

SMOFlipid 200 mg/ml, émulsion pour perfusion

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Huile de soja raffinée.....	60,0 g
Triglycérides à chaîne moyenne	60,0 g
Huile d'olive raffinée	50,0 g
Huile de poisson riche en acides oméga 3.....	30,0 g

Pour 1000 ml d'émulsion pour perfusion

Apport énergétique total : 8,4 MJ/l (= 2000 kcal/l)

pH : environ 8

Osmolalité : environ 380 mosm/kg

Excipient à effet notoire : 1000ml d'émulsion contiennent jusqu'à 5 mmol de sodium (sous forme de hydroxyde de sodium et d'oléate de sodium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Données pharmaceutiques ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion pour perfusion. Emulsion blanche et homogène

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

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

Posologie et mode d'administration

Posologie

La capacité des patients à éliminer les lipides déterminera la posologie et le débit de perfusion. Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Adultes

La dose standard est de 1,0 – 2,0 g de lipides par kg de poids corporel et par jour, ce qui correspond à 5 -10 ml/kg de poids corporel/jour.

Le débit de perfusion recommandé est de 0,125 g de lipides par kg de poids corporel et par heure, soit 0,63 ml de SMOFLIPID/kg de poids corporel/heure. Il ne doit pas dépasser 0,15 g de lipides/ kg de poids corporel/ heure, correspondant à 0,75 ml de SMOFLIPID/kg de poids corporel/heure.

Population pédiatrique

Nouveau-nés et nourrissons

La dose initiale doit être de 0,5 à 1,0 g de lipides/kg de poids corporel/jour puis sera augmentée par palier de 0,5 à 1,0 g de lipides/kg de poids corporel/jour jusqu'à 3,0 g de lipides/kg de poids corporel/jour.

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 3,0 g de lipides/kg de poids corporel ce qui correspond à 15 ml de SMOFLIPID/kg de poids corporel.

Le débit de perfusion ne doit pas dépasser 0,125 g de lipides/ kg de poids corporel/heure.

Chez les nouveau-nés prématurés et de petit poids, SMOFLIPID doit être administré de façon continue sur environ 24 heures.

Enfants

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 3,0 g de lipides/kg de poids corporel ce qui correspond à 15 ml de SMOFLIPID/kg de poids corporel.

La dose journalière doit être augmentée progressivement tout au long de la première semaine d'administration.

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

Mode d'administration

En perfusion par veine centrale ou périphérique.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux protéines de poisson, d'œuf, de soja ou d'arachide ou à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Données pharmaceutiques » ;
- Hyperlipidémie sévère ;
- Insuffisance hépatique sévère;
- Troubles sévères de la coagulation sanguine;
- Insuffisance rénale sévère sans possibilité d'hémodialyse ou de dialyse;
- État de choc en phase aiguë;
- Contre-indications générales d'un traitement par perfusion : œdème pulmonaire aigu, hyperhydratation, insuffisance cardiaque décompensée;
- États instables (par exemple : état post-traumatique sévère, diabète sucré décompensé, phase aiguë de l'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie, acidose métabolique, sepsis sévère et déshydratation hypotonique)

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La capacité d'élimination des lipides varie suivant les individus et doit donc être surveillée, selon les soins de routine du médecin. En général, ce contrôle est réalisé en mesurant les triglycérides plasmatiques.

SMOFlipid doit être administré avec précaution chez les patients ayant un risque important d'hyperlipidémie (par exemple : patient ayant un taux élevé de lipides dans le sang ou sepsis sévère ou nourrisson de très petit poids).

La concentration sérique en triglycérides ne doit en général pas dépasser 3 mmol/l pendant la perfusion. Si le taux de triglycérides plasmatiques ou sériques augmente de plus de 3 mmol/l pendant ou après la perfusion, l'administration de SMOFlipid doit être interrompue ou, le cas échéant, poursuivie à une posologie plus faible. Un surdosage peut conduire à un « syndrome de surcharge graisseuse », voir rubrique « Effets indésirables ».

Ce médicament contient de l'huile de soja, de l'huile de poisson et des phospholipides d'œuf, qui peuvent provoquer de rares réactions allergiques. Des réactions d'allergie croisée ont été observées entre le soja et l'arachide.

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

L'expérience clinique chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux est limitée.

L'administration d'acides gras à chaîne moyenne uniquement peut induire une acidose métabolique. Ce risque est en grande partie évité par la perfusion simultanée d'acides gras à chaîne longue contenus dans SMOFlipid. L'administration concomitante de glucides diminue encore ce risque. Par conséquent, il est recommandé de perfuser simultanément des glucides ou une solution d'acides aminés contenant des glucides. Les examens de laboratoire effectués généralement dans le cadre d'un suivi d'une nutrition parentérale doivent être réalisés régulièrement. Ils comprennent la glycémie, les tests de la fonction hépatique, l'équilibre acido-basique, la balance hydro-électrolytique et la numération formule sanguine.

Tout signe ou symptôme de réaction anaphylactique (tels que fièvre, frissons, rash ou dyspnée) doit conduire à un arrêt immédiat de la perfusion.

SMOFLIPID doit être administré avec précaution chez le nouveau-né prématuré ou non souffrant d'hyperbilirubinémie et en cas d'hypertension pulmonaire. Chez le nouveau-né, en particulier le nouveau-né prématuré, lors d'une nutrition parentérale au long cours, les facteurs de coagulation, les tests de la fonction hépatique et les triglycérides sériques devront être surveillés.

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

SMOFlipid contient jusqu'à 5 mmol de sodium pour 1000ml. Cet apport est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

L'ajout d'autres médicaments ou substances à SMOFLIPID doit généralement être évité à moins que leur compatibilité avec SMOFLIPID n'ait été démontrée (voir rubriques « Incompatibilités » et « Précautions particulières d'élimination et de manipulation »).

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

L'huile de soja contient naturellement de la vitamine K1. Cependant, cette teneur est si faible dans SMOFLIPID qu'elle ne devrait pas entraîner de modifications notables de la coagulation chez les patients traités par des dérivés coumariniques.

Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement n'est disponible concernant SMOFLIPID. Aucune donnée relative à la toxicité de SMOFLIPID sur la fonction de reproduction animale n'est disponible. La nutrition parentérale peut être nécessaire pendant la grossesse et l'allaitement. SMOFLIPID ne devra être prescrit chez la femme enceinte ou au cours de l'allaitement qu'après en avoir estimé les risques.

Effets indésirables

Effets indésirables observés pendant l'administration d'émulsions lipidiques :

	Fréquents ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquents ≥ 1/1000, < 1/100	Rares ≥ 1/10000, < 1/1000	Très rares < 1/10000
Troubles vasculaires			Hypotension, hypertension	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			Dyspnée	
Troubles gastro-intestinaux		Inappétence, nausées, vomissements		
Affections des organes de reproduction et du sein				Priapisme
Troubles corporels généraux et anomalies au site d'administration	Légère augmentation de la température corporelle	Frissons	Réactions d'hypersensibilité (par exemple réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, rash cutané, urticaire, bouffée de chaleur, céphalées), sensation de chaud ou de froid, pâleur, cyanose, douleurs cervicales, dorsales, osseuses, thoraciques et lombaires.	

Si de tels effets indésirables surviennent ou si les taux de triglycérides augmentent à plus de 3mmol/l pendant la perfusion, l'administration de SMOFLIPID doit être interrompue ou, le cas échéant, poursuivie à une posologie plus faible.

SMOFLIPID doit toujours être administré dans le cadre d'une nutrition parentérale totale comprenant des acides aminés et du glucose. Nausées, vomissements et hyperglycémie sont des symptômes liés à l'état du patient qui nécessite une nutrition parentérale et peuvent parfois être associés à la nutrition parentérale.

La triglycéridémie et la glycémie doivent être surveillées régulièrement afin de prévenir toute élévation anormale qui pourrait être délétère pour le patient.

Syndrome de surcharge graisseuse

Une diminution de la capacité d'élimination des triglycérides peut conduire à un « syndrome de surcharge graisseuse » qui peut être dû à un surdosage. Des signes de surcharge métabolique peuvent apparaître. L'origine peut être génétique (différences inter-individuelles de métabolisme) ou liée à la pathologie existante ou aux antécédents du patient. Ce syndrome peut également survenir au cours d'une hypertriglycéridémie sévère, même au débit de perfusion recommandé, et en association à une modification brutale de l'état clinique du patient, telle qu'une altération de la fonction rénale ou une infection. Le syndrome de surcharge graisseuse se caractérise par une hyperlipidémie, de la fièvre, une infiltration graisseuse, une hépatomégalie avec ou sans ictère, une splénomégalie, une anémie, une leucopénie, une thrombocytopenie, des troubles de la coagulation, une hémolyse et une réticulocytose, des anomalies des tests de la fonction hépatique et un coma. Tous ces symptômes sont généralement réversibles si la perfusion de l'émulsion lipidique est interrompue.

Si les signes d'un syndrome de surcharge graisseuse apparaissent, la perfusion de SMOFLIPID doit être interrompue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

Surdosage

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

Un surdosage peut entraîner l'apparition d'effets indésirables (voir rubrique « Effets indésirables »). Dans ce cas, l'administration de SMOFLIPID doit être interrompue ou, le cas échéant, poursuivie à une posologie plus faible.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Solutions pour nutrition parentérale, émulsions lipidiques

Code ATC : B05BA02

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

L'huile de soja est riche en acides gras essentiels; le plus abondant (environ 55-60%) étant l'acide linoléique, un acide gras omega 6. L'acide alpha-linolénique, un acide gras omega 3, représente environ 8%. Cette composante de SMOFLIPID apporte la quantité nécessaire d'acides gras essentiels.

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

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

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

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

Deux études cliniques ont été réalisées sur des patients recevant une nutrition parentérale à domicile au long cours. Leur objectif principal était de démontrer la bonne tolérance du traitement. L'efficacité était l'objectif secondaire de l'une des études portant sur la population pédiatrique. Cette étude divisait la population pédiatrique en 2 groupes : de 1 mois à moins de 2 ans et de 2 à 11 ans.

Ces 2 études montrent que la tolérance de SMOFLIPID est la même que celle du comparateur (INTRALIPIDE 20 %).

L'efficacité dans une population pédiatrique a été évaluée par la recherche d'une augmentation du poids, une mesure de l'indice de masse corporelle, les taux de pré-albuminémie et de RBP plasmatique ainsi que par le profil en acide gras. Après 4 semaines de traitement, aucune différence n'a été observée entre ces deux groupes à l'exception du profil en acide gras. Une augmentation des acides gras oméga 3 dans les lipoprotéines plasmatiques et dans les phospholipides des globules rouges, reflet de la composition de l'émulsion lipidique perfusée, a été observée chez les patients recevant SMOFLIPID.

Propriétés pharmacocinétiques

Les triglycérides seuls présentent des taux d'épuration variables mais SMOFLIPID, en tant que mélange, est éliminé plus rapidement que les triglycérides à chaîne longue (TCL) avec des taux de triglycérides plus faibles, pendant la perfusion.

L'huile d'olive a le taux d'épuration le plus lent de tous les composants (un peu plus faible que les TCL) et les triglycérides à chaîne moyenne (TCM) ont le taux d'épuration le plus rapide. L'huile de poisson mélangée avec les TCL présente le même taux d'épuration que les TCL seuls.

Données de sécurité préclinique

Les études précliniques réalisées avec SMOFLIPID n'ont pas montré d'autres effets que ceux attendus après l'administration de lipides à doses élevées, en administration unique ou itérative dans des études de toxicité et de génotoxicité. Lors d'une étude de tolérance locale menée chez le lapin, une inflammation légère et transitoire après administration intra-artérielle, paraveineuse ou sous-cutanée a été observée. Après administration intramusculaire, une inflammation modérée transitoire et une nécrose tissulaire ont été observés chez certains animaux.

Dans une étude menée chez le cochon d'Inde (test de maximisation), il a été décrit une sensibilisation dermique modérée avec l'huile de poisson. Un test d'antigénicité systémique n'a pas indiqué de preuves de réactions potentiellement anaphylactiques à l'huile de poisson.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Glycérol, lécithine d'œuf, tout-rac- α -tocophérol, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), oléate de sodium.

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

Durée de conservation

2 ans.

Durée de conservation après première ouverture du flacon

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à 25°C. Toutefois du point de vue microbiologique, l'émulsion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

Précautions particulières de conservation

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

Stabilité après mélange

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

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore (type II) avec bouchon en caoutchouc butyle.

Taille de conditionnement : 100 ml, 250 ml; 500 ml en boîtes de 10.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

N'utiliser l'émulsion que si elle est homogène.

Inspecter visuellement l'émulsion afin de détecter toute séparation de phases avant administration. S'assurer que l'émulsion finale pour perfusion ne présente pas de signe de séparation de phases.

A usage unique exclusivement.

Toute émulsion inutilisée devra être jetée.

Additifs

SMOFLIPID peut être mélangé, dans des conditions aseptiques, à des solutions d'acides aminés, de glucose et d'électrolytes afin d'obtenir des mélanges « Tout-En-Un » de Nutrition Parentérale Totale (NPT).

Les informations relatives aux mélanges avec certains additifs et les durées de conservation de ces mélanges sont disponibles sur demande auprès du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Les mélanges doivent être réalisés en respectant les conditions d'asepsie.

Tout mélange inutilisé doit être jeté.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FRESENIUS KABI FRANCE

5 PLACE DU MARIVEL

92316 SEVRES CEDEX

NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 375 999 0 0 : 100 ml en flacon (verre); boîte de 10
- 34009 376 000 7 1 : 250 ml en flacon (verre); boîte de 10
- 34009 376 001 3 2 : 500 ml en flacon (verre); boîte de 10

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

4 juillet 2006 / 8 avril 2010.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

2 juillet 2018.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.