

SMOFlipid 20%

Emulsão injetável

200 mg/ ml

MODELO DE BULA

SMOFlipid 20%

óleo de soja + triglicerídeo de cadeia média + óleo de oliva + óleo de peixe

Forma farmacêutica e apresentações:

Emulsão injetável

200 mg/ ml

Caixa contendo frasco de vidro com 100 mL, 250 mL ou 500 mL

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada 1.000 mL contêm:

óleo de soja	60,0 g (6%)
triglicerídeo de cadeia média	60,0 g (6%)
óleo de oliva	50,0 g (5%)
óleo de peixe	30,0 g (3%)
água para injeção q.s.p.....	1000,0 mL

Excipientes: lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio, hidróxido de sódio, racealfatocoferol e água para injeção.

Osmolaridade teórica..... aprox. 290 mosmol/L

Valor de pH.....aprox. 8,0

Energia total: 8,4 MJ/L (= 2000 kcal/l)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SMOFlipid 20% é destinado a auxiliar os pacientes no regime de nutrição parenteral, quando a nutrição oral ou enteral for impossível, insuficiente ou contraindicada, sendo, assim, indicado como fonte de energia, ácidos graxos essenciais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de SMOFlipid 20% foram demonstradas em diferentes grupos de pacientes. Foram comparados perfis de tolerância clínica e metabólica com a administração de SMOFlipid 20% e emulsões padrões de óleo de soja. Ambas as emulsões foram administradas em dosagens de até 2,0g de lipídio/kg/peso corpóreo. Resultados de um estudo com pacientes na UTI sugeriram efeitos benéficos de SMOFlipid 20% na função hepática.

Quando SMOFlipid 20% foi administrado em pacientes saudáveis, uma significativa diminuição da concentração sérica de triglicérides foi demonstrada em comparação à emulsão padrão de óleo de soja.

Em pacientes cirúrgicos que receberam Terapia de Nutrição Parenteral (TNP), incluindo SMOFlipid 20% ou emulsão de óleo de soja (1,5 g de lipídio/kg/peso corpóreo/dia), as concentrações de triglicérides, em ambos os grupos, permaneceram dentro da faixa da normalidade. De acordo com este estudo, progressões similares nos níveis de triglicérides e colesterol total foram encontradas durante a infusão de SMOFlipid 20% ou da emulsão de óleo de soja em pacientes que necessitam de sete dias a catorze dias de Terapia de Nutrição Parenteral (TNP). Após cinco dias de TNP com SMOFlipid 20% em pacientes de UTI, um aumento significativo de triglicérides foi encontrado no grupo controle ($p < 0,05$), mas não no grupo de pacientes que recebiam SMOFlipid 20%.

Um estudo clínico realizado em pacientes cirúrgicos demonstrou que cinco dias de TNP com SMOFlipid 20% foi suficiente para ocorrer um aumento significativo no total de ácidos graxos ômega 3 e diminuição no total de ácidos graxos ômega 6 no plasma. As ações de DHA e EPA cresceram significativamente e as proporções de ácidos graxos ômega 6/ ômega 3 e EPA/ácido araquidônico aumentaram ($p < 0,05$) quando comparadas com a emulsão padrão de óleo de soja. Padrões de ácidos graxos dos fosfolipídios em leucócitos e plaquetas foram similares aqueles encontrados nos fosfolipídios plasmáticos. Esta modificação nos padrões dos ácidos graxos do plasma e das membranas celulares é a base para as propriedades imunomodulatórias e antiinflamatórias de SMOFlipid 20%.

Em pacientes cirúrgicos, TNP com SMOFlipid 20% administrada por cinco dias resultou em um aumento significativo da concentração plasmática de racealfatocoferol quando comparada à administração da emulsão padrão de óleo de soja.

Referências:

- Morlion BJ, Torwesten E, Wrenger K, Puchstein C, Furst P. What is the optimum W-3 to W-6 fatty acid (FA) ratio of parenteral lipid emulsions in post-operative trauma? *Clin Nutr* 1997; 16 (Suppl.2):49
- Furst P, Kuhn KS. Fish oil emulsions: what benefits can they bring? *Clin Nutr* 2000; 19:7-14
- Schulzki C, Mertes N, Wenn A, Goeters C, Grimm H, Schlotzer E, Spindler A, Gokorsch S, Mayer K, Grimminger F, Seeger W, Kuhn KS, Furst P. Effect of a new type of lipid emulsion based on soybean oil, MCT, olive oil and fish oil (SMOF) in surgical patients. *Clin Nutr* 1999; 18 (Suppl.1):S7.
- Furst P, Grimm H, Mertes N. Efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomised, double-blind, multicentre study. Submitted.
- Antebi H, Mansoor O, Ferrier C, Tetegan M, Morvan C, Rangeraj J, Alcinor LG. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: Comparison of 2 fat emulsions. *JPEN* 2004; 28:142-8.
- Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) – a double-blind cross-over study in healthy male volunteers. *Ann Nutr Metab* 2004; 48:263-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

As partículas de lipídios contendo triglicérides provenientes do óleo de soja são similares aos quilomícrons endógenos. O óleo de soja contém alta quantidade de dois ácidos graxos essenciais. O ácido linoléico, ácido graxo ômega-6, é o mais abundante (aproximadamente 55-60%). O ácido alfa-linoléico, um ácido graxo ômega-3, constitui cerca de 8%. Ambos são poliinsaturados e fornecem as quantidades necessárias de ácidos graxos essenciais. Além dos ácidos graxos poliinsaturados, o óleo de soja é composto por ácidos graxos saturados como ácido palmítico (9-11 %) e ácido esteárico (3-4 %) e ácidos graxos monoinsaturados, especialmente ácido oléico (24-26 %). Os ácidos graxos poliinsaturados têm duas funções principais. Primeiramente, são importantes constituintes das membranas celulares fosfolipídicas. Além disso, os ácidos graxos poliinsaturados são precursores da síntese de mediadores lipídicos (prostaglandinas e leucotrienos), que são reguladores importantes de vários processos fisiológicos.

Triglicerídeos de cadeia média (TCM) apresentam diferentes características dos triglicerídeos de cadeia longa (TCL) em muitos aspectos. Eles são mais solúveis em água que os TCL e mais rapidamente hidrolisados. São mais facilmente eliminados da corrente sanguínea e são absorvidos pelos tecidos periféricos.

Os triglicerídeos de cadeia média são rapidamente oxidados e fornecem ao corpo uma forma de energia imediatamente disponível.

O óleo de oliva é rico em ácidos graxos monoinsaturados (ácido oléico) e está relacionado à baixa prevalência de arteriosclerose. Estudos epidemiológicos demonstraram efeitos positivos do óleo de oliva no nível de colesterol (HDL) e na morbidade e mortalidade cardiovascular. A inclusão de óleo de oliva nas emulsões lipídicas pode diminuir a peroxidação lipídica, a produção de radicais livres e consequentemente os danos nos tecidos.

O óleo de peixe é caracterizado por conter teor elevado de ácido eicosapentanóico (EPA) e ácido docosahexanóico (DHA). O DHA é um componente estrutural importante de membranas celulares, enquanto que o EPA é um precursor dos eicosanóides, como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos.

A vitamina E protege os ácidos graxos insaturados contra a peroxidação de lipídios.

Propriedades farmacocinéticas:

Os triglicerídeos individuais têm um *clearance* diferente, mas o SMOFlipid 20%, como uma mistura, é eliminado mais rapidamente do que os triglicerídeos de cadeia longa (TCL) com níveis menores de triglicerídeos durante a infusão. Dentre os componentes, o óleo de oliva é o que tem a taxa de eliminação mais lenta (algo mais lento que a dos TCL) e os triglicerídeos de cadeia média (TCM), a taxa mais rápida. O óleo de peixe em uma mistura com TCL tem a mesma velocidade de liberação que o TCL sozinho.

Emulsões de triglicerídeos de cadeia longa são eliminadas da circulação da mesma forma que os quilomícrons. A taxa de eliminação é determinada pela composição de

partículas de gordura, status nutricional e taxa de infusão.

Dados básicos de farmacocinética do óleo de soja em emulsões lipídicas são antigos e mostravam que, em voluntários saudáveis, a taxa de depuração máxima após período de jejum noturno era equivalente a 3,8 +/- 1,5 g de triglicérides (TG) / kg de peso corpóreo por 24 horas. A taxa de depuração máxima foi aumentada em cerca de 50% após jejum prolongado por 39 horas e cerca de 190% após traumas cirúrgicos em períodos de jejum de 39 horas.

Foi conduzido um estudo clínico fase II com 36 pacientes que sofreram cirurgia eletiva (5 dias de terapia parenteral nutricional) com o objetivo de investigar a cinética de eliminação de duas emulsões lipídicas TCM/TCL (10% e 20%) em comparação com uma emulsão padrão de TCL 20%. Áreas sobre a curva para níveis de triglicerídeos plasmáticos mostraram valores estatísticos significativamente mais baixos para a emulsão de TCM/TCL a 20% comparada com emulsão de TCM/TCL a 10%. Ainda, valores menores para a emulsão de TCM/TCL a 10% foram encontrados quando comparados à emulsão TCL. Os resultados demonstraram que o *clearance* de emulsões TCM/TCL é mais rápido do que a de emulsões TCL.

Um estudo clínico randomizado cruzado foi realizado com voluntários normolipidêmicos e demonstrou níveis de triglicérides elevados no plasma durante a infusão de óleo de oliva em emulsão lipídica (80% de óleo de oliva/ 20% de óleo de soja) e baixa eliminação. Comparado com uma emulsão pura de óleo de soja, as concentrações de triglicérides no plasma foram significativamente maiores na emulsão de óleo de oliva, excedendo os limites máximos tolerados para a infusão parenteral de lipídios de 4,6 mmol/l. Uma possível explicação para estes resultados é que o tamanho de partículas da emulsão de óleo de oliva é menor se comparado com ao da emulsão de óleo de soja. Muitos relatos mostram que grandes partículas de gordura são depuradas mais rapidamente que as pequenas. Por outro lado, não houve diferenças significativas nas concentrações de triglicérides entre as emulsões óleo de oliva/ óleo de soja e de óleo de soja em estudo conduzido em voluntários.

Estudos recentes indicam que a combinação de óleo de peixe com TCM e TCL em emulsões lipídicas tem efeitos benéficos na hidrolise de triglicérides. Estas emulsões são efetivamente hidrolisadas pela lipoproteína lipase e produzem rapidamente pequenos fragmentos enriquecidos com ácidos graxos ômega 3. A presença de triglicerídeos de óleo de peixe e TCM em partículas remanescentes aumenta a sua absorção por diferentes tipos de células.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SMOFlipid 20% é contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida à proteína de peixe, ovo ou soja ou a qualquer uma das substâncias ativas ou excipientes, hiperlipidemia grave, insuficiência hepática grave, distúrbios graves de coagulação do sangue, insuficiência renal grave sem acesso à hemofiltração ou diálise e em choque agudo.

Contraindicações gerais à terapia de infusão:

Edema pulmonar agudo, hiperidratação, insuficiência cardíaca descompensada.

SMOFlipid 20% é contraindicado em condições instáveis como as pós-traumáticas graves, *diabetes mellitus* descompensada, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolismo, acidose metabólica e sepse grave e desidratação hipotônica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A capacidade de eliminar gordura é individual e, portanto, deve ser monitorada de acordo com as rotinas clínicas. Isso geralmente é feito verificando-se o nível de triglicérides. Precauções especiais devem ser tomadas com pacientes que apresentem risco de hiperlipidemia (por exemplo, pacientes com altos níveis de lipídios, sepse grave e recém-nascidos com extremo baixo peso.)

A concentração de triglicérides no soro não deve exceder a 3 mmol/litro durante a infusão. A redução da dose ou interrupção da emulsão de lipídios deve ser considerada se as concentrações séricas ou plasmáticas de triglicerídeos durante ou após a infusão exceder 3 mmol/L. Uma superdose poderá levar à síndrome da sobrecarga lipídica.

Este produto contém óleo de soja, óleo de peixe e lecitina de ovo, que raramente podem causar reações alérgicas. Tem se observado reação alérgica cruzada entre óleo de soja e de amendoim.

SMOFlipid 20% deve ser administrado com cuidado em condições de metabolismo deficiente de lipídios, as quais podem ocorrer em pacientes com insuficiência renal, *diabetes mellitus*, pancreatite, funcionamento deficiente do fígado, hipotireoidismo (no caso de hipertrigliceridemia) e sepse

Dados clínicos em pacientes com *diabetes mellitus* ou insuficiência renal são limitados.

A administração isolada de ácidos graxos de cadeia média pode resultar em acidose metabólica. Este risco é praticamente eliminado pela infusão simultânea de ácidos graxos de cadeia longa presentes no SMOFlipid 20%. A administração simultânea de carboidratos eliminará ainda mais este risco. Assim sendo, é recomendada a infusão simultânea de carboidratos ou de uma solução de aminoácidos contendo carboidratos.

Testes laboratoriais geralmente associados com monitoramento de nutrição intravenosa devem ser checados regularmente. Estes devem incluir níveis de glicose sanguínea, testes de função hepática, metabolismo ácido-básico, balanço hídrico, contagem de sangue total e eletrólitos.

Caso haja algum sinal ou sintoma de reação anafilática (como febre, tremor, erupção cutânea e dispneia) deve ser conduzida a imediata interrupção da infusão.

SMOFlipid 20% deve ser administrado com precaução em neonatos e neonatos prematuros com hiperbilirubinemia e casos com hipertensão pulmonar. Em neonatos, particularmente em neonatos prematuros utilizando nutrição parenteral de longo prazo,

contagem de plaquetas sanguíneas, testes de função hepática e triglicérides devem ser monitorados.

Altos níveis de lipídios no plasma podem interferir em alguns testes laboratoriais, como hemoglobina.

A adição de outros medicamentos ou substâncias ao SMOFlipid 20% deve geralmente ser evitada a menos que a compatibilidade seja conhecida.

Uso em idosos, e outros grupos de risco

Idosos

SMOFlipid 20% não apresenta contraindicações ou efeitos colaterais indesejáveis quando usado por pacientes com mais de 65 anos de idade, desde que atendidas as indicações e posologia descritas na bula.

Gravidez e amamentação

Não existem dados disponíveis sobre a exposição ao SMOFlipid 20% em mulheres grávidas ou lactantes. Não existem estudos disponíveis sobre a toxicidade reprodutiva em animais. O SMOFlipid 20% deve ser administrado a mulheres grávidas e lactantes somente após uma cuidadosa avaliação.

CATEGORIA DE RISCO NA GRAVIDEZ C

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Heparina administrada em doses clínicas causa um aumento transitório na liberação de lipoproteína lipase na circulação. Isto poderá resultar inicialmente em um aumento da lipólise plasmática, seguida por uma redução transitória na eliminação de triglicerídeos.

O óleo de soja tem um teor natural de vitamina K1. O teor, no entanto, é tão baixo no SMOFlipid 20% que não se espera que ele influencie significativamente o processo de coagulação em pacientes tratados com derivados de cumarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura não superior a 25 °C. Não congelar.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após abertura do recipiente:

SMOFlipid 20% deve ser administrado imediatamente. O conteúdo não utilizado deve ser descartado.

Após a mistura a outros componentes:

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Normalmente, a mistura não deve ser armazenada por mais de 24 horas entre 2 e 8°C.

SMOFlipid 20% é uma emulsão branca, homogênea e isenta de precipitações.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Use somente se a emulsão estiver homogênea. Inspecione visualmente a emulsão e assegure de que a mesma não apresente evidências de separação de fases.

Frascos para dose única. O conteúdo não utilizado deve ser descartado.

A medicação deve ser administrada exclusivamente por via central ou periférica, sob o risco de danos de eficácia terapêutica.

O SMOFlipid 20% poderá ser misturado assepticamente com soluções de aminoácidos e glicose, para produzir misturas de nutrição parenteral total do tipo "três em um", desde que se conheça e se respeite as proporções entre os produtos.

O uso deve ser imediato, sendo de responsabilidade do usuário a manipulação, a manutenção das características físico-químicas e microbiológicas da solução e os cuidados de armazenamento.

Adições ao SMOFlipid 20% devem ser feitas em condições controladas e assepticamente comprovadas.

A dosagem a ser administrada e a taxa de infusão deve ser estabelecida em função da capacidade do paciente para eliminar os lipídios.

Posologia

Adultos

A dose padrão é 1,0 - 2,0 g de lipídio/kg peso corpóreo/dia, correspondendo a 5 - 10 ml/kg peso corpóreo/dia. É recomendada a taxa de infusão de 0,125 g de lipídio/kg peso corporal/hora, correspondendo a 0,63 ml de SMOFlipid 20%/kg peso corpóreo/hora, e não se deve exceder a 0,15 g de lipídio/kg peso corpóreo/hora, correspondendo a 0,75 ml de SMOFlipid 20%/kg peso corpóreo/hora.

Recém-nascidos e lactentes

A dose inicial deve ser de 0,5-1,0 g de lipídio/kg peso corpóreo/dia, seguido por um aumento sucessivo de 0,5-1,0 g de lipídio/kg peso corpóreo/dia até 3,0 g de lipídio/kg peso corpóreo/dia.

Recomenda-se não exceder uma dose diária de 3 g de lipídio/kg peso corpóreo/dia, correspondendo a 15 ml de SMOFlipid 20%/kg peso corpóreo/dia.

A taxa de infusão não deve ser superior a 0,125 g de lipídio/kg peso corpóreo/hora. Em recém-nascidos prematuros e de baixo peso ao nascer, SMOFlipid 20% deve ser infundido continuamente por aproximadamente 24 horas.

Crianças

Recomenda-se não exceder uma dose diária de 3 g lipídio/kg peso corpóreo/dia, correspondendo a 15 ml de SMOFlipid 20%/kg peso corpóreo/dia.

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

A taxa de infusão não deve exceder 0,15 g lipídio/kg peso corpóreo/ hora.

9. REAÇÕES ADVERSAS

	Reação Comum	Reação incomum	Reação rara	Reação muito rara
Distúrbios vasculares			Hipotensão Hipertensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			Dispneia	
Distúrbios gastrintestinais		Falta de apetite, náuseas, vômitos.		
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário				Priapismo
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Ligeiro aumento na temperatura do corpo	Calafrios	Reações de hipersensibilidade (reação anafilática ou anafilactóide, erupção cutânea, urticária, cefaléia e rubor). Sensação de frio ou calor, palidez, cianose, dor no pescoço, nas costas, nos ossos, no peito e na região lombar	

Caso ocorram estes efeitos adversos ou caso o nível de triglicerídeos ultrapasse 3mmol/L, a infusão de SMOFlipid 20% deve ser interrompida ou, se necessário, mantida com uma dose reduzida.

SMOFlipid 20% deve ser, sempre, parte de um tratamento com nutrição parenteral completa incluindo aminoácidos e glicose. Náusea, vômitos e hiperglycemia são sintomas relacionados à condições em que é indicada nutrição parenteral e podem, algumas vezes, ser associadas com a nutrição parenteral.

O monitoramento dos níveis de triglicerídeos e glicose no sangue é recomendado para evitar que se elevem, tal elevação pode ser prejudicial

Síndrome da sobrecarga lipídica

A capacidade reduzida de eliminar triglicérides pode levar à "síndrome da sobrecarga lipídica", que pode ser causada por uma dose excessiva. Possíveis sinais de sobrecarga metabólica devem ser observados. A causa pode ser genética (metabolismo individualmente diferente) ou o metabolismo de lipídios pode estar afetado em decorrência de alguma doença. Esta síndrome pode também aparecer durante a hipertrigliceridemia grave, mesmo na taxa de infusão recomendada de infusão, e em associação com uma mudança repentina nas condições clínicas do paciente, tais como redução da função renal ou infecção renal.

A síndrome de sobrecarga lipídica é caracterizada por hiperlipidemia, febre, infiltração de lipídios, hepatomegalia com ou sem icterícia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, distúrbios de coagulação, hemólise e reticulocitose, perda de funções renais anormais e coma.

Os sintomas são geralmente reversíveis se a infusão da emulsão de lipídios for descontinuada. Se ocorrerem sinais de uma síndrome de sobrecarga lipídica, a infusão de SMOFlipid 20% deve ser descontinuada.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Superdose levando à síndrome de sobrecarga lipídica pode ocorrer como resultado de uma taxa de infusão muito rápida, ou de maneira crônica com taxas de infusão indicadas associadas a uma mudança nas condições clínicas dos pacientes com prejuízo de função renal ou infecção.

Superdose pode levar à efeitos adversos. Nestes casos a infusão de lipídios deve ser interrompida ou, se necessário, continuada com dosagem reduzida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.0112

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP 34871**

Fabricado por:

Fresenius Kabi Áustria GmbH
Graz / Áustria

Importado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

C.N.P.J. 49.324.221/0001-04 – Indústria Brasileira

SAC 0800 7073855

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/01/2013.

