

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**SMOFLIPID 200 mg/ml, émulsion pour perfusion**

## 2. 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 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion pour perfusion.

Emulsion blanche et homogène

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. 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.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La capacité des patients à éliminer les lipides déterminera la posologie et le débit de perfusion. Voir rubrique 4.4.

#### 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.

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

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité 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 6.1 ;
- 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)

#### 4.4. 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 4.8.

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

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 6.2 et 6.6).

#### 4.5. 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.

#### 4.6. 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.

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

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

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

	<b>Fréquents</b> ? 1/100, 1/10	<b>Peu fréquents</b> ? 1/1000, 1/100	<b>Rares</b> ? 1/10000, 1/1000	<b>Très rares</b> 1/10000
<b>Troubles vasculaires</b>			Hypotension, hypertension	
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			Dyspnée	
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		Inappétence, nausées, vomissements		
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				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 thrombocytopénie, 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.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

**4.9. 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 4.8.). Dans ce cas, l'administration de SMOFLIPID doit être interrompue ou, le cas échéant, poursuivie à une posologie plus faible.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. 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.

### 5.2. 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.

### **5.3. 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.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

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

### **6.2. Incompatibilités**

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

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

#### *Durée de conservation après première ouverture du flacon/poche*

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.

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

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

#### *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.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Flacon en verre

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

### Poche

La poche constitue le conditionnement primaire avec un suremballage. Un absorbeur d'oxygène et un indicateur d'intégrité (Oxalert) sont placés entre la poche et le suremballage.

- Le matériau constitutif de la poche est en polymère multicouches en polymère Biofine.
- Le film Biofine de la poche est en poly (propylène-co-éthylène) copolymère et en élastomère thermoplastique (SEBS et SIS). Les sites de perfusion et de supplémentation sont en polypropylène et en élastomère thermoplastique (SEBS) et munis d'un bouchon synthétique en polyisoprène.
- Le suremballage est constitué de téréphtalate de polyéthylène et de téréphtalate de polyoléfine ou polyéthylène, copolymère de polyoléfine et alcool d'éthylène-vinyl (EVOH).
- L'absorbeur d'oxygène est une poudre de fer contenue dans un sachet en polymère.
- L'indicateur d'intégrité est constitué d'une solution sensible à l'action de l'oxygène, contenue dans un sachet en polymère.

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

### Taille de conditionnement :

Flacon de verre de : 100 ml (boîtes de 1 et 10), 250 ml (boîtes de 1 et 10); 500 ml (boîtes de 1 et 10)

Poches Biofine de :100 ml (boîtes de 1, 10 et 20); 250 ml (boîtes de 1 et 10); 500 ml (boîtes de 1 et 12) ; 1000 ml (boîtes de 1 et de 6)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

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.

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

### 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.

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

#### **FRESENIUS KABI FRANCE**

5 PLACE DU MARIVEL

92316 SEVRES CEDEX

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

- 34009 376 705 0 0 : 100 ml en flacon (verre); boîte de 1
- 34009 376 706 7 8 : 250 ml en flacon (verre); boîte de 1
- 34009 376 707 3 9 : 500 ml en flacon (verre); boîte de 1
- 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
- 34009 300 381 2 3 : 100 ml en poche plastique Biofine; boîte de 1
- 34009 300 381 3 0 : 100 ml en poche plastique Biofine; boîte de 10
- 34009 301 515 2 5 : 100 ml en poche plastique Biofine; boîte de 20
- 34009 300 381 4 7 : 250 ml en poche plastique Biofine; boîte de 1
- 34009 300 381 5 4 : 250 ml en poche plastique Biofine ; boîte de 10
- 34009 300 381 6 1 : 500 ml en poche plastique Biofine ; boîte de 1
- 34009 300 381 7 8 : 500 ml en poche plastique Biofine; boîte de 12

- 34009 301 714 7 9 : 1000 ml en poche plastique Biofine ; boîte de 1

- 34009 301 714 8 6 : 1000 ml en poche plastique Biofine ; boîte de 6

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament non soumis à prescription médicale.