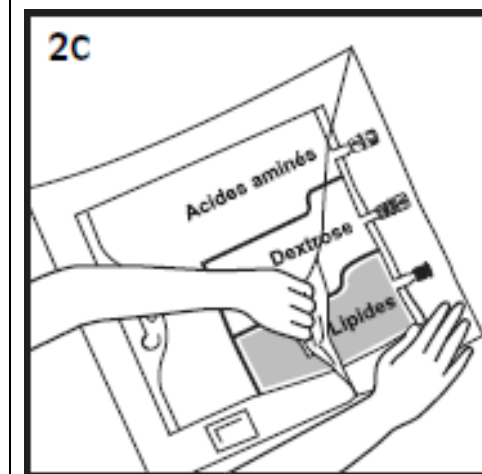
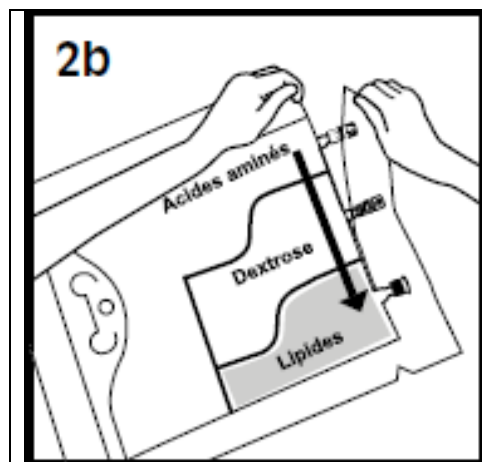
D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après l'ajout et le mélange des additifs. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après mélange et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C. Ne pas congeler.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

Avant d'administrer le produit présenté dans un sac en plastique, prenez un moment pour revoir ces directives :

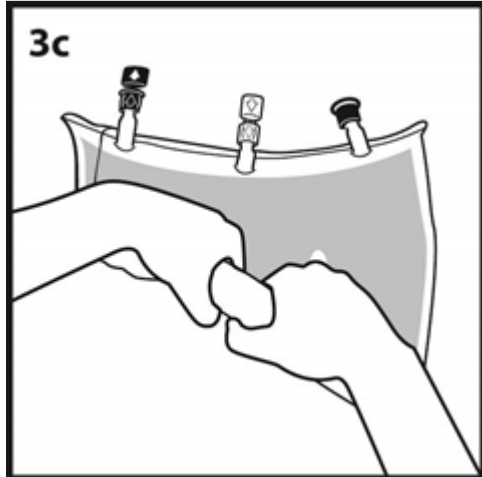
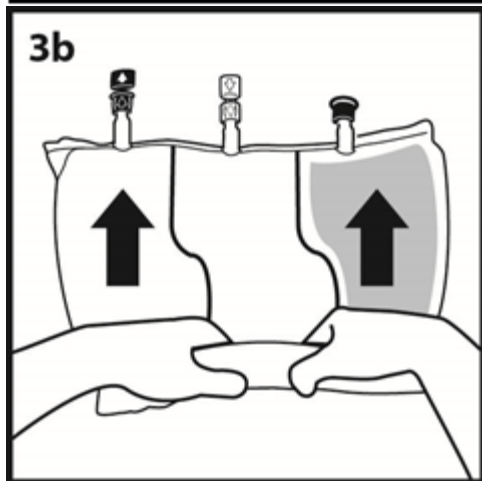
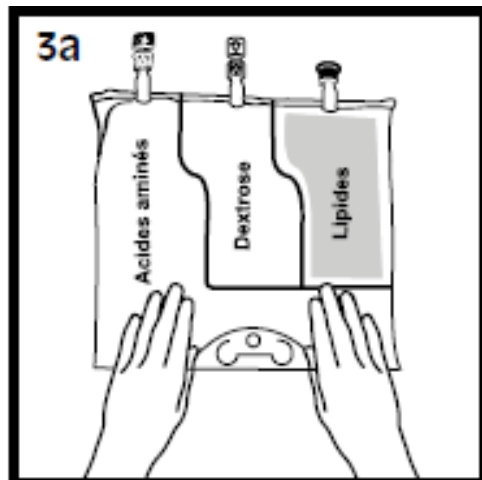


|  |   |
|--|---|
|  | <ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>INSPECTER LE SAC AVANT L'ACTIVATION.</b><br/>SmofKabiven est un sac à 3 compartiments :<ul style="list-style-type: none"><li>- Le premier compartiment est <b>BLANC</b>.</li><li>- Deux compartiments sont <b>TRANSPARENTS</b>.</li></ul>a) Jetez le sac si :<ul style="list-style-type: none"><li>- Plus d'un compartiment est <b>BLANC</b>.</li><li>- La solution est <b>JAUNE</b>.</li><li>- Les joints sont déjà <b>ROMPUS</b>.</li></ul></li></ol> |
|--|---|



**2. RETIREZ LE SUREMBALLAGE.**

- a) Déposez le sac sur une surface plane et propre.
- b) Déchirez à partir de l'encoche de suremballage qui se trouve près des orifices.**
- c) Déchirez les côtés longs pour avoir accès au sac intérieur.**
- d) Jetez le suremballage et l'absorbant d'oxygène.



### 3. ACTIVEZ LE SAC.

- a) Déposez le sac sur une surface propre et plate, avec le texte tourné vers le haut et les orifices pointant dans la direction opposée à vous.
- b) Enroulez fermement à partir du haut du sac vers les orifices du bas.
- c) Appliquez de la pression jusqu'à ce que les deux joints verticaux soient rompus et que tout le contenu soit blanc. Le bris des joints verticaux pourrait demander jusqu'à 5 secondes de pression continue.

**REMARQUE :** Les deux joints verticaux doivent être rompus à partir des pliures des orifices. Il n'est pas indispensable de rompre la section supérieure des joints verticaux et du joint horizontal.

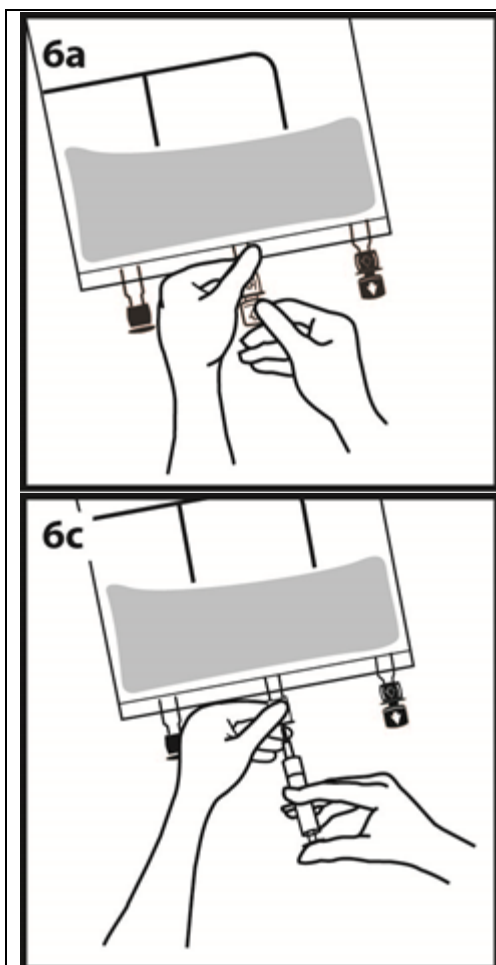
- d) Une fois les deux joints verticaux rompus, mélangez soigneusement le contenu en retournant le sac au moins trois fois afin d'obtenir un mélange homogène.

### 4. INSPECTEZ LE SAC POUR CONFIRMER SON ACTIVATION.

- Un sac activé présente deux joints verticaux rompus, des pliures jusqu'aux orifices, et tout le contenu blanc.

### 5. IDENTIFIEZ L'ORIFICE APPROPRIÉ.

- L'orifice d'injection est **BLANC** avec une flèche pointant en direction du sac.
- L'orifice de perfusion est **BLEU** avec une flèche pointant en direction opposée du sac.



## 6. AJOUTEZ LES ADDITIFS (si prescrit).

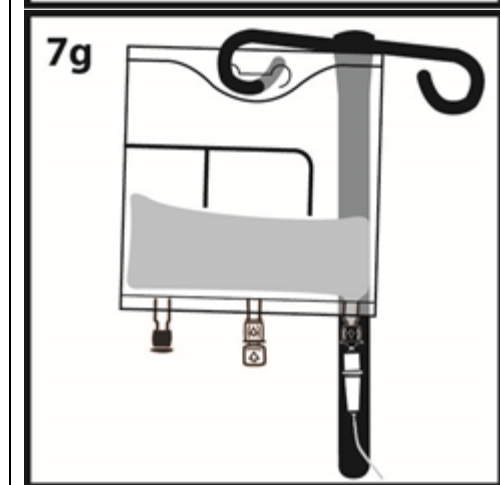
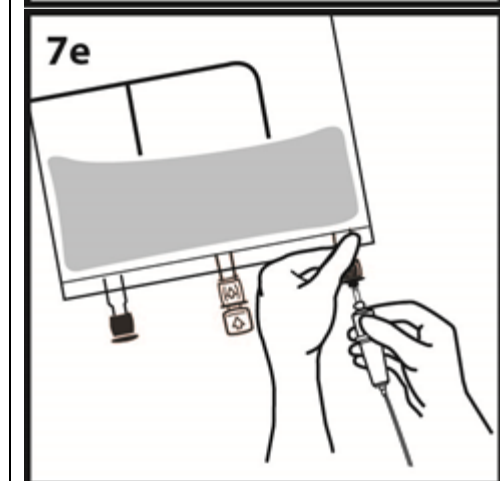
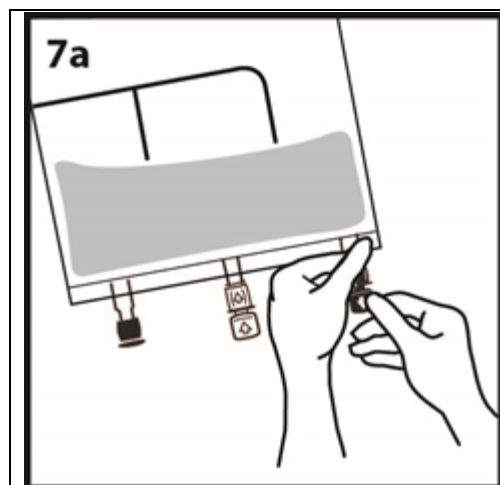
**MISE EN GARDE :** Veillez à ce que les additifs soient compatibles.

Afin d'obtenir une alimentation parentérale totale, des éléments traces, des vitamines et possiblement des électrolytes (en tenant compte des électrolytes déjà présents dans le SmofKabiven) doivent être ajoutés en fonction des besoins de chaque patient.

Les additifs doivent être soigneusement mélangés aux composantes.

- a) **Immédiatement avant l'injection des additifs, rompez le capuchon de l'orifice d'injection (BLANC) dont la flèche pointe en direction du sac.**
- b) Tenez la base de l'orifice d'injection à l'horizontale.
- c) **Insérez l'aiguille horizontalement à travers le centre du septum de l'orifice d'injection et injectez les additifs.**
- d) Répétez au besoin en employant une technique aseptique.
- e) Mélangez bien après chaque additif.

**REMARQUE :** La membrane de l'orifice d'injection est stérile lors du premier usage. Employez la technique aseptique pour les additifs subséquents. Le septum peut être percé jusqu'à 10 fois avec une aiguille de taille recommandée, soit 18 à 23 G, de 40 mm



## 7. PERFOREZ ET SUSPENDEZ LE SAC.

- a) **Immédiatement avant d'insérer la tubulure de perfusion, rompez le capuchon de l'orifice de perfusion (BLEU) dont la flèche pointe dans la direction opposée au sac.**
- b) Utilisez une tubulure de perfusion standard sans prise d'air ou fermez la prise d'air si vous utilisez une tubulure avec prise d'air. Nous recommandons l'emploi d'un filtre en ligne de 1,2 µm.
- c) Fermez la pince à roulette de la tubulure de perfusion.
- d) Maintenez la base de l'orifice de perfusion.
- e) **Insérez le perforateur à travers l'orifice de perfusion en tournant légèrement le poignet jusqu'à ce que le perforateur s'insère.**
- f) Soulevez et tenez le sac des deux mains.
- g) **Suspendez le sac par l'orifice qui est sous la poignée.**

**REMARQUE :** La membrane de l'orifice de perfusion est stérile lors du premier usage. Utilisez des tubulures de perfusion (conformes à la norme ISO 8536-4) avec un perforateur d'un diamètre de 5,5 à 5,7 mm.



## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SmofKabiven [émulsion injectable d'acides aminés, électrolytes, dextrose et lipides (5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 %) ; p/v] est constitué d'un sac à trois compartiments. Chaque sac contient les volumes partiels suivants selon les volumes des quatre format de sacs..

|   | <b>986 mL</b> | <b>1 477 mL</b> | <b>1 970 mL</b> | <b>2 463 mL</b> | <b>Par 100 mL</b> |
|---|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| Solution d'acides aminés avec électrolytes (mL) | 500           | 750             | 1 000           | 1 250           | 50,8              |
| Dextrose 42 % (mL)                              | 298           | 446             | 595             | 744             | 30,2              |
| Émulsion lipidique (mL)                         | 188           | 281             | 375             | 469             | 19,0              |

Ceci correspond aux compositions totales suivantes :

**Tableau 6 – Contenu du produit mélangé**

| <b>Contenu du produit mélangé</b>                  |  |          |
|--|--|----------|
| <b>Composition</b>                                 | <b>SmofKabiven</b>                       |          |
| Lipides (g/100 mL)                                 | 3,8                                      |          |
| Dextrose anhydre (g/100 mL)                        | 12,7                                     |          |
| Acides aminés (g/100 mL)                           | 5,1                                      |          |
| Azote total (g/100 mL)                             | 0,8                                      |          |
| <b>Lipides</b><br>(mg/100mL)                       | Huile de soja raffinée                   | 1 140 mg |
|  | Triglycérides à chaîne moyenne           | 1 140 mg |
|  | Huile d'olive raffinée                   | 950 mg   |
|  | Huile de poisson riche en acides oméga-3 | 570 mg   |
|  | Total g/100 mg d'émulsion mélangée       | 3,8 g    |
| <b>Acides aminés essentiels</b><br>(mg/100 mL)     | Lysine (sous forme d'acétate)            | 340      |
|  | Phénylalanine                            | 260      |
|  | Leucine                                  | 380      |
|  | Valine                                   | 310      |
|  | Thréonine                                | 220      |
|  | Méthionine                               | 220      |
|  | Isoleucine                               | 250      |
|  | Tryptophane                              | 100      |
| <b>Acides aminés non essentiels</b><br>(mg/100 mL) | Alanine                                  | 710      |
|  | Arginine                                 | 610      |
|  | Glycine                                  | 560      |
|  | Proline                                  | 570      |
|  | Histidine                                | 150      |
|  | Sérine                                   | 330      |
|  | Taurine                                  | 50       |
|  | Tyrosine                                 | 20       |
| <b>Électrolytes</b><br>(mg/100mL)                  | Acétate de sodium trihydraté             | 170      |
|  | Chlorure de potassium                    | 230      |
|  | Glycérophosphate de sodium anhydre       | 210      |
|  | Sulfate de magnésium heptahydraté        | 61       |
|  | Chlorure de calcium dihydraté            | 28       |
|  | Sulfate de zinc heptahydraté             | 0,66     |
| <b>Électrolytes</b><br>(mmol/100 mL)               | Sodium                                   | 4,1      |
|  | Potassium                                | 3,0      |
|  | Magnésium                                | 0,51     |
|  | Calcium                                  | 0,25     |
|  | Phosphate <sup>1</sup>                   | 1,3      |
|  | Zinc                                     | 0,004    |
|  | Sulfate                                  | 0,51     |
|  | Chlorure                                 | 3,6      |
|  | Acétate                                  | 10,6     |
| <b>Apport calorique</b>                            | non protéique (approx.) (kcal/L)         | 912      |
|  | non protéique (approx.) (MJ/L)           | 3,8      |
|  | total (approx.) (kcal/L)                 | 1 115    |
|  | total (approx.) (MJ/L)                   | 4,7      |

**Tableau 6 – Contenu du produit mélangé (suite)**

| <b>Contenu du produit mélangé</b>       |                                    |               |                 |                 |                 |
|---|------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Ingrédients actifs</b>               |                                    | <b>986 mL</b> | <b>1 477 mL</b> | <b>1 970 mL</b> | <b>2 463 mL</b> |
| <b>Acides aminés essentiels (g)</b>     | Lysine (sous forme d'acétate)      | 3,3           | 5,0             | 6,6             | 8,4             |
|   | Phénylalanine                      | 2,6           | 3,8             | 5,1             | 6,4             |
|   | Leucine                            | 3,7           | 5,6             | 7,4             | 9,4             |
|   | Valine                             | 3,1           | 4,6             | 6,2             | 7,6             |
|   | Thréonine                          | 2,2           | 3,3             | 4,4             | 5,4             |
|   | Méthionine                         | 2,2           | 3,2             | 4,3             | 5,4             |
|   | Isoleucine                         | 2,5           | 3,8             | 5,0             | 6,2             |
|   | Tryptophane                        | 1,0           | 1,5             | 2,0             | 2,5             |
| <b>Acides aminés non essentiels (g)</b> | Alanine                            | 7,0           | 10,5            | 14,0            | 17,5            |
|   | Arginine                           | 6,0           | 9,0             | 12,0            | 15,0            |
|   | Glycine                            | 5,5           | 8,2             | 11,0            | 13,8            |
|   | Proline                            | 5,6           | 8,4             | 11,2            | 14,0            |
|   | Histidine                          | 1,5           | 2,2             | 3,0             | 3,7             |
|   | Sérine                             | 3,2           | 4,9             | 6,5             | 8,1             |
|   | Taurine                            | 0,5           | 0,75            | 1,0             | 1,2             |
|   | Tyrosine                           | 0,20          | 0,30            | 0,40            | 0,49            |
| <b>Lipides (g)</b>                      | Huile de soja raffinée             | 11,3          | 16,9            | 22,5            | 28,1            |
|   | Triglycérides à chaîne moyenne     | 11,3          | 16,9            | 22,5            | 28,1            |
|   | Huile d'olive raffinée             | 9,4           | 14,1            | 18,8            | 23,4            |
|   | Huile de poisson                   | 5,6           | 8,4             | 11,3            | 14,0            |
| <b>Électrolytes (g)</b>                 | Acétate de sodium trihydraté       | 1,7           | 2,6             | 3,4             | 4,2             |
|   | Chlorure de potassium              | 2,2           | 3,4             | 4,5             | 5,7             |
|   | Glycérophosphate de sodium hydraté | 2,1           | 3,1             | 4,2             | 5,2             |
|   | Sulfate de magnésium heptahydraté  | 0,60          | 0,90            | 1,2             | 1,5             |
|   | Chlorure de calcium dihydraté      | 0,28          | 0,42            | 0,56            | 0,69            |
|   | Sulfate de zinc heptahydraté       | 0,0065        | 0,0097          | 0,013           | 0,016           |
| <b>Électrolytes (mmol)</b>              | Sodium                             | 40            | 60              | 80              | 100             |
|   | Potassium                          | 30            | 45              | 60              | 74              |
|   | Magnésium                          | 5,0           | 7,5             | 10              | 12              |
|   | Calcium                            | 2,5           | 3,8             | 5,0             | 6,2             |
|   | Phosphate <sup>1</sup>             | 12            | 19              | 25              | 31              |
|   | Zinc                               | 0,04          | 0,06            | 0,08            | 0,1             |
|   | Sulfate                            | 5,0           | 7,5             | 10              | 13              |
|   | Chlorure                           | 35            | 52              | 70              | 89              |
|   | Acétate                            | 104           | 157             | 209             | 261             |

<sup>1</sup> Contribution de l'émulsion lipidique et de la solution d'acides aminés.

**Tableau 6 – Contenu du produit mélangé (suite)**

Correspondant à :

| Contenu du produit mélangé |                              |               |          |          |          |
|----------------------------|------------------------------|---------------|----------|----------|----------|
|                            |                              | 986 mL        | 1 477 mL | 1 970 mL | 2 463 mL |
| Ingrédients actifs (g)     | Acides aminés                | 50            | 75       | 100      | 125      |
|                            | Azote                        | 8             | 12       | 16       | 20       |
|                            | Lipides                      | 38            | 56       | 75       | 94       |
|                            | Dextrose (glucose) (anhydre) | 125           | 187      | 250      | 313      |
| Apport calorique           | total (kcal)                 | 1 100         | 1 600    | 2 200    | 2 700    |
|                            | total (MJ)                   | 4,6           | 6,7      | 9,2      | 11,3     |
|                            | non protéique (kcal)         | 900           | 1 300    | 1 800    | 2 200    |
|                            | non protéique (MJ)           | 3,8           | 5,4      | 7,5      | 9,2      |
|                            |                              |               |          |          |          |
| pH                         |                              | environ 5,6   |          |          |          |
| Osmolarité (mOsm/L)        |                              | environ 1 500 |          |          |          |
| Osmolalité (mOsm/kg eau)   |                              | environ 1 800 |          |          |          |

Les excipients sont :

- Glycérol
- Phospholipides d'œuf purifiés
- Tout-rac- $\alpha$ -tocophérol
- Hydroxyde de sodium (ajusteur de pH)
- Oléate de sodium
- Acide acétique glacial (ajusteur de pH)
- Acide chlorhydrique (ajusteur de pH)
- Eau pour perfusion

**Contenant du produit**

Le contenant est constitué d'un sac interne multicompartiments et d'un suremballage. Le sac interne est divisé en trois compartiments dans le but de garder les constituants séparés jusqu'à ce que le sac soit activé par l'utilisateur. Un absorbeur d'oxygène est placé entre le sac intérieur et le suremballage. Le sac intérieur est fait d'une pellicule de polymère multicouches constitué de poly(propylène-co-éthylène), de caoutchouc synthétique poly[styrène-bloc-(butylène-co-éthylène)] (SEBS) et de caoutchouc synthétique poly(styrène-bloc-isoprène) (SIS). Les orifices d'injection et de perfusion sont faits de polypropylène et de caoutchouc synthétique poly[styrène-bloc-(butylène-co-éthylène)] (SEBS) et dotés de butées d'arrêt en polyisoprène synthétique (sans latex). L'orifice aveugle, uniquement utilisé durant la fabrication, est fait de polypropylène et doté d'une butée d'arrêt en polyisoprène synthétique (sans latex).

Conditionnements :

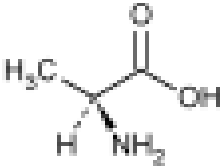
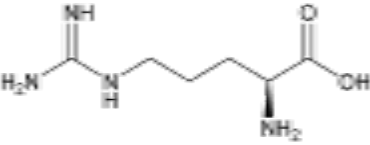
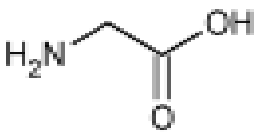
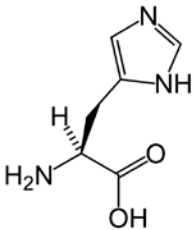
sac de 986 mL : 1 carton avec 4 sacs  
sac de 1 477 mL : 1 carton avec 4 sacs  
sac de 1 970 mL : 1 carton avec 4 sacs  
sac de 2 463 mL : 1 carton avec 3 sacs

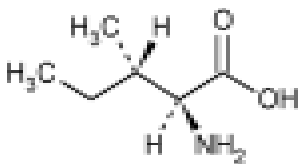
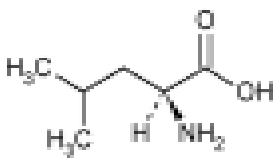
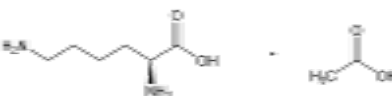
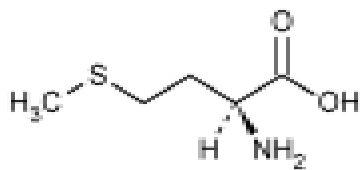
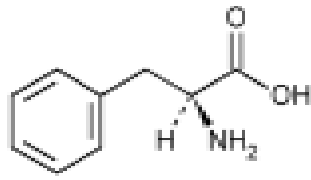
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

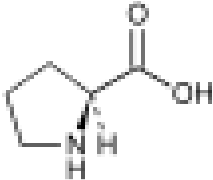
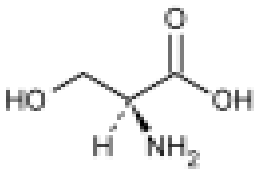
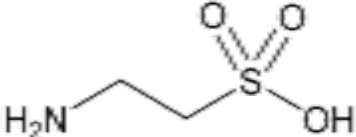
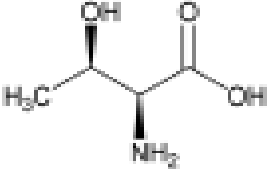
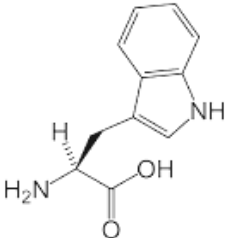
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substances pharmaceutiques

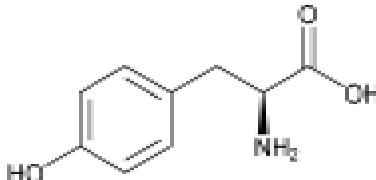
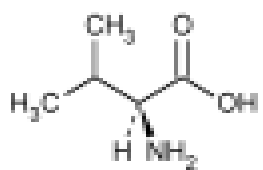
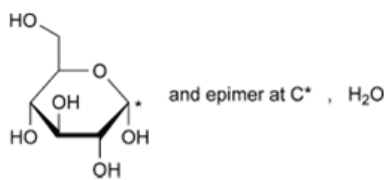
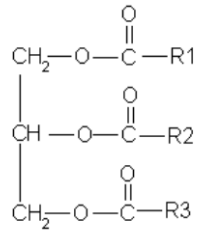
SmofKabiven [émulsion injectable d'acides aminés avec électrolytes, dextrose et lipides (5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 %); p/v]

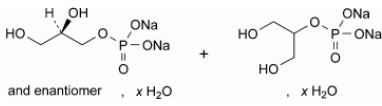
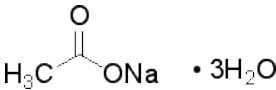
| Nom chimique   | Formule moléculaire et masse moléculaire                               | Formule semi-développée   | Propriétés physicochimiques   |
|--|--|---|---|
| L-Alanine<br>(S)-Acide 2-aminopropanoïque                  | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub><br>89,09                 |    | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores, librement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool. |
| L-Arginine<br>(2S)-acide 2-amino - 5-guanidino-pentanoïque | C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>174,20 |  | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores, librement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool. |
| Glycine<br>Acide aminoacétique                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub><br>75,07                 |  | Poudre cristalline blanche ou presque blanche, librement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool.                       |
| L-Histidine (S)-2-amino-1H-imidazole-4-acide propionique   | C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub><br>155,15  |  | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores, soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol (96 %).   |

| Nom chimique  | Formule moléculaire et masse moléculaire  | Formule semi-développée  | Propriétés physicochimiques  |
|---|---|--|--|
| L-Isoleucine<br>(2S, 3S)-2-amino -<br>3-acide<br>méthylpentanoïque              | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub><br>131,17  |    | Poudre ou flocons d'aspect cristallin et de couleur blanche ou presque blanche, peu soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool. Le produit se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.               |
| L-Leucine<br>(2S)-2-amino-4-<br>acide<br>méthylpentanoïque                      | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub><br>131,17  |     | Poudre ou flocons brillants d'aspect cristallin et de couleur blanche ou presque blanche, peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool. Le produit se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins. |
| Acétate L-lysine<br>(2S)-2,6-<br>monoacétate de<br>l'acide<br>diaminohexanoïque | C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub><br>H <sub>4</sub> O <sub>2</sub><br>206,24 |  | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores, librement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol (96 %).  |
| L-Méthionine<br>(2S)-acide 2-amino-<br>4-(méthylsulfanyl)<br>butanoïque         | C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S<br>149,21  |  | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores, soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol.   |
| L-Phénylalanine<br>(2S)-acide 2-amino -<br>3-phénylpropanoïque                  | C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub><br>165,19  |   | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou flocons blancs et brillants, difficilement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool. Le produit se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les   |

| Nom chimique   | Formule moléculaire et masse moléculaire                                | Formule semi-développée   | Propriétés physicochimiques   |
|--|---|---|---|
|  |   |   | solutions diluées d'hydroxydes alcalins.  |
| L-Proline<br>(S)-acide pyrrolidine-2-carboxylique                | C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub><br>115,13                 |    | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores, très soluble dans l'eau, librement soluble dans l'alcool.  |
| L-Sérine<br>(S)-acide 2-amino-3-hydroxypropanoïque               | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub><br>105,09                 |    | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores, librement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool.  |
| Taurine<br>acide 2-aminoéthanesulfonique                         | C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> S<br>125,15               |  | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores, librement soluble dans l'eau.  |
| L-Thréonine<br>(2S, 3R)-acide 2-amino-3-hydroxybutanoïque        | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub><br>119,12                 |  | Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores, soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol.  |
| L-Tryptophane<br>(2S)-acide 2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propanoïque | C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>204,23 |  | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou poudre amorphe, difficilement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool. Le produit se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins. |



| Nom chimique   | Formule moléculaire et masse moléculaire  | Formule semi-développée   | Propriétés physicochimiques  |
|--|---|---|--|
| L-Tyrosine<br>acide (S)-2-amino-3-(4-hydroxyphényl)propanoïque | C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub><br>181,19  |   | Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores, très légèrement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool. Le produit se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins. |
| L-Valine<br>(S)-acide 2-amino-3-méthylbutanoïque               | C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub><br>117,15  |    | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores, soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol.   |
| Dextrose<br>D-glucose monohydraté                              | C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> ·H <sub>2</sub> O<br>198,2                                    |    | Poudre cristalline blanche au goût sucré, légèrement soluble dans l'eau, difficilement soluble dans l'alcool.  |
| Huile de soja  | Triacylglycérol (triglycéride) avec chaînes d'acides gras, principalement C16:0, C18:0, C18:1, C18:2, C18:3 |    | Liquide à température ambiante.  |
| Triglycérides à chaîne moyenne (TCM)                           | Triacylglycérol (triglycéride) avec chaînes d'acides gras, principalement C8:0, C10:0                       | R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> représentent la chaîne des acides gras rattachés à l'ossature du glycérol. | Pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans l'heptane, légèrement soluble dans l'alcool.  |
| Huile d'olive  | Triacylglycérol (triglycéride)  |   |  |

| Nom chimique                      | Formule moléculaire et masse moléculaire                                    | Formule semi-développée   | Propriétés physicochimiques  |
|-----------------------------------|---|---|--|
|                                   | avec chaînes d'acides gras, principalement C16:0, C18:1, C18:2              |   |  |
| Huile de poisson                  | Triacylglycérol (triglycéride) acides gras, principalement C20:5, C22:6     |   |  |
| Glycérophosphate de sodium        | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> Na <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P<br>216,04    |  <p>and enantiomer , x H<sub>2</sub>O</p> | Poudre cristalline blanche ou cristaux, librement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'alcool.                    |
| Acétate de sodium trihydraté      | C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> NaO <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O<br>136,08 |   | Cristaux incolores, très solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool.  |
| Chlorure de potassium             | KCl<br>74,55  |   | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores, librement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool anhydre. |
| Sulfate de magnésium heptahydraté | MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O<br>246,48                              |   | Poudre cristalline blanche, hygroscopique, très soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et le glycérol, insoluble dans l'acétone.   |
| Chlorure de calcium dihydraté     | CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O<br>147,01                              |   | Poudre cristalline blanche, hygroscopique, librement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.  |
| Sulfate de zinc heptahydraté      | ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O<br>287,55                              |   | Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores transparents,  |

| Nom chimique | Formule moléculaire et masse moléculaire | Formule semi-développée | Propriétés physicochimiques  |
|--------------|--|-------------------------|--|
|              |  |                         | efflorescents, très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol. |

## ESSAIS CLINIQUES

### Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Une étude de phase 3 en groupes parallèles, ouverte, randomisée, contrôlée par médicament actif (03-3CB7-001) a été menée chez des patients qui, suite à une chirurgie majeure du tractus intestinal, requièrent une alimentation parentérale. L'objectif était d'évaluer l'innocuité et la tolérance du SmofKabiven comparativement à un autre produit en sac à trois compartiments, le Kabiven (contenant une émulsion d'huile de soja, d'acides aminés et de dextrose) disponible aux É.-U. et en Europe. Un total de 53 patients (d'âges compris entre 35 et 82 ans, 17 femmes) ont reçu de 15 à 30 mL de SmofKabiven ou d'un comparateur/kg de p.c./jour par perfusion intraveineuse centrale pendant cinq à sept jours. Paramètres d'innocuité : effets indésirables, analyses du sang et signes vitaux.

Une étude de phase 3 en groupes parallèles, ouverte, randomisée, contrôlée par médicament actif (03-3CB8-001) a été menée chez des patients nécessitant une alimentation parentérale pour évaluer l'innocuité et la tolérance du SmofKabiven par voie périphérique comparativement à un autre produit en sac à trois compartiments administré par voie périphérique offert en Europe. Un total de 52 patients (d'âges compris entre 20 et 84 ans, 36 femmes) ont reçu jusqu'à 40 mL de SmofKabiven par voie périphérique ou d'un comparateur/kg de p.c./jour dans des veines périphériques pendant cinq à sept jours. Paramètres d'innocuité : effets indésirables, analyses de laboratoire, signes vitaux et tolérance locale.

**Tableau 7 – Résumé de la démographie des patients dans les essais cliniques avec le SmofKabiven**

| N° de l'étude            | Organisation de l'essai  | Posologie (g de lipides/kg de p.c./h)                      | Voie d'administration | Durée (jours) | Sujets de l'étude (n) | Tranche d'âge (en années) |
|--------------------------|--|--|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------------------|
| 03-3CB7-001<br>Innocuité | ouverte, randomisée, contrôlée par médicament actif, groupe parallèles | Jour 1 : 0,6<br>Jours 2-4 : 0,9-1,2<br>Jours 5-7 : 0,6-1,2 | Intraveineuse         | 5-7           | 53                    | ≥ 18                      |

|                                   |   |  |               |     |    |      |
|-----------------------------------|---|--|---------------|-----|----|------|
| 03-3CB8-001<br>Innocuité          | ouverte,<br>randomisée,<br>contrôlée par<br>médicament<br>actif, groupe<br>parallèles | max 1,1 pour<br>produit à l'essai et<br>1,4 pour produit<br>de référence | Intraveineuse | 5-7 | 52 | ≥ 18 |
| p.c. : poids corporel, n : nombre |   |  |               |     |    |      |

## Résultats de l'étude

L'étude 03-3CB7-001 offre de bonnes preuves que le SmofKabiven est bien toléré et sûr. Sur la base du nombre global de patients souffrant d'effets indésirables (EI), l'innocuité et la tolérabilité étaient comparables dans les deux groupes. Les EI signalés étaient légers pour 14 des 26 patients du groupe SmofKabiven et 17 des 27 patients du groupe témoin, ou modérés pour 19 des 26 du groupe SmofKabiven et 10 des 27 patients du groupe témoin, respectivement. De ce nombre, 17 patients du groupe SmofKabiven et 11 patients du groupe témoin ont souffert d'effets indésirables possiblement ou probablement associés au médicament à l'étude. Des EI graves (EIG) sont survenus chez 5 patients du groupe SmofKabiven et 2 patients du groupe témoin. Aucun EIG lié au médicament n'a été observé. Aucun changement cliniquement important des signes vitaux n'a été enregistré. Huit patients du groupe SmofKabiven et 5 du groupe témoin ont été retirés de l'étude à cause d'un EI.

Dans l'étude 03-3CB8-001, la majorité des patients ont signalé des EI légers ou modérés. L'un des 27 patients du groupe SmofKabiven Peripheral et 1 patient sur 25 du groupe comparatif ont subi des EIG mortels sans lien avec le médicament. Aucun EIG associé au médicament n'a été observé dans cette étude. Une possible relation avec le médicament à l'étude a été rapportée pour les EI éprouvés par 1 patient sur 27 et 2 patients sur 25 après l'administration de SmofKabiven Peripheral (thrombophlébite) et du traitement comparateur (thrombophlébite et anémie), respectivement. L'un des 27 patients du groupe SmofKabiven Peripheral a été retiré de l'étude suite à un EI (thrombophlébite). Les différences dans les mesures cliniques de laboratoire entre les groupes de traitement et les changements entre la référence (premier jour de l'étude) et l'examen suivant la dernière administration du médicament à l'étude se sont avérées mineurs dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence dans le rythme cardiaque, la pression sanguine ou la température corporelle entre les deux groupes. L'incidence d'intolérance locale était plus élevée dans le groupe SmofKabiven Peripheral que dans le groupe comparateur, et elle était d'intensité faible à modérée. L'évaluation de l'innocuité et de la tolérabilité globales des deux traitements a révélé un nombre plus faible d'EI ou de valeurs pathologiques des résultats cliniques de laboratoire dans le groupe SmofKabiven Peripheral que dans le groupe comparateur.

De plus, les études sur les constituants individuels que comporte le SmofKabiven ont été menées de la façon suivante :

### Émulsion lipidique (SMOFlipid 20 %)

#### Aspects démographiques et conception de l'étude

La conception de l'étude et les données démographiques des patients pour les études

commanditées par la société examinant le SMOFlipid 20 % chez les patients adultes sont résumées dans le tableau 8 ci-dessous.

Cinq études cliniques ont examiné le SMOFlipid 20 % comparativement à l'émulsion d'huile de soja chez 22 volontaires adultes en santé et 281 patients adultes (303 adultes en tout). De ce nombre, 73 patients ont été traités dans le cadre d'une étude à long terme sur 4 semaines. Dans l'une des études, l'efficacité a été étudiée en plus de l'innocuité. Pour des détails sur les études pharmacocinétiques, consulter la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

**Tableau 8 – Résumé de la démographie des patients dans le cadre des essais cliniques sur le SmofKabiven 20 %**

| N° de l'étude  | Conception de l'étude   | Posologie (g de lipides/kg de p.c./h) | Voie d'administration | Durée      | Sujets de l'étude (n) | Âge (plage) |
|--|---|---------------------------------------|-----------------------|------------|-----------------------|-------------|
| <b>Volontaires en santé</b>                              |   |                                       |                       |            |                       |             |
| FE-SM-01-BE<br>Pharmacocinétique<br>(5.3.3.1.1)          | ouverte, randomisée, contrôlée par médicament actif, croisée                | 0,15                                  | Intraveineuse         | 4 h        | 10                    | 18-45       |
| FE-SM-02-DE<br>Pharmacocinétique<br>(5.3.3.1.2)          | double insu, randomisée, contrôlée par médicament actif, croisée            | 0,125                                 | Intraveineuse         | 6 h        | 12                    | 18-45       |
| <b>Patients adultes</b>                                  |   |                                       |                       |            |                       |             |
| FE-SM-03-DE<br>Efficacité/<br>Innocuité<br>(5.3.5.1.1.A) | double insu, randomisée, contrôlée par médicament actif, groupes parallèles | 1,5                                   | Intraveineuse         | 5 j        | 249                   | ≥ 18        |
| FE-SM-04-CH<br>Innocuité<br>(SMOFlipid 5.3.5.1.2.A)      | double insu, randomisée, contrôlée par médicament actif, croisée            | Maximum de 2                          | Intraveineuse         | 10-14 j    | 32                    | ≥ 18        |
| 05-SMOF-006<br>Innocuité<br>(SMOFlipid 5.3.5.1.5.A)      | double insu, randomisée contrôlée par médicament actif, groupes parallèles  | Maximum de 1 à 2                      | Intraveineuse         | 4 semaines | 73                    | 18-85       |

j : jour; h : heure

### Résultats de l'étude

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.

Trois études cliniques de phase III randomisées à double insu FE-SM-03-DE, FE-SM-04-CH et 05-SMOF-006 ont été menées. Dans les études FE-SM-04-CH et 05-SMOF-006, l'innocuité a été examinée à dose similaire et considérée comme comparable entre le SMOFlipid 20 % et les émulsions d'huile de soja du comparateur (20 %). L'étude 05-SMOF-006 effectuée avec 73 patients nécessitant une alimentation parentérale à long terme durant 4 semaines a démontré une réduction du rapport des acides gras  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 dans les phospholipides des globules rouges et les lipoprotéines de plasma.

L'étude FE-SM-03-DE vérifiait l'innocuité et l'efficacité du SMOFlipid 20 % (comparé à une émulsion d'huile de soja) chez 249 patients post-chirurgicaux. Le SMOFlipid 20 % s'est révélé sûr et bien toléré. Les deux groupes de traitement ont présenté des concentrations similaires de triglycérides sériques durant les 5 jours du traitement à l'étude. À cause de la composition différente de l'émulsion lipidique, les patients traités avec le SMOFlipid 20 % présentaient dans le plasma, les phospholipides des plaquettes et les phospholipides des leucocytes, des concentrations moyennes plus élevées des acides gras  $\omega$ -3 acide eicosapentaénoïque (AEP) et acide docosahexaénoïque (ADH) et des concentrations moyennes plus basses de l'acide gras  $\omega$ -6 acide linoléique, que les patients traités avec l'émulsion d'huile de soja. Le rapport  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 était nettement plus élevé dans le groupe SMOFlipid 20 % que dans le groupe traité avec l'émulsion d'huile de soja.

### Acides aminés (Aminoven 10 %)

#### Aspects démographiques et conception de l'étude

La conception de l'étude et la démographie des patients dans cette étude commanditée par une société sur Aminoven 10 % sont résumées dans le tableau 11 ci-dessous. Une étude clinique de phase 3 sur Aminoven a été menée chez 30 patients en état critique nécessitant une alimentation parentérale pendant 5 à 7 jours afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de Aminoven 10 % comparativement à une solution d'acide aminé isoazotée.

**Tableau 9 – Résumé de la démographie des patients pour l'étude clinique avec Aminoven 10 %**

| N° de l'étude                        | Organisation de l'essai   | Posologie (g de lipides/kg de p.c./h) | Voie d'administration | Durée (jours) | Sujets de l'étude (n) | Tranche d'âge (en années) |
|--------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------------------|
| AS-CR-01-FR*<br>Efficacité/innocuité | ouverte, randomisée, contrôlée par médicament actif, groupes parallèles | 1,5                                   | Intraveineuse         | 5-7           | 30                    | ≥ 18                      |

\* Produit à l'essai : Cosmosteril 10 % est synonyme de Aminoven 10 %.

## Résultats de l'étude

Des résultats similaires ont été obtenus dans les deux groupes de traitement pour le critère d'efficacité principal de l'équilibre azoté cumulatif. Il n'y avait aucune différence significative entre les groupes concernant l'évolution des marqueurs nutritionnels comme la transthyrétine (préalbumine), la protéine se liant au rétinol (RBP), la protéine C-réactive et le rapport 3-méthylhistidine/créatinine urinaire. Le nombre d'EI était comparable entre les groupes de traitement. L'administration d'Aminoven 10 % n'était pas associée à des EI cliniquement pertinents ou imprévus, ni par nature ni par incidence. Les résultats de l'étude ont démontré que les deux solutions d'acides aminés étaient bien tolérées.

## Dextrose 42 %

Le glucose qu'on retrouve en diverses concentrations est bien établi comme source optimale de glucides pour l'alimentation parentérale.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Aucune étude pharmacologique n'a été menée avec le SmofKabiven. La pharmacologie clinique des constituants individuels du SmofKabiven est décrite ci-dessous.

La biodisponibilité des substances intraveineuses en perfusion est par définition de 100 %.

## Émulsion lipidique (SMOFlipid 20 %)

### Pharmacocinétique

Deux études pharmacocinétiques de phase 1 utilisant un plan croisé randomisé en deux périodes, menées chez des hommes adultes en santé, ont examiné le métabolisme intravasculaire du SMOFlipid 20 % (étude FE-SM-01-BE) et l'élimination des triglycérides ainsi que la pharmacocinétique des autres paramètres lipidiques après administration du SMOFlipid 20 % (étude FE-SM-02-DE). Le comparateur dans les deux études était une émulsion d'huile de soja.

Les deux études ont indiqué que le SMOFlipid 20 % était bien métabolisé au niveau intravasculaire et présentait des avantages par rapport à l'émulsion d'huile de soja. Plus spécifiquement, l'augmentation moins marquée des triglycérides durant la perfusion de SMOFlipid 20 % et l'élimination plus rapide une fois la perfusion terminée (c.-à-d. la demi-vie plus courte) comparée à ce qu'offre une émulsion d'huile de soja sont des avantages potentiels, plus particulièrement pour les patients dont la capacité d'élimination des triglycérides est limitée.

### Pharmacodynamie

Les fonctions pharmacodynamiques des émulsions lipidiques sont l'apport en énergie et en acide linoléique et  $\alpha$ -linoléique qui sont des acides gras essentiels. Le SMOFlipid 20 % comporte 4 constituants lipidiques différentes, soit : l'huile de soja à 6 %, les TCM à 6 %, l'huile d'olive à



5 % ainsi que l'huile de poisson à 3 %, en tant que source énergétique à haute densité calorique et en tant que source d'acides gras essentiels provenant de l'huile de poisson.

Les propriétés pharmacodynamiques du SMOFlipid 20 % n'ont pas été systématiquement examinées lors d'études cliniques parce que les constituants lipidiques individuels font déjà l'objet d'examen depuis de nombreuses années. On s'attend à ce que l'effet pharmacodynamique du SMOFlipid 20 % résulte des effets combinés des constituants individuels.

### **Huile de soja**

L'huile de soja est la principale source d'acides gras essentiels dans le SMOFlipid 20 %. Les acides linoléique et  $\alpha$ -linoléique sont des acides gras à longue chaîne (AGLC; > 12 atomes de carbone) et des acides gras polyinsaturés (AGPI). Les AGPI sont des constituants importants des phospholipides de la membrane cellulaire et servent de précurseurs à la synthèse des médiateurs lipidiques appelés éicosanoïdes (p. ex., prostaglandines et leucotriènes)<sup>(1)</sup>. Un excès d'AGPI  $\omega$ -6 ou  $\omega$ -3 dans les émulsions lipidiques parentérales peut être immunosuppresseur. Plus le rapport  $\omega$ -6 à  $\omega$ -3 est équilibré, moindres sont les effets immunosuppresseurs de l'émulsion lipidique dans un modèle d'allogreffe chez le rat<sup>(2)</sup>. Selon les données cliniques et expérimentales, il a été suggéré que le rapport plus favorable  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 se trouve dans une plage de 2:1 à 4:1<sup>(1, 2, 3, 4, 5, 6)</sup>. Le rapport des acides gras  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 dans le SMOFlipid 20 % est d'environ 2,5:1.

### **Triglycérides à chaîne moyenne (TCM)**

Les TCM sont plus rapidement éliminés du flux sanguin que les triglycérides à longue chaîne (TLC), et les AGCM sont plus rapidement oxydés que les AGLC<sup>(7, 8)</sup> pour fournir à l'organisme une forme d'énergie immédiatement disponible. Les AGCM ne sont pas emmagasinés dans les tissus adipeux et ne s'accumulent pas dans le foie<sup>(9, 10)</sup>. L'administration intraveineuse des TCM n'a pas été associée à un dysfonctionnement hépatique ou à une stéatose<sup>(11, 12)</sup>. Le métabolisme hépatique des AGCM entraîne une stimulation de la synthèse des corps cétoniques qui peuvent être utilisés comme source d'énergie, mais finissent par provoquer une acidose<sup>(13, 14, 15, 16, 17, 18)</sup>. Par conséquent, il est important de ne pas inclure une quantité de TCM excessive dans une émulsion lipidique. Une émulsion contenant jusqu'à 75 % de TCM (et 25 % de TLC) a été testée chez des patients en état critique sans observation d'effets nocifs<sup>(19, 20)</sup>. La quantité de TCM (30 %) dans le SMOFlipid 20 % est considérée comme sûre, car elle est inférieure à ce qu'on trouve dans les mélanges physiques de TCM/TLC qui sont déjà disponibles commercialement en Europe. Le remplacement d'une partie des TLC par des TCM dans le SMOFlipid 20 % réduit la quantité totale d'AGPI et par conséquent réduit le risque de peroxydation lipidique et les besoins associés d'antioxydants<sup>(21)</sup>.

### **Huile d'olive**

Le SMOFlipid 20 % est composé de 50 g/L d'huile d'olive qui contient des TLC riches en acides gras monoinsaturés (AGMI). L'huile d'olive est riche en acide oléique AGMI inerte du point de vue immunologique (C18:1 $\omega$ 9) et fournit principalement de l'énergie.

Les AGMI sont moins susceptibles à la peroxydation lipidique que les AGPI parce que les liaisons doubles dans les chaînes de carbone sont moins nombreuses.

## **Huile de poisson**

L'huile de poisson est caractérisée par un contenu élevé d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA), tous les deux de la famille des AGPI  $\omega$ -3 AGLC. Le DHA et l'EPA sont des composants structurels et fonctionnels importants des membranes cellulaires et l'EPA est également un précurseur d'éicosanoïdes tels que les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes, dont le potentiel inflammatoire est plus faible que ceux qui sont dérivés de l'acide arachidonique (AA) AGPI  $\omega$ -6.

L'administration des acides gras  $\omega$ -3 est suivie par une augmentation du rapport d'acides gras  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 dans les membranes cellulaires. Le SMOFlipid contient 15 % d'huile de poisson. Après 5 jours d'alimentation parentérale totale postopératoire avec le SMOFlipid, les concentrations d'acides gras  $\omega$ -3 et le rapport des acides gras  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 étaient significativement supérieurs dans les phospholipides plasmatiques ainsi que dans les leucocytes et les plaquettes comparativement au traitement avec l'émulsion d'huile de soja. En conséquence, le rapport EPA/AA était supérieur, avec pour résultat une libération beaucoup plus importante des leucotriènes B5 (LTB5) par les neutrophiles après stimulation comparativement au groupe témoin. Les leucotriènes B4 (dérivés de l'AA) sont demeurés similaires dans les deux groupes, entraînant un rapport LTB5/LTB4 significativement supérieur dans le groupe SMOFlipid seulement <sup>(22)</sup>.

## **Acides aminés (Aminoven 10 %)**

### **Pharmacocinétique**

Les acides aminés contenus dans Aminoven 10 % pénètrent dans le pool plasmatique des acides aminés libres correspondants. Depuis l'espace intravasculaire, les acides aminés se répandent jusqu'au liquide interstitiel et dans l'espace intracellulaire. Les concentrations d'acides aminés libres dans le plasma et l'espace intracellulaire sont régulées de façon endogène à l'intérieur de plages étroites, selon l'âge, le statut nutritionnel et la condition pathologique du patient.

Les solutions équilibrées d'acides aminés telles que Aminoven 10 % ne modifient pas de façon importante le pool d'acides aminés physiologiques lorsqu'elles sont administrées à un rythme de perfusion lent et constant.

Des changements caractéristiques du pool d'acides aminés physiologiques dans le plasma se produisent lorsque la fonction de régulation des organes essentiels comme le foie et les reins est gravement altérée. Dans de tels cas, une solution d'acides aminés spécialement formulée peut être recommandée pour rétablir l'homéostasie.

Seulement une petite proportion des acides aminés administrés est éliminée par les reins. On rapporte des demi-vies de 10 à 30 minutes pour la majorité des acides aminés dans le plasma.

### **Pharmacodynamie**

Les acides aminés contenus dans l'Aminovent 10 % sont tous des composés physiologiques naturels. Les solutions d'acides aminés fournissent les éléments constitutifs de la synthèse protéique et sont une source d'énergie. De plus, les acides aminés servent de précurseurs dans diverses voies biochimiques et sont d'importantes molécules de signalisation intervenant dans de multiples processus de communication cellulaire. Les acides aminés individuels ont différentes propriétés pharmacodynamiques.

### **Dextrose (glucose 42 %)**

### **Pharmacocinétique**

Selon l'état nutritionnel, le dextrose peut être rapidement métabolisé en dioxyde de carbone et en eau, emmagasiné dans le foie et les muscles sous forme de glycogène ou converti en graisse dans les tissus adipeux.

### **Pharmacodynamie**

Le dextrose est la source principale d'énergie du corps et contribue au métabolisme du glucose.

## **MICROBIOLOGIE**

Sans objet

## **TOXICOLOGIE**

Études menées sur le SmofKabiven

Une étude de tolérance locale sur des lapins et une étude d'hémocompatibilité *in vitro* ont été menées avec le SmofKabiven<sup>(23, 24)</sup>. Les deux études ont démontré une bonne tolérance locale et aucun signe d'incompatibilité.

Aucune autre étude préclinique sur le SmofKabiven n'a été effectuée. Néanmoins, les données précliniques relatives au SMOFlipid ainsi qu'aux solutions de dextrose et acides aminés à diverses concentrations et de glycérophosphate de sodium n'ont révélé aucun risque particulier pour l'humain sur la base d'études conventionnelles sur la pharmacologie de l'innocuité, la toxicité de doses multiples et la génotoxicité.

Les études toxicologiques suivantes ont été menées avec le SMOFlipid.

| Type d'étude                       | Espèces | Dose de SMOFlipid g de TG/kg de p.c./jour | Observations et conclusions  |
|------------------------------------|---------|---|--|
| <b>Toxicité des doses uniques</b>  |         |   |  |
|                                    | Rat     | 9, 18, 36,                                | Aucune toxicité significative n'est associée au SMOFlipid à raison d'une dose de 18 g de triglycérides (TG)/kg de poids corporel (90 mL/kg de p.c.). À 36 g de TG/kg de p.c., des signes de toxicité dus à une administration excessive de volume de liquide ont été observés <sup>(25)</sup>  |
| <b>Toxicité de doses multiples</b> |         |   |  |
| 26 jours                           | Rat     | 12, 15, 18                                | Deux études de perfusion intraveineuse continue (24 heures/jour) sur le SMOFlipid® 20 % menées chez des rats à des doses pouvant atteindre 18 et 9 g de TG/kg de p.c./jour, initialement prévues pour 42 jours et 8 semaines, ont dû être interrompues après 26 et 30 jours respectivement à cause du taux de mortalité élevé dans les groupes traités. La combinaison de la nature physique du matériel, du rythme de débit et de l'exposition continue 24 heures par jour n'étaient pas compatibles avec la durée prévue de la perfusion. On a conclu qu'une perfusion intraveineuse sous-chronique ou chronique de 24 heures par jour de produits d'alimentation parentérale chez le rat n'était pas faisable. Aucune différence entre le SMOFlipid® 20 % et l'Intralipid® 20 % comme produit de référence n'a été démontrée <sup>(26, 27)</sup> .  |
| 30 jours                           | Rat     | 3, 6, 9*                                  |  |
| 4 semaines                         | Chien   | 9*  | Une bonne tolérance a été démontrée. Une réduction associée à la dose de l'ingestion alimentaire au cours du temps indiquait un ajustement à l'apport énergétique par voie intraveineuse. Une réduction des lymphocytes et thrombocytes liée à la dose et à la durée a été notée après administration de doses élevées, c.-à-d. 9 et 6 g de TG/kg de p.c./jour respectivement. On a noté une augmentation du cholestérol sérique et des phospholipides à peu près proportionnelle à la dose molaire de TG et complètement réversible en 4 semaines de récupération. Des changements morphologiques importants ont été notés : changements des graisses dans les hépatocytes (graisse dans la région centrolobulaire); poumon (foyer de pneumonie granulomateuse) et reins (néphrite interstitielle). À la fin de la période de récupération de 4 semaines, tous les changements précédemment décrits liés à l'administration du produit s'étaient atténués <sup>(28, 29)</sup> . |
| 13 semaines                        | Chien   | 3, 6**                                    |  |

| Type d'étude                         | Espèces                                 | Dose de SMOFlipid g de TG/kg de p.c./jour | Observations et conclusions   |
|--------------------------------------|---|---|---|
| <b>Génotoxicité</b>                  |   |   |   |
| <i>In vitro</i>                      |   |   |   |
| Mutation génétique bactérienne       | <i>S. typhimurium</i>                   | Jusqu'à 40 mg/plaque                      | Aucun effet mutagène n'a été observé <sup>(30, 31, 32)</sup>  |
| Aberration chromosomique             | Lymphocytes humains                     | Jusqu'à 5 mg/mL                           |   |
| Test HPRT                            | Cellules V79                            | Jusqu'à 10 mg/mL                          |   |
| <i>In vivo</i>                       |   |   |   |
| Test cytogénétique de moelle osseuse | Rat                                     | 10  | Aucun effet mutagène n'a été observé <sup>(33)</sup>  |
| <b>Tolérance locale</b>              |   |   |   |
|                                      | Lapin (iv, ia, pv, sc, im)<br><br>Chien |   | <p>Le <i>SMOFlipid 20 %</i> a entraîné une bonne adaptation locale chez les lapins après perfusion intraveineuse et suite à une administration intra-artérielle, paraveineuse et sous-cutanée. On a observé des changements locaux modérés qui ont disparu après 14 jours suite à l'administration intramusculaire <sup>(34)</sup>.</p> <p>Dans les études de toxicité suite à des doses multiples administrées à des chiens par perfusion intraveineuse dans les veines périphériques pendant 4 semaines et 13 semaines avec le <i>SMOFlipid 20 %</i>, une réaction similaire légère à modérée, principalement caractérisée par un durcissement et une enflure, a été notée aux sites de perfusion dans les groupes test, de référence et témoin, avec une sévérité et une incidence similaires. Les modifications vasculaires étaient compatibles avec la réponse anticipée à la ponction veineuse répétée <sup>(28-29)</sup>.</p> <p>L'osmolalité du <i>SMOFlipid 20 %</i> est d'environ 380 mOsm/kg d'eau et similaire à celle du sérum humain (281-297 mOsm/kg d'eau).</p> |

\*Référence émulsion d'huile de soja

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

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée avec le SMOFlipid. Néanmoins, des études ont été menées sur les composants individuels du SMOFlipid (TLC, TCM, huile d'olive et huile de poisson) sans révéler aucun potentiel toxique.

Aucune étude pharmacologique d'innocuité n'a été menée avec le SMOFlipid. Toutefois, les études de toxicité suite à des doses multiples de SMOFlipid n'ont révélé aucun effet indésirable sur les systèmes ou les fonctions organiques.

Lors d'études toxicologiques menées avec le SMOFlipid, aucun autre effet que ceux auxquels il faut s'attendre après l'administration de doses élevées de lipides n'a été observé, d'après la toxicité suite à une dose unique et à des doses multiples. Aucun signe de potentiel génotoxique n'a été observé dans les études respectives. Lors d'une étude de tolérance locale sur des lapins, une bonne adaptation locale a été observée après perfusion intraveineuse et suite à une administration intra-artérielle, paraveineuse et sous-cutanée. Les changements locaux modérés observés suite à l'administration intramusculaire avaient disparu après 14 jours.

Les études toxicologiques suivantes ont été menées sur le Vamine ou le Novamine utilisés comme représentants de l'Aminoven.

| Type d'étude                        | Espèces | Vamine<br>Novamine<br>Doses<br>g de N/kg de<br>p.c./jour | Observations et conclusions  |
|-------------------------------------|---------|--|--|
| <b>Pharmacologie de l'innocuité</b> |         |  |  |
|                                     | Chat    | 0,86   | Une étude menée sur les fonctions cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques après perfusion intraveineuse de Vamin 18 EF n'a démontré aucun effet significatif biologique ou clinique chez des chats anesthésiés <sup>(35)</sup> .                                |
| <b>Toxicité d'une dose unique</b>   |         |  |  |
|                                     | Souris  | 0,95   | Le Vamin 18 EF a été administré à des souris mâles à une dose de 50 mL/kg de p.c. pendant 7,5 heures sans symptôme de toxicité <sup>(36)</sup> .   |
| <b>Toxicité de doses multiples</b>  |         |  |  |
| 4 semaines                          | Rat     | 3  | Le Vamin 18 EF a été administré par perfusion 20 h/jour. La dose était adéquatement élevée, de l'ordre de 13,6 fois la dose clinique quotidienne maximale recommandée de Vamin 18 Novum. Dans l'ensemble, les animaux ont très bien toléré la solution <sup>(37)</sup> . |
| 4 semaines                          | Chien   | 0,42   | Dans l'étude de 4 semaines, le Vamin 14 a été  |

| Type d'étude  | Espèces                                 | Vamine<br>Novamine<br>Doses<br>g de N/kg de<br>p.c./jour | Observations et conclusions  |
|---|---|--|--|
| 13 semaines   | Chien                                   | 0,94   | administré par voie intraveineuse dans diverses veines périphériques pendant une période de 4 semaines. Dans l'étude de 13 semaines, le Vamin 18 EF a été administré par perfusion intraveineuse de 12 h par jour dans une veine centrale. Dans les deux études, les chiens ont toléré les solutions d'acides aminés et n'ont pas présenté de changements chimiques cliniques ou histopathologiques liés au traitement <sup>(38, 39)</sup> .   |
| <b>Génotoxicité</b>                                     |   |  |  |
| <i>In vitro</i>   |   |  |  |
| Mutation génétique bactérienne                          | <i>S. typhimurium</i><br><i>E. coli</i> | Jusqu'à 10 mg d'AA/plaque                                | Aucun effet mutagène n'a été observé pour la solution d'acides aminés testés <sup>(40, 41)</sup> .   |
| Lymphome de la souris                                   | Cellules L5178Y                         | Jusqu'à 10 mg d'AA/mL                                    |  |
| <b>Toxicité sur la reproduction et le développement</b> |   |  |  |
| Embryo-fœtal  | Lapin                                   | 0,54   | Une étude de tératogénicité avec le Vamin 18 EF administré par intraveineuse à des lapines à 6-18 jours de gravidité pendant 4 heures/jour n'a révélé aucune toxicité importante chez les mères ni aucun effet embryotoxique ou tératogène <sup>(42)</sup> .   |
| <b>Tolérance locale</b>                                 |   |  |  |
|   | Lapin (iv, ia, pv, sc, im)              |  | Des études sur la tolérance locale chez le lapin ont été menées avec l' <i>Aminomix périphérique</i> ** <sup>*</sup> . Elles ont révélé une bonne adaptation locale chez les lapins après perfusion intraveineuse et suite à une administration intra-artérielle, paraveineuse et sous-cutanée <sup>(43)</sup> .<br><br>De plus, la tolérance locale de diverses solutions de <i>Vamin</i> a été examinée en détail lors d'études de toxicité de doses multiples menées chez des rats et des chiens, dans le cadre d'une observation clinique quotidienne et histopathologique à la fin de l'étude <sup>(37, 38,-39)</sup> . |
|   | Chien                                   |  |  |
| <b>Autres études de toxicité</b>                        |   |  |  |
|   | Hémolyse (sang humain)                  |  | Des études <i>in vitro</i> examinant l'hémocompatibilité ont été menées avec l' <i>Aminomix périphérique</i> * <sup>*</sup> . Aucune incompatibilité ou réaction hémolytique   |

| Type d'étude | Espèces | Vamine<br>Novamine<br>Doses<br>g de N/kg de<br>p.c./jour | Observations et conclusions        |
|--------------|---------|--|------------------------------------|
|              |         |  | n'a été observée <sup>(44)</sup> . |

\* sac à 2 compartiments contenant du glucose (63 g par litre) et des acides aminés (35 g par litre)

Les études toxicologiques suivantes ont été menées avec le glycérophosphate :

| Type d'étude                        | Espèces | Glycéro-<br>phosphate<br>Doses<br>g/kg de<br>p.c./jour | Observations et conclusions  |
|-------------------------------------|---------|--|--|
| <b>Pharmacologie de l'innocuité</b> |         |  |  |
|                                     | Chat    | 0,118  | Une étude menée sur les fonctions cardiovasculaires après perfusion intraveineuse de DP-Trauma 20 % n'a démontré aucun effet significatif biologique ou clinique chez des chats anesthésiés <sup>(35)</sup> .  |
| <b>Toxicité d'une dose unique</b>   |         |  |  |
|                                     | Souris  | 0,96   | Aucun effet toxique n'a été observé chez les souris auxquelles on a administré 60 mL/kg de Na-GP par voie intraveineuse <sup>(45)</sup> .  |
|                                     | Rat     | 0,073<br><br>1-6                                       | L'administration intraveineuse d'une dose unique de 17 mL/kg de glycérophosphate contenant une solution d'acides aminés dipeptides a été bien tolérée <sup>(46)</sup> .<br><br>La DL <sub>50</sub> était de 3 800 à 3 400 mg/kg de glycérophosphate alpha et bêta, respectivement, après administration intraveineuse à des rats <sup>(47)</sup> .             |
| <b>Toxicité de doses multiples</b>  |         |  |  |
| 4 semaines                          | Rat     | 0,409  | Lors d'une étude de toxicité de 4 semaines avec le DP-Trauma 20 %, une solution d'acide aminés/dipeptides contenant du glycérophosphate de sodium, aucun signe clinique indésirable ni aucun signe clinique ou morphologique de toxicité organique n'a été observé chez les rats après perfusion quotidienne de 94,6 mL/kg pendant 20 heures <sup>(37)</sup> . |



| Type d'étude                     | Espèces                    | Glycérophosphate<br>Doses<br>g/kg de<br>p.c./jour | Observations et conclusions  |
|----------------------------------|----------------------------|---|--|
| 2 semaines                       | Chien                      | 1 tentative                                       | Dans une étude de toxicité de 2 semaines, l'administration de glycérophosphate sodium-bêta à 1 000 mg/kg deux fois par jour a été bien tolérée et n'a provoqué aucun signe de toxicité. Cette dose correspond à 28,2 fois la dose humaine maximale <sup>(47)</sup> .   |
| 4 semaines                       | Chien                      | 0,066   | Lors d'une étude de toxicité de 4 semaines avec le DP-Trauma 20 %, une solution d'acide aminés/dipeptides contenant du glycérophosphate de sodium, ni aucun signe clinique ou morphologique de toxicité organique n'a été observé chez les rats après perfusion quotidienne de 15 mL/kg pendant 6 heures <sup>(48)</sup> .           |
| <b>Génotoxicité</b>              |                            |   |  |
| <i>In vitro</i>                  |                            |   |  |
| Mutation génétique bactérienne   | <i>S. typhimurium</i>      | Jusqu'à 5 mg/plaque                               | Aucun effet mutagène n'a été observé <sup>(49, 50)</sup> .   |
| Lymphome de la souris            | Cellules L5178 Y           | Jusqu'à 2,16 mg/mL                                |  |
| <i>In vivo</i>                   |                            |   |  |
| Micronoyaux de moelle osseuse    | Souris                     | Bolus intraveineux 2,160 mg/kg de p.c.            | Aucun effet mutagène n'a été observé <sup>(51)</sup>   |
| <b>Tolérance locale</b>          |                            |   |  |
|                                  | Lapin (iv, ia, pv, sc, im) |   | Des études sur la tolérance locale chez le lapin ont été menées avec l' <i>Aminomix périphérique</i> **. Elles ont révélé une bonne adaptation locale chez les lapins après perfusion intraveineuse et suite à une administration intra-artérielle, paraveineuse et sous-cutanée <sup>(43)</sup> .                                   |
|                                  | Chien                      |   | De plus, la tolérance locale de diverses solutions de glycérophosphate contenant des acides aminés a été examinée en détail lors d'études sur la toxicité de doses multiples menées chez des rats et des chiens, dans le cadre d'une observation clinique quotidienne et histopathologique à la fin de l'étude <sup>(47, 48)</sup> . |
| <b>Autres études de toxicité</b> |                            |   |  |
|                                  | Hémolyse (sang humain)     |   | Des études <i>in vitro</i> examinant l'hémocompatibilité ont été menées avec l' <i>Aminomix périphérique</i> *. Elles n'ont révélé aucune réaction d'incompatibilité ou de propriétés hémolytiques <sup>(44)</sup> .   |

\* sac à 2 compartiments contenant du glucose (63 g par litre) et des acides aminés (35g par litre)

Aucun effet tératogène ou autres blessures embryotoxiques n'ont été observés chez les lapins avec les solutions d'acides aminés ni ne sont anticipés avec des émulsions lipidiques et du glycérophosphate de sodium administrés aux doses recommandées durant l'alimentation parentérale. Les produits nutritionnels (solutions d'acides aminés, émulsions lipidiques et glycérophosphate de sodium) utilisés durant l'alimentation parentérale pour maintenir des taux normaux ne devraient pas être embryotoxiques ou tératogènes ni avoir d'influence sur la fertilité ou la performance reproductive.

## RÉFÉRENCES

1. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006 Jul;30(4) : 351-67.
2. Grimm H, Tibell A, Norrlind B, Blecher C, Wilker S, Schwemmle K. Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994 Sep;18(5) : 417-21.
3. Grimm H, Kraus A. Immunonutrition--supplementary amino acids and fatty acids ameliorate immune deficiency in critically ill patients. *Langenbecks Arch Surg* 2001 Aug; 386(5) : 369-76.
4. Morlion BJ, Torwesten E, Wrenger K, Puchstein C, Fürst P. What is the optimum m-3 to m-6 fatty acid (FA) ratio of parenteral lipid emulsions in postoperative trauma? *Clin Nutr*. 16[Suppl 2], 49. 1997.
5. Fürst P, Kuhn KS. Fish oil emulsions: what benefits can they bring? *Clin Nutr* 2000 Feb;19(1) : 7-14.
6. Mayer K, Schaefer MB, Seeger W. Fish oil in the critically ill: from experimental to clinical data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006 Mar;9(2) : 140-8.
7. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides : an update. *Am J Clin Nutr* 1982 Nov;36(5) : 950-62.
8. Deckelbaum RJ, Hamilton JA, Moser A, Bengtsson-Olivecrona G, Butbul E, Carpentier YA, et al. Medium-chain versus long-chain triacylglycerol emulsion hydrolysis by lipoprotein lipase and hepatic lipase: implications for the mechanisms of lipase action. *Biochemistry* 1990 Feb 6;29(5) : 1136-42.
9. Zurier RB, Campbell RG, Hashim SA, Van Itallie TB. Enrichment of depot fat with odd and even numbered medium chain fatty acids. *Am J Physiol* 1967 Feb;212(2) : 291-4.
10. Ulrich H, Pastores SM, Katz DP, Kvetan V. Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal. *Nutrition* 1996 Apr;12(4) : 231-8.
11. Ball MJ, White K. Comparison of medium and long chain triglyceride metabolism in intensive care patients on parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1989;15(4) : 250-4.
12. Baldermann H, Wicklmayr M, Rett K, Banholzer P, Dietze G, Mehnert H. Changes of hepatic morphology during parenteral nutrition with lipid emulsions containing LCT or TCM/LCT quantified by ultrasound. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991 Nov;15(6) : 601-3.
13. McGarry JD, Foster DW. The regulation of ketogenesis from octanoic acid. The role of the

tricarboxylic acid cycle and fatty acid synthesis. *J Biol Chem* 1971 Feb 25;246(4) : 1149-59.

14. Beaufriere B, Tessari P, Cattalini M, Miles J, Haymond MW. Apparent decreased oxidation and turnover of leucine during infusion of medium-chain triglycerides. *Am J Physiol* 1985 Aug;249(2 Pt 1) : E175-E182.
15. Cotter R, Taylor CA, Johnson R, Rowe WB. A metabolic comparison of a pure long-chain triglyceride lipid emulsion (LCT) and various medium-chain triglyceride (TCM)-LCT combination emulsions in dogs. *Am J Clin Nutr* 1987 May;45(5) : 927-39.
16. Cotter R, Johnson RC, Young SK, Lin LI, Rowe WB. Competitive effects of long-chain-triglyceride emulsion on the metabolism of medium-chain-triglyceride emulsions. *Am J Clin Nutr* 1989 Oct;50(4) : 794-800.
17. Grancher D, Jean-Blain C, Frey A, Schirardin H, Bach AC. Studies on the tolerance of medium chain triglycerides in dogs. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987 May;11(3) : 280-6.
18. Miles JM, Cattalini M, Sharbrough FW, Wold LE, Wharen RE, Jr., Gerich JE, et al. Metabolic and neurologic effects of an intravenous medium-chain triglyceride emulsion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991 Jan;15(1) : 37-41.
19. Jensen GL, Mascioli EA, Seidner DL, Istfan NW, Domnitch AM, Selleck K, et al. Parenteral infusion of long- and medium-chain triglycerides and reticuloendothelial system function in man. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990 Sep;14(5) : 467-71.
20. Jeevanandam M, Holaday NJ, Voss T, Buier R, Petersen SR. Efficacy of a mixture of medium-chain triglyceride (75%) and long-chain triglyceride (25%) fat emulsions in the nutritional management of multiple-trauma patients. *Nutrition* 1995 May;11(3) : 275-84.
21. Carpentier YA, Dupont IE. Advances in intravenous lipid emulsions. *World J Surg* 2000 Dec;24(12) : 1493-7.
22. Grimm H, Mertes N, Gøeters C, Schlotzer E, Mayer K, Grimminger F, et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. *Eur J Nutr* 2006 Feb;45(1) : 55-60.
23. Hansen B. Local tolerance test of SmofKabiven in rabbits after a single intravenous, intraarterial, intramuscular, paravenous and subcutaneous administration. Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 29101 (2013).
24. Flügge C. Examination of SmofKabiven for compatibility and haemolytic properties in EDTA-anticoagulated human blood (*in vitro*). Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 29102 (2013).

25. Leuschner J. Acute toxicity study of SMOF 20 % by intravenous infusion to Sprague-Dawley rats. Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 9356/95 (1996a).
26. Barrow P. SMOFlipid 20 %: MTD/DRF study by continuous intravenous infusion in the Han Wistar rat. Les Oncins : Ricerca Study No. AA78299 (2010).
27. Chapman MJ. SMOFlipid 20 %: Preliminary toxicity/long-term tolerance study by daily intravenous infusion to male Sprague Dawley rats for 4 weeks. Suffolk : HSL, Huntingdon Life Sciences, Study No. HKQ0002 (2010).
28. Leuschner J. 4-week subchronic toxicity study of SMOF 20 % by daily 6-hour intravenous infusion to Beagle dogs. Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 9358/1/95 (1996b).
29. Leuschner J. 13-week subchronic toxicity study of SMOF 20 % by daily 6-hour intravenous infusion to Beagle dogs. Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 10825/97, Fresenius Study No. FE-SM-PT-01 (1998a).
30. Leuschner J. Mutagenicity study of SMOF 20 % in the Salmonella typhimurium reverse mutation assay (in vitro). Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 9357/95 (1996c).
31. Leuschner J. Mutagenicity study of SMOF 20 % in mammalian cells (V79) in the in vitro gene mutation assay (HPRT test). Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 10554/97 (1997a).
32. Leuschner J. In vitro assessment of the clastogenic activity of SMOF 20 % in cultured human peripheral lymphocytes. Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 10555/97 (1998b).
33. Leuschner J. In vivo bone marrow cytogenetic test of SMOF 20 % by intravenous administration to Sprague-Dawley rats (chromosomal analysis). Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 10556/97 (1997b).
34. Leuschner J. Local tolerance test of SMOF 20 % in rabbits after a single intravenous, intraarterial, paravenous, intramuscular and subcutaneous administration. Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 9802/1/96 (1996d).
35. Larsson-Backström C, Jonasson H, Eklund A, Johansson L, Lutteman-Lustig L, Thorstensson M. Cardiovascular investigations of DP-Trauma 20 % in the anaesthetized cat. Kabi Pharmacia Document 91 96 505 (1992).
36. Ljungberg S. Estimation of acute toxicity in mice of amino acid solution AA 4964. Kabi Vitrum 1980.

37. Salmonsson R, Wennberg A, Campos K, Johansson H-E, Jönsson M, Magnusson G. Safety and long-term tolerance of DP-Trauma 20 % in the rat after intravenous administration for 28 days. Kabi Pharmacia Document 91 96 642 (1992).
38. Westling K, Jönsson L. A tolerance study in dogs of the amino acid solution 4203, containing 13.5 g N/l and electrolytes, given intravenously for 28 days. KabiVitrum Document 82 99 067 (1982).
39. Barrow P. Glutamin 20. 13-week intravenous (12 hour infusion) toxicity studying the Beagle dog followed by a 4-week treatment-free period. Pharmacia & Upjohn Document 98 00 161 (1998).
40. Sokolowski A. Salmonella typhimurium and Escherichia coli reverse mutation assay according to the treat and plate method with Neoven. RCC, Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR), Rossdorf, Germany. Study No. 1128801, 2008.
41. Wollny H-E. Cell mutation assay at the thymidine kinase locus (TK+/-) in mouse lymphoma L5178Y cells with Neoven. RCC, Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR), Rossdorf, Germany. Study No. 1128802, 2007.
42. Osterburg I. DP-Gln 20. Intravenous teratogenicity study in the rabbit. Hazleton Deutschland GmbH, Münster, Report No. 1051-1021-002 (1993).
43. Hansen B. Local tolerance test of Aminomix Peri in rabbits after a single intravenous, intraarterial, intramuscular, paravenous and subcutaneous administration. Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 26805 (2011).
44. Flügge C. Examination of Aminomix Peri for compatibility and haemolytic properties in citrate-anticoagulated human blood (in vitro). Hamburg: LPT, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, LPT Report No. 26803 (2011).
45. Ekvärn S, Löfström A. Acute toxicity in mice after single intravenous administration of sodium glycerophosphate solution. Kabi Document 90 96 324 (1990).
46. Ekvärn S, Löfström A. Acute toxicity in mice and rats after single intravenous administration of DP-Trauma 20 %. Kabi Pharmacia Document 92 96 093 (1992).
47. Heidenreich O. Bericht über die acute und subakute Toxizität von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Natrium-Glycero-Phosphat bei intravenöser Injektion an Ratten und Hunden (Acute and subacute toxicity of intravenously administered  $\alpha$ - and  $\beta$ -sodium-glycerophosphate in rats and dogs). Department of Pharmacology, School of Medicine, Rhinish Westphalian Technical University, Aachen, West Germany 1974.
48. Jönsson M, Johansson H-E, Sjögren I, Magnusson G, Brand O. A tolerance study in dogs

of DP-Trauma 20 % administered intravenously for one month, Kabi Pharmacia Document 92 96 029 (1992).

49. Sokolowski A. Salmonella typhimurium and Escherichia coli reverse mutation assay with Glycophos. Harlan, Cytotest Cell Research GmbH (Harlan-CCR), Rossdorf, Germany. Study No. 1225401, 2009.
50. Wollny H-E. Cell mutation assay at the thymidine kinase locus (TK+/-) in mouse lymphoma L5178Y cells with Glycophos. Harlan, Cytotest Cell Research GmbH (Harlan-CCR), Rossdorf, Germany. Study No. 1225402, 2009.
51. Honarvar N. Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with Glycophos. Harlan, Cytotest Cell Research GmbH (Harlan-CCR), Rossdorf, Germany. Study No. 1225403, 2009.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr SmofKabiven<sup>MD</sup>

Émulsion injectable d'acides aminés, électrolytes, dextrose et lipides

5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 % ; p/v

**Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une monographie de produit en trois parties publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SmofKabiven et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents à propos de SmofKabiven. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.**

#### À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

##### Ce médicament est utilisé pour :

1. Votre professionnel des soins de la santé prescrira SmofKabiven pour permettre l'alimentation par perfusion dans une veine lorsque l'alimentation orale est impossible ou inappropriée pour vous.

##### Les effets de ce médicament :

SmofKabiven contient un mélange de lipides (graisses), glucides et acides aminés avec des électrolytes (sels) visant à fournir l'apport énergétique et les nutriments lorsque les autres formes d'alimentation sont insuffisantes ou impossibles.

SmofKabiven peut être mélangé par des professionnels de la santé avec des sels, des vitamines et des oligoéléments supplémentaires et compatibles qui, tous ensemble, fournissent votre apport nutritionnel.

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Il est contre-indiqué d'administrer SmofKabiven :

- En cas d'allergie (hypersensibilité) au poisson, aux œufs, aux arachides, au soja ou à n'importe lequel des ingrédients de SmofKabiven (voir ce que sont les ingrédients non médicinaux).
- Si vos taux de lipides sanguins sont particulièrement élevés (hyperlipidémie grave).
- Si vous souffrez d'une réduction grave de la fonction hépatique (insuffisance hépatique grave).
- Si vous présentez des déficiences congénitales du métabolisme des acides aminés.
- Si vous avez un trouble grave de la coagulation sanguine (capacité d'arrêter les saignements gravement compromise).
- Si vous souffrez d'une fonction rénale gravement altérée (insuffisance rénale grave) sans accès à l'hémodialyse ou à la dialyse.
- Si vous êtes en état de choc (chute de tension artérielle occasionnant un danger de mort).
- Si vos taux de sucre sanguin ne sont pas maîtrisés.
- Si votre sang présente des niveaux anormalement élevés de l'un ou l'autre des électrolytes que contient le médicament.

- Si vous souffrez du syndrome hémophagocytaire, un type de trouble sanguin.
- Si vous présentez des contre-indications générales à la thérapie par perfusion, une accumulation critique de liquide dans vos poumons (œdème pulmonaire aigu), une teneur excessive en eau dans votre organisme (hyperhydratation) et une insuffisance cardiaque décompensée.
- Si votre condition médicale est instable.

##### Les ingrédients médicinaux sont :

Émulsion injectable d'acides aminés, électrolytes, dextrose et lipides (5,1 % & 0,7 % / 12,7 % / 3,8 %), p/v en sacs à trois compartiments.

##### Contenu de SmofKabiven pour 100 mL de produit mélangé :

###### Acides aminés

Alanine 710 mg, arginine 610 mg, glycine 560 mg, histidine 150 mg, isoleucine 250 mg, leucine 380 mg, acétate de lysine 340 mg, méthionine 220 mg, phénylalanine 260 mg, proline 570 mg, sérine 330 mg, taurine 50 mg, thréonine 220 mg, tryptophane 100 mg, tyrosine 20 mg et valine 310 mg.

###### Électrolytes

Acétate de sodium trihydraté 170 mg, chlorure de calcium dihydraté 20 mg, chlorure de potassium 230 mg, glycérophosphate de sodium anhydre 210 mg, sulfate de magnésium heptahydraté 61 mg et sulfate de zinc heptahydraté 0,66 mg

###### Lipides (graisses)

Huile de soja 1 140 mg, triglycérides à chaîne moyenne 1 140 mg, huile d'olive 950 mg et huile de poisson 570 mg

###### Dextrose

Sous forme de glucose monohydraté 12,7 g

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Glycérol  
Phospholipides d'œuf purifiés  
Tout-rac-tocophérol  
Hydroxyde de sodium (ajusteur de pH)  
Oléate de sodium  
Acide acétique, glacial (ajusteur de pH)  
Acide chlorhydrique (ajusteur de pH)  
Eau pour perfusion

##### Formes posologiques :

SmofKabiven est constitué de trois compartiments séparés : un compartiment contenant une émulsion lipidique homogène, d'apparence similaire au lait, un compartiment contenant une solution d'acides aminés transparente et incolore à légèrement jaune, et un compartiment contenant une solution de dextrose transparente et incolore à légèrement jaune. Avant l'utilisation, les joints entre les compartiments sont rompus afin de mélanger les composants. Une fois le mélange réalisé, SmofKabiven est une émulsion lipidique homogène opaque et blanche. Vous recevrez le SmofKabiven par perfusion intraveineuse.



## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### AVANT d'utiliser le SmofKabiven, discutez avec votre médecin ou votre pharmacien si :

Vous présentez les maladies ou conditions détaillées sous la rubrique Contre-indications (voir **Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**)

Le SmofKabiven doit être administré avec prudence, par conséquent, vous devez informer votre médecin si :

- Vous avez des taux de lipides sanguins élevés.
- Vous êtes allergique à la fève de soja, au poisson ou aux œufs, qui peuvent rarement provoquer des réactions allergiques; la fève de soja pourrait aussi provoquer des réactions chez les patients allergiques aux arachides.
- Vous avez une déficience du métabolisme des lipides et des acides aminés, ce qui pourrait se produire en cas de problèmes rénaux ou hépatiques (défaillance rénale, altération de la fonction hépatique), diabète, pancréatite (inflammation du pancréas), problèmes thyroïdiens (hypothyroïdisme) ou septicémie (infection systémique occasionnant un danger de mort).
- Vous avez des problèmes cardiaques.
- Vous avez tendance à souffrir de rétention des électrolytes (taux de sels élevés dans l'organisme).
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Vous allaitez ou prévoyez le faire.
- Vous prenez d'autres médicaments.

### Communiquez immédiatement avec votre médecin en cas de survenue de :

- tout signe ou symptôme de réaction allergique (tel que de la fièvre, des frissons, une éruption cutanée, des sueurs et des maux de tête ou de l'essoufflement).

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

### Médicaments qui pourraient interagir avec le SmofKabiven :

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, incluant ceux qu'on obtient sans prescription.

L'huile de soja possède un contenu naturel de vitamine K<sub>1</sub>. Toutefois, la quantité contenue dans SmofKabiven est minimale et ne devrait pas nuire de façon significative à l'activité fluidifiante du sang (anticoagulante) des dérivés de la coumarine.

Une interaction entre l'héparine et le SmofKabiven est possible.

Informez votre médecin si vous prenez des anticoagulants visant à prévenir les caillots sanguins, p. ex., des dérivés de l'héparine ou de la coumarine (warfarine).

### Interactions avec les tests de laboratoire

Ce médicament pourrait affecter certains tests de laboratoire. Il est important de signaler à un médecin qui procéderait à des tests que vous prenez le SmofKabiven.

## USAGE ADÉQUAT DE CE MÉDICAMENT

Le SmofKabiven peut être administré à l'hôpital ou dans des établissements de soins ou à la maison sous la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé.

Après une formation appropriée, et avec l'accord de votre équipe de soins de santé, vous pourriez être à même d'administrer un mélange d'alimentation parentérale contenant du SmofKabiven par vous-même. Des nutriments supplémentaires pourraient être ajoutés par des professionnels de la pharmacie.

N'utilisez que si l'émulsion mélangée est homogène et ressemble à du lait. N'utilisez que si le sac n'est pas endommagé. Les conditions aseptiques doivent être respectées. Le sac ne doit être utilisé qu'une seule fois. Jetez toute portion inutilisée.

### Dose usuelle pour un adulte :

Vous recevrez votre médicament par perfusion intraveineuse. La quantité et le rythme de la perfusion dépendent de vos exigences individuelles et de votre condition médicale (veuillez aussi consulter la section « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »).

Votre médecin décidera de la dose appropriée de SmofKabiven qui devrait être administrée par perfusion continue pendant 14 à 24 heures.

Votre médecin indiquera également le débit correspondant à vos besoins et à votre condition médicale.

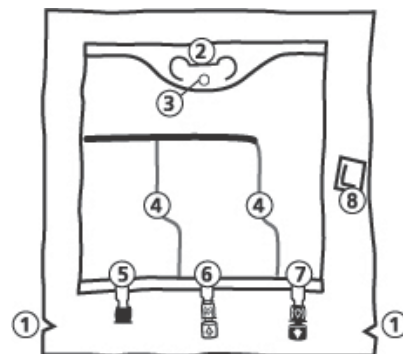
## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

### Mode d'emploi et manutention

**Avant d'administrer le produit contenu dans le sac de plastique au patient par voie intraveineuse, consultez ces directives :**

Les présentes instructions servent uniquement de lignes directrices pour l'utilisation du produit. Si vous désirez consulter les directives détaillées de manutention, faites-en la demande à votre fournisseur de soins de santé.

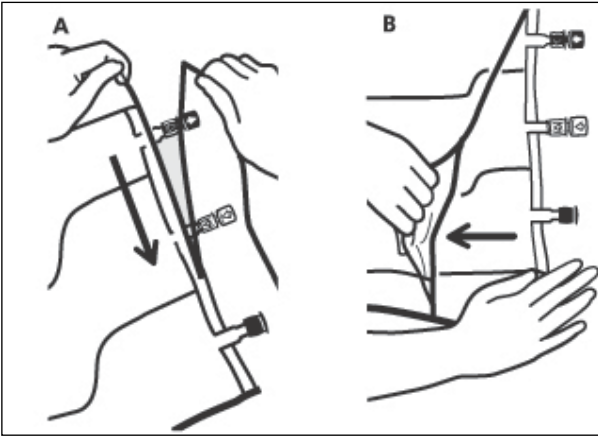
### Le sac



1. Encoches du suremballage
2. Poignée
3. Orifice pour suspendre le sac
4. Joints verticaux
5. Orifice aveugle (seulement utilisé durant la fabrication)

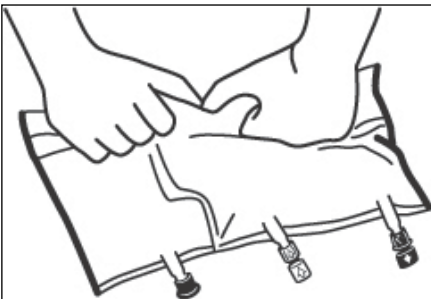
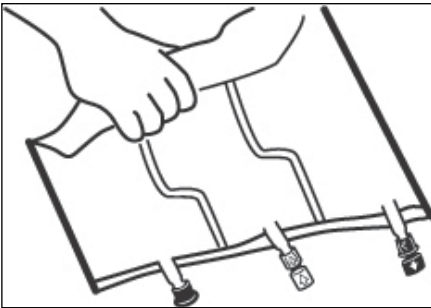
- 6. Orifice d'injection - BLANC
- 7. Orifice de perfusion - BLEU
- 8. Absorbant d'oxygène (entre le sac et le suremballage intérieur)

### 1. Retrait du suremballage



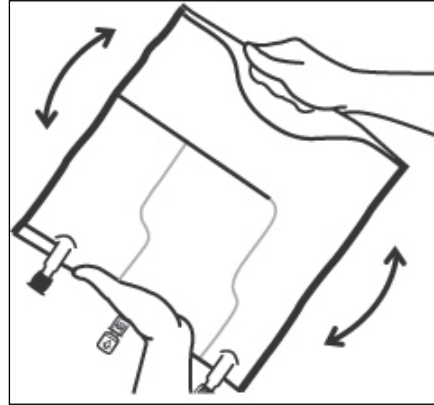
- Pour retirer le suremballage, tenez le sac à l'horizontale et déchirez à partir de l'encoche qui est près des orifices jusqu'au rebord supérieur (A).
- Déchirez ensuite le côté long, tirez le suremballage et mettez-le au rebut avec l'absorbant d'oxygène (B).

### 2. Mélange



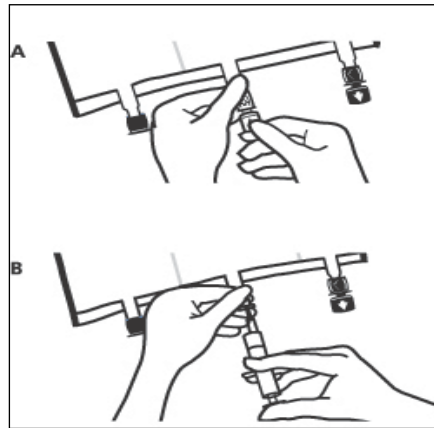
- Placez le sac sur une surface plane.
- Roulez le sac bien serré à partir de la poignée jusqu'aux orifices, d'abord avec la main droite, puis en appliquant une pression constante avec la main gauche jusqu'à ce que les joints verticaux soient rompus. Les joints verticaux à peler s'ouvrent sous la pression du liquide. Les joints à peler peuvent également être ouverts avant le retrait du suremballage.

**Veillez prendre note :** Les liquides se mélangent aisément, même lorsque le sceau horizontal demeure fermé.



- Mélangez le contenu des trois compartiments en inversant trois fois le sac jusqu'à ce que les composants soient bien mélangés.

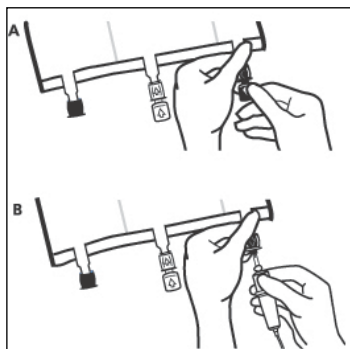
### 3. Finalisation de la préparation :



- Placez le sac sur une surface plane de nouveau. Si vous injectez des additifs, rompez le témoin d'invulnérabilité de l'orifice d'injection de couleur blanche (A).

**Veillez prendre note :** La membrane de l'orifice d'injection est stérile.

- Tenez la base de l'orifice d'injection. Insérez l'aiguille, injectez les additifs (dont la compatibilité vous est connue) dans le centre du point d'injection (B).
- Mélangez bien entre chaque ajout en inversant le sac trois fois. Utilisez les seringues dont les aiguilles sont de calibre 18 à 23 pour une longueur maximale de 40 mm.



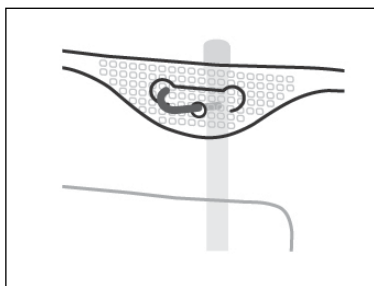
- Immédiatement avant d'insérer la tubulure de perfusion, rompez le témoin d'inviolabilité de l'orifice de perfusion de couleur bleue (A).

**Veillez prendre note :** La membrane de l'orifice de perfusion est stérile.

- Utilisez une tubulure de perfusion standard sans prise d'air ou fermez la prise d'air si vous utilisez une tubulure avec prise d'air.
- Tenez la base de l'orifice de perfusion.
- Poussez le perforateur à travers l'orifice de perfusion. Le perforateur doit être complètement inséré pour être en place.

**Veillez prendre note :** La partie intérieure de l'orifice de perfusion est stérile.

#### 4. Suspendre le sac



- Suspendez le sac par l'orifice qui se trouve sous la poignée.

Le médicament doit être à la température ambiante pour être administré.

Votre médecin peut surveiller votre état et effectuer périodiquement des tests de sang et d'urine.

#### **Surdose :**

Si vous avez l'impression que la dose que vous avez reçue était trop élevée ou que le SmofKabiven a été administré trop rapidement, informez-en immédiatement votre fournisseur de soins de santé. En cas de surdose, vous courez le risque de recevoir trop de graisses. C'est ce qu'on appelle le « syndrome de surcharge lipides (de graisses) ». Dans ces cas, il faut cesser la perfusion ou, au besoin, poursuivre à dose réduite. Consultez la section « EFFETS SECONDAIRES » pour de plus amples détails.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, posez-les à votre fournisseur de soins de santé.

En cas de surdose médicamenteuse, communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même s'il n'y a pas de symptômes.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, SmofKabiven peut provoquer des effets secondaires chez certaines personnes.

Les effets secondaires courants qui pourraient survenir comprennent des nausées, des vomissements, la flatulence, la glycémie élevée (hyperglycémie) et la pression artérielle élevée.

En cas de symptôme de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde, par exemple la fièvre, les frissons, les éruptions cutanées, l'urticaire, les rougeurs, les maux de tête ou les difficultés respiratoires, il faut immédiatement cesser la perfusion.

Des effets secondaires graves ont été observés durant l'administration d'émulsions lipidiques dont le détail apparaît dans le tableau ci-dessous :

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE |   |  |                   |  |
|---|---|--|-------------------|--|
| Symptôme/effet  |   | Discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien |                   | Cessez de prendre le médicament et contactez votre médecin ou votre pharmacien |
|   |   | Seulement dans les cas graves                      | Dans tous les cas |  |
| <b>Peu fréquent</b>                                       | - nausées, vomissements<br>- frissons   | ✓  |                   |  |
| <b>Rare</b>   | - pression artérielle basse, (hypotension),<br>- pression artérielle élevée (hypertension)<br>- réaction allergique (p. ex., éruption cutanée, urticaire, rougeurs, maux de tête)<br>- difficultés respiratoires<br>- rythme cardiaque accéléré |  |                   | ✓  |

#### **Syndrome de surcharge lipidique :**

Peut survenir lorsque votre organisme éprouve des difficultés à utiliser les lipides après avoir reçu trop de SmofKabiven. Pourrait également se produire à cause d'un changement soudain de votre état (par exemple une infection ou des problèmes rénaux). Les signes possibles sont la fièvre, l'hyperlipidémie, un jaunissement de la peau et des yeux, l'anémie, des troubles de la coagulation, une chute du nombre de globules blancs et de plaquettes, une

hypertrophie du foie et de la rate, et le coma. Tous ces symptômes disparaissent généralement après avoir arrêté la perfusion.

Avisez votre fournisseur de soins de santé si vous éprouvez de tels effets secondaires.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Dans le cas d'effets imprévus suite à la perfusion de SmofKabiven, contactez votre médecin ou votre pharmacien.*

## ENTREPOSAGE

Entreposez entre 15 °C et 25 °C. Ne congelez pas le produit. Conservez les sacs dans leur suremballage.

N'utilisez pas SmofKabiven après la date d'expiration imprimée sur le contenant ou sur l'emballage extérieur (mm/aaaa). La date d'expiration fait référence à la dernière journée du mois.

Une fois les joints entre les compartiments rompus et le produit bien mélangé, il doit être immédiatement utilisé.

Pour le confort du patient, ce médicament doit être à température ambiante avant son administration.

## Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets indésirables. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES INFORMATIONS SUR SMOFKABIVEN

- Discutez-en avec votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de la santé et comportant les renseignements pour le patient en visitant le site Web de Santé Canada ( <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); le site Web du fabricant (<http://www.fresenius-kabi.ca>) ou en appelant le 1 877 821-7724 (ligne téléphonique sans frais).



Fresenius Kabi Canada Ltée  
165 Galaxy Blvd, bureau 100 Toronto, ON M9W 0C8  
Dernière révision : 20 août 2015

Fresenius Kabi est une marque déposée de Fresenius SE. SmofKabiven et SMOFlipid sont des marques de commerce de Fresenius Kabi AG et Biofine est une marque déposée de Fresenius Medical Care.