

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

SMOFlipid 200 mg/ml, emulsão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1000 ml da emulsão para perfusão contém:

Óleo de soja, refinado	60.0 g
Triglicéridos, cadeia média	60.0 g
Azeite, refinado	50.0 g
Óleo de peixe, rico em ácidos gordos ómega 3	30.0 g
Energia total:	8,4 MJ/l (=2000 kcal/l)
Valor de pH:	aprox. 8
Osmolalidade:	aprox. 380 mosm/kg

Excipientes com efeito conhecido:

1000 ml de emulsão contém até 5 mmol de sódio (como hidróxido de sódio e oleato de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Emulsão para perfusão.
Emulsão branca homogénea.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fornecimento de energia e de ácidos gordos essenciais e de ácido gordos ómega-3 a doentes, como parte de um regime para nutrição parentérica, quando a nutrição por via oral ou entérica é impossível, insuficiente ou contraindicada.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A posologia e a velocidade de perfusão irão depender da capacidade do doente para eliminar os lípidos perfundidos. Ver secção 4.4.

Adultos

A dose padrão é 1,0 – 2,0 g lípidos/kg peso corporal (p.c.)/dia, correspondendo a 5 – 10 ml/kg p.c./dia.

A velocidade de perfusão recomendada é 0,125 g lípidos/kg p.c./hora, correspondendo a 0,63 ml de Smoflipid/kg p.c./hora, e não deve exceder 0,15 g lípidos/kg p.c./hora, correspondendo a 0,75 ml Smoflipid/kg p.c./hora.

População pediátrica
Recém-nascidos e bebês

A dose inicial deve ser de 0,5-1,0g lípidos/kg p.c./ dia seguido de um aumento sucessivo de 0,5-1,0g lípidos/kg p.c./ dia até 3,0 lípidos/kg p.c./ dia.

É recomendado não exceder a dose diária de 3 g lípidos/kg p.c./ dia, correspondendo a 15ml de Smoflipid/kg p.c./dia.

A velocidade de perfusão não deve exceder 0,125g lípidos/kg p.c./hora.
Nos recém-nascidos prematuros e de baixo peso corporal à nascença, o Smoflipid deve ser perfundido continuamente por mais de 24 horas.

Crianças

É recomendado não exceder a dose diária de 3 g lípidos/kg p.c./ dia, correspondendo a 15ml de Smoflipid/kg p.c./dia.

A dose diária deve ser aumentada gradualmente durante a primeira semana de administração.

A velocidade de perfusão não deve exceder 0,15 g lípidos/kg p.c./hora.

Modo de administração

Para perfusão intravenosa por veia periférica ou central.

Quando utilizada em recém-nascidos e crianças com idade inferior a 2 anos, a solução (em bolsas e dispositivos de perfusão) deverá ser protegida da exposição à luz até que a administração esteja concluída (ver secções 4.4, 6.3 e 6.6).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à proteína do peixe, ovo, soja ou amendoim, ou a qualquer uma das substâncias ativas ou excipientes indicados na secção 6.1..
- Hiperlipidemia grave.
- Insuficiência hepática grave.
- Perturbações graves da coagulação sanguínea.
- Insuficiência renal grave sem acesso a hemofiltração ou diálise.
- Choque agudo.
- Contraindicações gerais à terapêutica por perfusão: edema pulmonar agudo, hiperhidratação, insuficiência cardíaca descompensada.
- Condições instáveis (ex.: condições pós-traumáticas graves, diabetes mellitus descompensada, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia, acidose metabólica e septicemia grave e desidratação hipotónica).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A capacidade para eliminar lípidos é individual e deve pois ser monitorizada de acordo com as rotinas médicas. Isto é em geral feito pela verificação dos níveis de triglicéridos. Devem ser tidas precauções especiais em doentes com um risco

pronunciado para hiperlipidemia (ex. Doentes com uma dose elevada de lípidos, sépsis grave e crianças de peso extremamente baixo à nascença.

A concentração sérica de triglicéridos não deve exceder, normalmente, os 3 mmol/l durante a perfusão. Deve considerar-se a redução da posologia ou cessação da emulsão lipídica se a concentração plasmática ou sérica de triglicéridos, durante ou após a perfusão exceder 3mmol/L. Uma sobredosagem pode levar a uma síndrome de sobrecarga lipídica. Ver secção 4.8.

Este medicamento contém óleo de soja, óleo de peixe e fosfolípidos do ovo, que podem, raramente, causar reações alérgicas. Foram observadas reações alérgicas cruzadas entre a soja e o amendoim.

O SMOFlipid deve ser administrado com precaução em condições de metabolismo lipídico alterado, que podem acontecer em doentes com insuficiência renal, diabetes mellitus, pancreatite, insuficiência hepática, hipotireoidismo e sépsis.

Os dados clínicos em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal são limitados.

A administração isolada de ácidos gordos de cadeia média pode resultar em acidose metabólica. O seu risco é em grande parte eliminado pela perfusão simultânea de ácidos gordos de cadeia longa incluídos no SMOFlipid. A administração concomitante de hidratos de carbono eliminará este risco ainda mais. Desta forma, é recomendada a perfusão simultânea de hidratos de carbono ou de uma solução de aminoácidos contendo hidratos de carbono. Devem ser verificados regularmente os testes laboratoriais associados à monitorização da nutrição intravenosa. Estes incluem os níveis de glucose sérica, os testes de função hepática, o metabolismo ácido-base, o equilíbrio hídrico, a contagem de células sanguíneas totais e eletrólitos.

Quaisquer sinais ou sintomas de reação anafilática (como febre, tremores, erupção cutânea ou dispneia) devem levar a uma interrupção imediata da perfusão.

SMOFlipid deve ser administrado com precaução em recém-nascidos e prematuros com hiperbilirrubinemia e em casos de hipertensão pulmonar. Nos recém-nascidos, em particular prematuros em nutrição parentérica a longo prazo, deve ser monitorizada a contagem de plaquetas sanguíneas, análises à função hepática e triglicéridos plasmáticos.

A exposição de soluções para nutrição parentérica intravenosa à luz, especialmente após a mistura de oligoelementos e/ou vitaminas, pode provocar reações adversas que afetam o resultado clínico em recém-nascidos, devido à formação de peróxidos e outros produtos de degradação. Quando utilizado em recém-nascidos e crianças com idade inferior a 2 anos, SMOFlipid deverá ser protegido da luz ambiente até que a administração esteja concluída (ver secções 4.2, 6.3 e 6.6).

Níveis elevados de lípidos plasmáticos podem interferir com alguns testes laboratoriais, ex. hemoglobina.

SMOFlipid contém até 5 mmol de sódio por 1000 ml. Deve ter-se em consideração nos doentes com dieta com restrição em sódio.

A adição de outros medicamentos ou substâncias ao SMOFlipid deve em geral ser evitada, a não ser que a compatibilidade seja conhecida (ver 6.2 e 6.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A heparina administrada em doses clínicas provoca um aumento transitório da libertação da lipase lipoproteica na circulação. Isto pode resultar inicialmente em lipólise plasmática aumentada, seguida de uma diminuição transitória da depuração dos triglicéridos.

O óleo de soja possui um teor natural de vitamina K1. Contudo, a concentração no SMOFlipid é tão baixa que não é de esperar uma influência significativa no processo de coagulação em doentes tratados com derivados da cumarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não existem dados referentes à exposição de grávidas ou de mulheres em aleitamento ao SMOFlipid. Não existem estudos sobre a toxicidade reprodutiva em animais. A nutrição parentérica pode tornar-se necessária durante a gravidez e aleitamento. O SMOFlipid apenas deve ser administrado a mulheres grávidas ou em aleitamento após especial ponderação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis observados durante a administração de emulsões lipídicas:

	Frequentes ($\geq 1/100$ a 1/10)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, <1/100)	Raros ($\geq 1/10000$, <1/1000)	Muito raros (<1/10000)
Vasculopatias			Hipotensão, hipertensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia	
Doenças gastrointestinais		Perda de apetite, náusea, vômito		
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Ligeiro aumento da temperatura corporal	Calafrios	Reações de hipersensibilidade e (ex.: reações anafiláticas ou anafilactóides, erupção	

			cutânea, urticária, afrontamento, cefaleia), sensação de frio ou calor, palidez, cianose, dores cervicais, na coluna, ósseas, no peito e lombares	
--	--	--	---	--

Se ocorrerem estes efeitos indesejáveis ou se o nível de triglicéridos durante a perfusão subir acima de 3 mmol/l, a perfusão de SMOFlipid deve ser interrompida ou, se necessário, continuada a uma dose reduzida.

O SMOFlipid deve ser sempre uma parte de um tratamento nutricional parentérico completo, incluindo aminoácidos e glucose. Náusea, vômito e hiperglicemia são sintomas relacionados com condições indicativas de nutrição parentérica e podem algumas vezes ser associados com nutrição parentérica.

É recomendada a monitorização dos níveis sanguíneos de glucose e triglicéridos para evitar níveis aumentados, os quais podem ser prejudiciais.

Síndrome de sobrecarga lipídica

Uma insuficiência na capacidade de eliminação dos triglicéridos pode levar à "Síndrome de sobrecarga lipídica", que pode ser causada por uma sobredosagem. Devem ser observados sinais possíveis de sobrecarga metabólica. A causa pode ser genética (metabolismo individual diferente), ou o metabolismo lipídico pode ser afetado por doenças prévias ou a decorrer. Este síndrome pode também aparecer durante hipertrigliceridemia grave, mesmo às velocidades de perfusão recomendadas, e em associação a uma alteração súbita do estado clínico do doente, tal como insuficiência da função renal ou infeção. A síndrome de sobrecarga lipídica é caracterizada por hiperlipidemia, febre, infiltração lipídica, hepatomegalia com ou sem icterícia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, alterações da coagulação, hemólise e reticulitose, testes da função hepática anormais e coma. Os sintomas são normalmente reversíveis se a perfusão da emulsão lipídica for descontinuada. Se ocorrerem sinais de uma síndrome de sobrecarga lipídica a perfusão de SMOFlipid deve ser descontinuada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
 (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
 Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
 1749-004 Lisboa
 Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Pode ocorrer sobredosagem levando a uma síndrome de sobrecarga lipídica, como resultado de uma velocidade de perfusão muito rápida ou, cronicamente, com as velocidades de perfusão recomendadas, em associação com uma alteração das condições clínicas do doente, ex. insuficiência da função renal ou infeção.

A sobredosagem pode levar a efeitos indesejáveis (ver secção 4.8). Nestes casos a perfusão lipídica deve ser interrompida ou, se necessário, continuada a uma dose reduzida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Fármaco-Terapêutica: 11.2.1.3 Nutrição. Nutrição parentérica. Macronutrientes. Lípidos (Dietas e suplementos alimentares para nutrição parentérica, emulsões lipídicas)
Código ATC: B05BA02

A emulsão lipídica possui um tamanho de partículas e propriedades biológicas similares às das quilomícrons endógenas. Os constituintes do SMOFlipid; óleo de soja, triglicéridos de cadeia média, azeite e óleo de peixe possuem, para além do seu conteúdo energético, as suas próprias propriedades farmacodinâmicas.

O óleo de soja possui um elevado teor de ácidos gordos essenciais. O ácido gordo ómega-6, ácido linoleico, é o mais abundante (aprox. 55-60%). O ácido alfa-linolénico, um ácido gordo ómega-3, constitui cerca de 8%. Esta componente do SMOFlipid fornece a necessária quantidade de ácidos gordos essenciais.

Os ácidos gordos de cadeia média são rapidamente oxidados e colocam à disposição do organismo uma forma de energia imediatamente disponível.

O azeite fornece energia na forma de ácidos gordos monoinsaturados, os quais são muito menos suscetíveis à peroxidação que a correspondente quantidade de ácidos gordos polinsaturados.

O óleo de peixe é caracterizado por um conteúdo elevado de ácido eicosapentaenoico (EPA) e de ácido docosahexaenoico (DHA). O DHA é um componente estrutural importante das membranas celulares, enquanto o EPA é um precursor dos eicosanóides tais como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos.

A Vitamina E protege os ácidos gordos insaturados da peroxidação lipídica.

Foram realizados 2 estudos com nutrição parentérica fornecida em ambulatório para doentes com necessidade de suporte nutricional de longo prazo. O objetivo primário em ambos os estudos foi o de mostrar a segurança. A eficácia foi o objetivo secundário em um dos estudos, o que foi feito em doentes pediátricos. Este estudo

foi estratificado por grupos de idades (1 mês - menos de 2 anos, e 2 - 11 anos, respetivamente). Ambos os estudos mostraram que SMOFlipid tem o mesmo perfil de segurança como o comparador (Intralipid 20%). A eficácia no estudo pediátrico foi medida pelo ganho de peso, altura, índice de massa corporal, pré-albumina, proteína de ligação ao retinol e perfil de ácidos gordos. Não houve diferença entre os grupos em qualquer um dos parâmetros exceto no perfil de ácido gordo após 4 semanas de tratamento. O perfil de ácidos gordos nos doentes a utilizar SMOFlipid revelou um aumento em ácidos gordos omega-3 em lipoproteínas plasmáticas e fosfolípidos dos glóbulos vermelhos do sangue e, portanto, reflete a composição da emulsão lipídica perfundida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os triglicéridos individuais possuem uma velocidade de depuração diferente, mas o SMOFlipid, como mistura, é eliminado mais rapidamente que os triglicéridos de cadeia longa (LCT), com níveis inferiores de triglicéridos durante a perfusão. O azeite apresenta a mais baixa velocidade de depuração dos componentes (um tanto mais baixo que os LCT) e os triglicéridos de cadeia média (MCT) a mais rápida. O óleo de peixe numa mistura com LCT possui a mesma velocidade de depuração que os LCT isoladamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos pré-clínicos não foram observados outros efeitos que os esperados após doses elevadas de lípidos, com base nos estudos de toxicidade por dose única e dose repetida e nos estudos de genotoxicidade realizados com a emulsão de SMOFlipid. Num estudo de tolerância local em coelhos foi observado uma inflamação ligeira transitória, após administração intra-arterial, paravenosa ou subcutânea. Após administração intramuscular foram observados, em alguns animais, uma inflamação moderada transitória e necrose tecidular.

Num teste com porquinhos-da-índia (teste de maximização) o óleo de peixe evidenciou sensibilização dérmica moderada. Um teste de antigenicidade sistémica não deu indicação de evidência de potencial anafilático do óleo de peixe.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicerol.
Lecitina do ovo.
all-rac α -Tocoferol.
Água para preparações injetáveis.
Hidróxido de sódio para ajuste do pH.
Oleato de sódio.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente

A estabilidade química e física da mistura foram demonstradas por 24 horas a 25°C. Sob um ponto de vista microbiológico, a emulsão deve ser utilizada imediatamente. Se não utilizada imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão normalmente exceder as 24 horas a 2-8 °C.

Quando utilizada em recém-nascidos e crianças com idade inferior a 2 anos, a solução (em bolsas e dispositivos de perfusão) deverá ser protegida da exposição à luz até que a administração esteja concluída (ver secções 4.2, 4.4 e 6.6).

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

Conservação após mistura

Quando se fazem adições ao SMOFlipid, as misturas devem ser administradas imediatamente, sob um ponto de vista microbiológico. Se as misturas não forem usadas imediatamente, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a não ser que as adições tenham sido efetuadas em condições de assepsia controladas e validadas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro:

Vidro tipo II, incolor com rolha de borracha butílica.

Saco de Perfusão:

O recipiente consiste num saco interior (acondicionamento primário) com um invólucro protetor. Um absorvente de Oxigénio e um indicador da integridade (Oxalert™) encontram-se localizados entre o saco interior e o invólucro protetor.

- O saco interior consiste num filme polimérico multicamadas, Biofine.

- O saco interno de Biofine consiste num copolímero de poli (propileno/etileno) e elastómero termoplástico (SEBS e SIS). Os pontos de perfusão e adição são feitos de polipropileno e de um elastómero termoplástico (SEBS) equipado com rolhas sintéticas de poli-isopreno.

- O invólucro protetor com barreira de oxigénio consiste em polietileno tereftalato e poliolefina ou polietileno tereftalato, poliolefina e copolímero de álcool etileno-vinil (EVOH).

- O absorvente de oxigénio consiste em pó de ferro em um saco de polímero.

- O indicador de integridade consiste em uma solução oxigénio sensível num saco do polímero.

O invólucro protetor, o absorvente de oxigénio e o indicador de integridade devem ser eliminados após a abertura do invólucro protetor. O indicador de integridade (Oxalert™) reagirá com o oxigénio livre e modificará a cor de clara para escura no caso do invólucro protetor estar danificado.

Tamanhos das embalagens:

Frasco de vidro	Saco de plástico
100 ml	100 ml
10x100 ml	10x100 ml, 20 x 100ml
250 ml	250 ml
10x250 ml	10x250 ml
500 ml	500 ml
10x500 ml	12x500 ml
	1000 ml
	6 x 1000 ml

Nem todas as embalagens são comercializadas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Utilize apenas se a emulsão estiver homogénea.

Quando utilizado em recém-nascidos e crianças com idade inferior a 2 anos, proteger da exposição à luz até que a administração esteja concluída. A exposição de SMOFlipid à luz ambiente, especialmente após a mistura de oligoelementos e/ou vitaminas, forma peróxidos e outros produtos de degradação que podem ser reduzidos pela proteção da exposição à luz (ver secções 4.2, 4.4 e 6.3).

Saco de perfusão: A integridade do indicador (Oxalert) deve ser inspecionada antes de remover o invólucro protetor. Se o indicador se encontra preto, o oxigénio penetrou no invólucro protetor, e o produto deve ser eliminado.

Antes da administração inspecionar visualmente a emulsão para a separação de fases. Garantir que a emulsão para perfusão final não mostra qualquer evidência de separação de fases.

Apenas para utilização única. Qualquer emulsão não utilizada deve ser eliminada.

Aditivos

O SMOFlipid pode ser assepticamente misturado com soluções de aminoácidos, glucose e eletrolíticas para produzir misturas "All-In-One" para nutrição parentérica total (NPT).

Dados sobre a compatibilidade de diferentes aditivos e os tempos de conservação das diferentes misturas estarão disponíveis após pedido ao titular da autorização de introdução no mercado.

As adições devem ser efetuadas em condições de assepsia.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.
Zona Industrial do Lagedo
3465-157 Santiago de Besteiros
Portugal

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5171780 – 10 frascos x 100 ml
Registo nº 5171681 – 10 frascos x 250 ml
Registo nº 5171889 – 10 frascos x 500 ml
Registo nº 5691878 -1 saco Biofine x 100 ml
Registo nº 5691902 -10 sacos Biofine x 100 ml
Registo nº 5761317 -20 sacos Biofine x 100 ml
Registo nº 5691910 -1 saco Biofine x 250 ml
Registo nº 5691928 -10 sacos Biofine x 250 ml
Registo nº 5691936-1 saco Biofine x 500 ml:
Registo nº 5691944 -12 sacos Biofine x 500 ml
Registo nº 5769625 -1 saco Biofine x 1000 ml
Registo nº 5769633 -6 sacos Biofine x 1000 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de agosto de 2004
Data da última renovação: 05 de novembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO