

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SMOFlipid 200 mg/ml, emulsie voor infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1000 ml emulsie voor infusie bevat:

Gezuiverde sojaolie	60,0 g
Triglyceriden met middellange vetzuurketens	60,0 g
Gezuiverde olijfolie	50,0 g
Visolie, rijk aan omega-3-vetzuren	30,0 g

Totale energiewaarde: 8,4 MJ/l (= 2000kcal/l)

pH-waarde: ± 8

Osmolaliteit: ± 380 mosm/kg

Hulpstoffen met bekend effect:

1000 ml emulsie bevat tot 5 mmol natrium (als natriumhydroxide en natriumoleaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor infusie

Witte homogene emulsie.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Toevoer van energie, essentiële vetzuren en omega-3 vetzuren bij patiënten, als onderdeel van een parenteraal voedingsdieet wanneer orale of enterale voeding onmogelijk, onvoldoende of gecontraïndiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering en de infusiesnelheid worden bepaald door de capaciteit van de patient om het toegediende vet te elimineren. (Zie 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”.)

Volwassenen

De standaarddosering bedraagt 1,0 – 2,0 g vet/kg lichaamsgewicht/dag, wat overeenkomt met 5 – 10 ml SMOFlipid/kg lichaamsgewicht/dag.

De aanbevolen infusiesnelheid bedraagt 0,125 g vet/kg lichaamsgewicht/uur, wat overeenkomt met 0,63 ml SMOFlipid/kg lichaamsgewicht/uur. De infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 0,15 g vet/kg lichaamsgewicht/uur (overeenkomend met 0,75 ml SMOFlipid/kg lichaamsgewicht/uur).

Pediatrische patiënten

Pasgeborenen en zuigelingen

De aanvangsdosis dient 0,5 tot 1,0 g vet/kg lichaamsgewicht/dag te zijn gevolgd door een successieve verhoging met 0,5 tot 1,0 g vet/kg lichaamsgewicht/dag tot 3,0 g vet/kg lichaamsgewicht/dag.

Het wordt aanbevolen om een dagelijkse dosis van 3,0 g vet/kg lichaamsgewicht/dag niet te overschrijden, wat overeenkomt met 15 ml Smoflipid/kg lichaamsgewicht/dag.

De infusiesnelheid dient niet sneller te zijn dan 0,125 g vet/kg lichaamsgewicht/uur. Bij premature pasgeborenen en pasgeborenen met een laag lichaamsgewicht dient Smoflipid te worden geïnfuseerd gedurende 24 uur.

Kinderen

Het wordt aanbevolen om de dagelijkse dosis van 3 g vet/kg lichaamsgewicht/dag niet te overschrijden, wat overeenkomt met 15 ml Smoflipid/kg lichaamsgewicht/dag.

De dagelijkse dosis dient geleidelijk te worden verhoogd gedurende de eerste week van de toediening.

De infusiesnelheid dient niet sneller te zijn dan 0,15 g vet/kg lichaamsgewicht/uur.

Wijze van toediening

Intraveneuze infusie in een perifeer of centraal bloedvat.

Bij gebruik bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 2 jaar moet de oplossing (in zakken en toedieningssets) tegen blootstelling aan licht te worden beschermd totdat de toediening is voltooid (zie rubriek 4.4, 6.3 en 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor vis-, ei-, soja- of pindanooteiwitten of voor één van de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen. Ernstige hyperlipidemie.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige bloedstollingsstoornissen.
- Ernstige nierinsufficiëntie zonder mogelijkheid tot hemofiltratie of dialyse.
- Acute shock.
- Algemene contra-indicaties voor infusie therapie: acuut longoedeem, hyperhydratie, gedecompenseerde hartinsufficiëntie.

- Onstabiele omstandigheden (b.v. ernstige posttraumatische omstandigheden, niet-gecompenseerde diabetes mellitus, acuut myocardinfarct, beroerte, embolie, metabole acidose, ernstige sepsis en hypotone dehydratie).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het vermogen om vet te elimineren is afhankelijk van het individu en moet daarom gecontroleerd worden door de arts. Het is aanbevolen om dit te doen door de serumtriglyceriden concentratie te meten. Speciale voorzorgen dienen te worden genomen bij patiënten met een gemarkeerd risico op hyperlipidemie (bv. patiënten met een hoge lipidedosering, ernstige sepsis en bij zuigelingen met een uitzonderlijk laag geboortegewicht). Tijdens de infusie mag in het algemeen de serumtriglyceriden concentratie 3 mmol/l niet overschrijden. Een verlaging van de dosis of de stopzetting van de lipidenemulsie dient te worden overwogen indien de concentratie van triglyceriden in het serum of plasma tijdens of na de infusie 3 mmol/l overschrijdt. Een overdosis kan leiden tot het 'fat overload syndroom' (zie rubriek 4.8. "Bijwerkingen").

Dit medicinaal product bevat sojabonen olie, visolie en eifosfolipiden, welke in zeldzame gevallen allergische reacties kunnen veroorzaken. Kruis-allergische reacties tussen sojabonen en pinda's werden waargenomen.

SMOFlipid dient met voorzichtigheid toegediend te worden in geval van stoornissen in het vetmetabolisme, die kunnen voorkomen bij patiënten met nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, pancreatitis, gestoorde leverfunctie, hypothyroïdie en sepsis.

Klinische gegevens over de behandeling van patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie zijn beperkt.

De toediening van middellange vetzuren alleen kan resulteren in metabole acidose. Dit risico wordt grotendeels verminderd door de gelijktijdige infusie van lange vetzuren aanwezig in SMOFlipid. Gelijktijdige toediening van koolhydraten zal dit risico nog verder verminderen. Om deze reden wordt een gelijktijdige infusie van koolhydraten of van een aminozuuroplossing met koolhydraten aanbevolen. De gangbare laboratoriumtesten bij toediening van intraveneuze voeding dienen regelmatig uitgevoerd te worden. Deze testen omvatten de controle van de bloedglucosespiegel, de leverfunctie, het zuurbase metabolisme, de vochtbalans, het tellen van de bloedlichaampjes en elektrolytenbepaling.

Elk teken of symptoom van een anafylactische reactie (zoals koorts, rillingen, uitslag of dyspnoe) moet leiden tot een onmiddellijke stopzetting van de infusie.

SMOFlipid dient met zorg te worden toegediend aan pasgeborenen en premature pasgeborenen met hyperbilirubinemie en gevallen met pulmonale hypertensie. Bij pasgeborenen, vooral bij premature pasgeborenen die langdurig parenterale voeding krijgen, dienen het aantal bloedplaatjes, de leverfunctietesten en de serumtriglyceriden nauwkeurig te worden gecontroleerd.

Blootstelling aan licht van oplossingen voor intraveneuze parenterale voeding kan, met name na bijmenging van spoorelementen en/of vitaminen, ongewenste effecten hebben op de klinische uitkomst bij pasgeborenen, vanwege vorming van peroxiden en andere afbraakproducten. Bij gebruik bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 2 jaar moet

SMOFlipid tegen omgevingslicht worden beschermd totdat de toediening is voltooid (zie rubriek 4.2, 6.3 en 6.6).

Hoge vetgehaltenes in het bloed kunnen interfereren met bepaalde laboratoriumtesten op het bloed, bijvoorbeeld hemoglobine.

SMOFlipid bevat tot 5 mmol natrium per 1000 ml. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert dieet.

De toevoeging van andere geneesmiddelen of bestanddelen aan SMOFlipid moet vermeden worden, tenzij de verenigbaarheid aangetoond werd (zie rubriek 6.2. en 6.6.)

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De toediening van heparine, in klinische doses, veroorzaakt een voorbijgaande stijging van de vrijgave van lipoproteïne lipase in het bloed. Dit kan uiteindelijk resulteren in een verhoogde lipolyse in het bloed gevolgd door een voorbijgaande daling van de triglyceridenklaring.

Sojaolie bevat vitamine K₁. De hoeveelheid sojaolie in SMOFlipid is echter zo gering dat men geen significante invloed verwacht op het stollingsproces bij patiënten behandeld met coumarinederivaten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van SMOFlipid tijdens de zwangerschap of tijdens de lactatie. Er zijn geen studies beschikbaar over reproductietoxiciteit bij dieren. Parenterale voeding kan noodzakelijk worden tijdens de zwangerschap en lactatie. SMOFlipid mag enkel na zorgzaam beraad tijdens de zwangerschap en in geval van lactatie toegediend worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen waargenomen tijdens de toediening van vetemulsies:

	<i>Vaak</i> >1/100 tot < 1/10	<i>Soms</i> >1/1000 tot <1/100	<i>Zelden</i> >1/10000 tot <1/1000	<i>Zeer zelden</i> <1/10000
<i>Bloedvat- aandoeningen</i>			Hypotensie, hypertensie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>			Dyspnoe	
<i>Maagdarmstelsel-</i>		Gebrek aan		

<i>aandoeningen</i>		eetlust, nausea, braken		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				Priapisme
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen.</i>	Lichte stijging van de lichaamstemperatuur	Koude rillingen	Overgevoelighheidsreacties (b.v. anafylactische of anafylactoïde reacties, huiduitslag, urticaria, flush, hoofdpijn), warmte/koudegevoel, bleekheid, cyanose, pijn in de nek, rug, beenderen, borst en lenden Hypotensie, hypertensie	

Indien deze bijwerkingen voorkomen of wanneer de triglyceridenspiegel tijdens de infusie hoger wordt dan 3 mmol/l, moet de infusie van SMOFlipid gestopt worden of indien noodzakelijk, voortgezet worden aan een lagere dosering.

SMOFlipid moet altijd een onderdeel zijn van een totale parenterale voeding waaraan ook aminozuren en glucose worden toegevoegd. Misselijkheid, braken en hyperglycemie zijn symptomen die geassocieerd met parenterale voeding kunnen voorkomen.

De monitoring van de triglyceriden en bloedglucosespiegels wordt aanbevolen om potentieel schadelijk verhoogde concentraties te vermijden.

'Fat overload' syndroom

Een verstoord vermogen om triglyceriden te elimineren, kan bij overdosering leiden tot het "Fat overload syndroom". Mogelijke tekenen van metabole overbelasting moeten worden opgevolgd. De oorzaak kan genetisch zijn (individueel verschillend metabolisme) of het vetmetabolisme kan beïnvloed zijn door een huidige of vroegere ziekte. Dit syndroom kan tevens optreden bij ernstige hypertriglyceridemie, zelfs bij de aanbevolen infusiesnelheid, en in combinatie met een plotse wijziging van de klinische conditie van de patiënt zoals gestoorde nierfunctie of een infectie. Het "fat overload syndroom" wordt gekenmerkt door hyperlipemie, koorts, vetinfiltratie, hepatomegalie met of zonder icterus, splenomegalie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, stollingsstoornis, hemolyse en reticulocytose, abnormale leverfunctietesten en coma. De symptomen zijn meestal omkeerbaar indien de infusie van de vetemulsie wordt stopgezet. Indien er tekenen van vetoverbelasting zouden optreden, moet de infusie van SMOFlipid worden stopgezet.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel

voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering die leidt tot het "Fat overload syndroom", kan voorkomen als gevolg van een te snelle infusie, of bij het chronisch toedienen volgens de aanbevolen infusiesnelheden maar in associatie met een plotse verandering in de klinische toestand van de patiënt, zoals een nierinsufficiëntie of een infectie.

Overdosering kan leiden tot bijwerkingen (zie rubriek 4.8. "Bijwerkingen"). In deze gevallen moet de toediening van lipiden stopgezet worden of, indien noodzakelijk, aan een lagere dosering voortgezet worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep : Oplossingen voor parenterale voeding, vetemulsies
ATC-code: B05BA02

SMOFlipid is een vetemulsie waarvan de partikelgrootte en de biologische eigenschappen vergelijkbaar zijn met deze van de endogene chylomicronen. De bestanddelen van SMOFlipid sojaolie, middellange keten triglyceriden, olijfolie en visolie hebben buiten hun energiegehalte, eigen farmacodynamische eigenschappen.

Sojaolie bevat een hoog gehalte aan essentiële vetzuren. Het omega-6 vetzuur linolzuur is het meest aanwezig (ongeveer 55-60%). Alfa-linoleenzuur, een omega-3 vetzuur neemt ongeveer 8% in. Dit deel van SMOFlipid voorziet in de nodige hoeveelheid essentiële vetzuren.

Vetzuren met middellange keten worden snel geoxideerd en voorzien het lichaam van onmiddellijk beschikbare energie.

Olijfolie verschaft voornamelijk energie in de vorm van mono-onverzadigde vetzuren, die minder geneigd zijn tot peroxidatie dan het overeenstemmende aantal poly-onverzadigde vetzuren.

Visolie wordt gekenmerkt door een hoog gehalte aan eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA). DHA is een belangrijk structureel onderdeel van celmembranen terwijl EPA een precursor is van eicosanoiden zoals prostaglandinen, tromboxanen en leukotriënen.

Vitamine E beschermt onverzadigde vetzuren tegen lipidenperoxidatie.

2 studies werden uitgevoerd waarbij patiënten, die een voedingsondersteuning op lange termijn nodig hadden, parenterale voeding thuis kregen. Het primaire doel van beide studies was om de veiligheid aan te tonen. De doeltreffendheid was het secundaire doel in één van de

studies, welke uitgevoerd werd bij pediatrische patiënten. Deze studie werd ingedeeld volgens leeftijdsgroepen (respectievelijk 1 maand - < 2 jaar, en 2 - 11 jaar). Beide studies toonden aan dat SMOFlipid hetzelfde veiligheidsprofiel heeft als het product waarmee vergeleken werd (Intralipid 20%). De doeltreffendheid in de pediatrische studie werd gemeten aan de hand van gewichtstoename, lengte, BMI (body mass index), pre-albumine, retinol binding protein en het vetzuurprofiel. Er was geen verschil tussen de 2 groepen voor al deze parameters, met uitzondering van het vetzuurprofiel na 4 weken behandeling. Het vetzuurprofiel bij de patiënten die SMOFlipid kregen toegediend, toonde een toename in omega-3 vetzuren in plasma lipoproteïnen en rode bloedcel phospholipiden, wat de samenstelling weerspiegelt van de toegediende lipidenemulsie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De individuele triglyceriden hebben verschillende klaringssnelheden, maar SMOFlipid wordt - als mengsel - sneller geëlimineerd dan triglyceriden met lange vetzuurketens (LCT) met lagere triglyceridenspiegels tijdens de infusie. Van de bestanddelen heeft olijfolie de traagste klaringssnelheid (ietwat trager dan LCT) en de triglyceriden met middellange vetzuurketens (MCT) de snelste. Visolie gemengd met LCT heeft dezelfde klaringssnelheid als LCT alleen.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische studies werden geen andere effecten waargenomen dan de effecten die verwacht worden na hoge doses lipiden. Deze studies zijn gebaseerd op enkelvoudige en herhaalde dosis toxiciteits- en genotoxiciteitsstudies uitgevoerd met de SMOFlipid emulsie. In een lokale tolerantiestudie bij konijnen werd een lichte, voorbijgaande ontsteking waargenomen na intra-arteriële, paraveneuze of subcutane toediening. Na intramusculaire toediening werd bij sommige dieren een matige voorbijgaande ontsteking en weefselnecrose vastgesteld.

Een test bij cavia's (Maximisatie test) met visolie toonde een matige overgevoeligheid aan ter hoogte van de huid. Een systemische antigeniciteits- test gaf geen aanwijzing voor een kans op een anafylactische reactie door visolie.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Eilecithine
dl- α -tocoferol
Water voor injecties
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Natriumoleaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de verpakking

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch standpunt zou de emulsie onmiddellijk moeten gebruikt worden. Wanneer het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de toegepaste bewaartijden en de omstandigheden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze mogen normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C.

Bij gebruik bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 2 jaar moet de oplossing (in zakken en toedieningssets) tegen blootstelling aan licht worden beschermd totdat de toediening is voltooid (zie rubriek 4.2, 4.4 en 6.6).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaring na mengen

In geval van toevoegingen aan SMOFlipid, dient het mengsel vanuit microbiologisch standpunt, onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het mengsel niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de toegepaste bewaartermijn en -condities onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze termijn mag normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de toevoegingen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities werden uitgevoerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen fles.

Type II glas, kleurloos met butylrubberen stop.

Infuuszakken: De container bestaat uit een binnenzak (primaire verpakking) en een buitenzak. Een zuurstofabsorberend materiaal en een integriteitsindicator (Oxalert™) werden tussen de binnenzak en de buitenzak aangebracht.

- De binnenzak is gemaakt van een polymeerfilm die bestaat uit meerdere lagen, Biofine.
- De Biofine binnenzak film bestaat uit poly(propyleen/ethyleen) copolymeer en thermoplastische elastomeren (SEBS en SIS). De infusiepoort en bijspuitpoort zijn gemaakt van polypropyleen en een thermoplastisch elastomeer (SEBS) en uitgerust met synthetische polyisopreen stoppen.
- de buitenzak, die een barrière voor zuurstof vormt, bestaat uit een polyethyleen tereftalaat en polyolefine of uit een polyethyleen tereftalaat, polyolefine en ethyleen-vinyl alcohol copolymeer (EVOH).
- het zuurstofabsorberend materiaal bestaat uit ijzerpoeder in een polymeer zakje.
- de integriteitsindicator bestaat uit een vloeistof gevoelig voor zuurstof in een polymeer zakje.

De buitenzak, het zuurstofabsorberend materiaal en de integriteitsindicator moeten verwijderd worden na het openen van de buitenzak. Indien de buitenzak beschadigd is, zal de integriteitsindicator (Oxalert™) met vrij zuurstof reageren en zal de kleur veranderen van doorzichtig naar zwart.

Verkrijgbare volumes:

Glazen fles:	Plastic zak:
100 ml	100 ml
10 x 100 ml	10 x 100 ml, 20 x 100ml
250 ml	250 ml
10 x 250 ml	10 x 250 ml
500 ml	500 ml
10 x 500 ml	12 x 500 ml
	1000 ml
	6 x 1000 ml

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten beschikbaar op de markt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Enkel te gebruiken indien de emulsie homogeen is.

Bij gebruik bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 2 jaar tegen blootstelling aan licht beschermen totdat de toediening is voltooid. Blootstelling van SMOFlipid aan omgevingslicht leidt, met name na bijmenging van spoorelementen en/of vitaminen, tot vorming van peroxiden en andere afbraakproducten, wat kan worden verminderd door bescherming tegen blootstelling aan licht (zie rubriek 4.2, 4.4 en 6.3).

Voor de infuuszak: de integriteitsindicator (Oxalert™) moet gecontroleerd worden vooraleer de buitenzak verwijderd wordt. Indien de indicator zwart is, is er zuurstof door de buitenzak gedrongen en moet het product vernietigd worden.

Controleer de emulsie visueel op mogelijke gescheiden fasen, alvorens deze toe te dienen.

Verzeker u ervan dat de finale emulsie voor infusie geen enkel teken van scheiding van fasen vertoont.

Voor éénmalig gebruik. Resterende emulsie dient weggegooid.

Toevoegingen

SMOFlipid kan aseptisch vermengd worden met aminozuur-, glucose- en elektrolytenoplossingen om "All-In-One" Total Parenteral Nutrition-mengsels te krijgen. De compatibiliteit voor de verschillende additieven en de bewaartijd van de verschillende mengsels zijn beschikbaar op aanvraag bij de registratiehouder

Toevoegingen dienen aseptisch uitgevoerd te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Nederland bv
Amersfoortseweg 10 E
3712 BC Huis ter Heide
Nederland

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder het nummer RVG 30787.

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 2005
Datum hernieuwing van de vergunning: 1 oktober 2008

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 4.4 6.3 en 6.6: 6 maart 2020