



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 2055

BUENOS AIRES, 22 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000297-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FRESENIUS KABI S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SMOFLIPID 20% / ACEITE DE SOJA – TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIANA – ACEITE DE OLIVA – ACEITE DE PESCADO, Forma farmacéutica: EMULSION, aprobada por Certificado N° 52.596.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 2055

Que a fojas 71 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SMOFLIPID 20% / ACEITE DE SOJA – TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIANA – ACEITE DE OLIVA – ACEITE DE PESCADO, aprobada por Certificado N° 52.596 y Disposición N° 6720/05, propiedad de la firma FRESENIUS KABI S.A., cuyos textos constan de fojas 12 a 35.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6720/05 los prospectos autorizados por las fojas 12 a 19, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2055

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.596 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000297-11-1

DISPOSICION N° 2055

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **2055** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.596 y de acuerdo a lo solicitado por la firma FRESENIUS KABI S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SMOFLIPID 20% / ACEITE DE SOJA - TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIANA - ACEITE DE OLIVA - ACEITE DE PESCADO.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6720/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010277-05-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3833/10.-	Prospectos de fs. 12 a 35, corresponde desglosar de fs. 12 a 19.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma FRESENIUS KABI S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.596 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....22 MAR. 2011.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-000297-11-1

DISPOSICIÓN Nº **2055**

js

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

SMOFlipid 20%

Aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva, aceite de pescado

Emulsión inyectable

Venta bajo receta

Industria Austriaca

FÓRMULA

Cada 1000 ml contiene:

Aceite de soja refinado	60 g
Triglicéridos de cadena media	60 g
Aceite de oliva refinado	50 g
Aceite de pescado, rico en ácidos omega-3	30 g

Aporte energético total 8,4 MJ/l (2000 kcal/l)

Valor del pH aprox. 8

Osmolalidad Aprox. 380 mosm/kg

Excipientes: glicerol (anhidro) 25 g, lecitina de huevo 12 g, α -tocoferol 0,194 g, oleato de sodio 0,3 g, hidróxido de sodio c.s.p. ajustar a pH 8, agua para inyectables c.s.p. 1000 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Emulsión de administración intravenosa para el suministro de energía, ácidos grasos esenciales y ácidos grasos omega-3.

INDICACIONES

Suministro de energía, ácidos grasos esenciales y ácidos grasos omega-3, como parte de un régimen de nutrición parenteral, cuando la nutrición enteral u oral es imposible, insuficiente o se encuentra contraindicada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La emulsión lipídica tiene un tamaño de partícula y propiedades biológicas similares a las de los quilomicrones endógenos. Los constituyentes de SMOFlipid 20%: aceite de soja,



 MARIA PAULA BEZZI
 Apoderada Legal
 Fresenius Kabi S.A.


 Farm. ROSANA GIANGRIEGO
 M.N. 11620
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 FRESENIUS KABI S.A.



triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado, tienen sus propias propiedades farmacodinámicas, con excepción de su contenido energético.

El aceite de soja tiene un elevado contenido en ácidos grasos esenciales. El ácido linoleico, ácido graso omega-6, es el más abundante (aprox. 55-60 %). El ácido alfa-linolénico, un ácido graso omega-3, constituye aproximadamente el 8%. Esta parte de SMOFlipid 20% proporciona la cantidad necesaria de ácidos grasos esenciales.

Los ácidos grasos de cadena media se oxidan rápidamente y proporcionan al organismo una forma de energía inmediatamente disponible.

El aceite de oliva proporciona básicamente energía en forma de ácidos grasos mono-insaturados, que son mucho menos propensos a la peroxidación que cantidades equivalentes de ácidos grasos poli-insaturados.

El aceite de pescado se caracteriza por un elevado contenido de ácido eicosapentaenoico (AEP) y ácido docosahexaenoico (ADH). El ADH es un importante componente estructural de las membranas celulares, mientras que el AEP es un precursor de eicosanoides como las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos.

La vitamina E protege a los ácidos grasos insaturados de la peroxidación lipídica.

Se han realizado dos estudios clínicos en pacientes en nutrición parenteral domiciliaria por largo tiempo. El objetivo primario en ambos estudios fue demostrar la seguridad de la nutrición parenteral y en uno de los estudios, realizado en pacientes pediátricos, el objetivo secundario fue evaluar la eficacia de la misma. El estudio en pacientes pediátricos se estratificó por grupos de edad (1 mes - <2 años y 2-11 años, respectivamente).

Ambos estudios mostraron que Smoflipid tiene el mismo perfil de seguridad que el comparador (Intralipid 20%). La eficacia en el estudio pediátrico fue medida por el aumento de peso, talla, índice de masa corporal, pre-albúmina, proteína transportadora de retinol y perfil de ácidos grasos.

No hubo diferencias entre los grupos en ninguno de los parámetros, excepto en el perfil de ácidos grasos después de 4 semanas de tratamiento. El perfil de ácidos grasos en los pacientes que recibieron Smoflipid reveló un aumento en los ácidos grasos omega-3 en las lipoproteínas plasmáticas y en los fosfolípidos de las membranas de los eritrocitos, lo cual refleja la composición de la emulsión de lípidos infundidos.

- FARMACOCINÉTICA

Los triglicéridos individuales tienen diferente velocidad de eliminación, pero SMOFlipid 20% como mezcla es eliminado más rápidamente que los triglicéridos de cadena larga (TCL) con niveles de triglicéridos menores durante la infusión. El aceite de oliva tiene la velocidad de eliminación más lenta de todos los componentes (de alguna manera más lenta que los TCL) y los triglicéridos de cadena media (TCM) la más rápida. El aceite de pescado en una mezcla con TCL tiene la misma velocidad de eliminación que los TCL solos.


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.




Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.



POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

-POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN

La dosificación y velocidad de infusión deberán establecerse en función de la capacidad del paciente para eliminar los lípidos infundidos.

Adultos

La dosis estándar es 1,0 – 2,0 g de lípidos/kg de peso corporal/día, correspondiente a 5 – 10 ml/kg de peso corporal /día.

La velocidad de infusión recomendada es de 0,125 g de lípidos /kg de peso corporal /hora, correspondiente a 0,63 ml de SMOFlipid 20%/kg de peso corporal /hora, y no debe exceder 0,15 g de lípidos /kg de peso corporal /hora, correspondiente a 0,75 ml de SMOFlipid 20%/kg de peso corporal /hora.

Recién nacidos e Infantes

La dosis inicial debe ser de 0,5 – 1,0 g de lípidos /kg de peso corporal /día seguido por un aumento sucesivo de 0,5 – 1,0 g de lípidos /kg de peso corporal /día hasta 3,0 g de lípidos /kg de peso corporal/día.

Se recomienda no exceder la dosis diaria de 3 g de lípidos /kg de peso corporal /día correspondientes a 15 ml de SMOFlipid 20%/kg de peso corporal /día.

La velocidad de infusión no deberá exceder 0,125 g de lípidos /kg de peso corporal /hora.

En neonatos prematuros y de bajo peso al nacer, SMOFlipid 20% debe ser administrado en forma continua durante 24 horas.

Niños

Se recomienda no exceder la dosis diaria de 3 g de lípidos /kg de peso corporal /día correspondiente a 15 ml de SMOFlipid 20%/kg de peso corporal /día.

La dosis diaria deberá aumentar gradualmente durante la primera semana de administración.

La velocidad de infusión no deberá exceder los 0,15 g de grasas/kg de peso corporal /hora.

-MODO DE ADMINISTRACIÓN

Infusión intravenosa en vena central o periférica.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a las proteínas de pescado, de huevo, de soja o de maní, o a cualquiera de los principios activos o excipientes.
- Hiperlipidemia severa.
- Insuficiencia hepática severa.
- Alteraciones severas de la coagulación sanguínea.
- Insuficiencia renal severa sin posibilidad de hemofiltración o diálisis.
- Shock agudo.



 MARIA PAULA BEZZI
 Apoderada Legal
 Fresenius Kabi S.A.


 Farm. ROSANÁ GIANGRIEGO
 M.N. 11620
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 FRESENIUS KABI S.A.



- Contraindicaciones generales para una terapia de infusión: edema pulmonar agudo, hiperhidratación e insuficiencia cardiaca descompensada.
- Condiciones inestables (ej. condiciones pos-traumáticas severas, diabetes mellitus descompensada, infarto agudo de miocardio, derrame cerebral, embolia, acidosis metabólica, sepsis severa y deshidratación hipotónica).

ADVERTENCIAS

La capacidad para la eliminación de lípidos es una característica individual y, por lo tanto, debe monitorearse de acuerdo con las rutinas clínicas. Generalmente, esto se realiza a través del chequeo de los niveles de triglicéridos. Se deberá tener especial cuidado en pacientes con un marcado riesgo de hiperlipidemia (por ejemplo, pacientes con dosis alta de lípidos, sepsis severa y bebés con peso extremadamente bajo al nacer). La concentración de los triglicéridos séricos no debe exceder los 3 mmol/l durante la infusión. Si las concentraciones de triglicéridos en suero o plasma exceden los 3 mmol/l durante la infusión o después de ella, debe considerarse la reducción de la dosis o la suspensión de la infusión. Una sobredosis puede llevar al síndrome de sobrecarga lipídica.

Este medicamento contiene aceite de soja, aceite de pescado y fosfolípidos de huevo que muy rara vez pueden ocasionar reacciones alérgicas. Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre la soja y el maní.

SMOF lipid 20% deberá administrarse con precaución si el metabolismo lipídico está alterado, como en el caso de daño renal, diabetes mellitus, pancreatitis, daño hepático, hipotiroidismo y sepsis.

Los datos clínicos del uso de SMOF lipid 20% en pacientes con diabetes mellitus o daño renal son limitados.

La administración única de ácidos grasos de cadena media puede provocar acidosis metabólica. Este riesgo se reduce en gran parte mediante la infusión simultánea de ácidos grasos de cadena larga incluidos en SMOF lipid 20%. La administración concomitante de carbohidratos eliminará este riesgo. Por lo tanto, se recomienda la infusión simultánea de carbohidratos o de una solución de aminoácidos que contenga carbohidratos. Deben realizarse análisis de laboratorio en forma regular para el monitoreo de la nutrición intravenosa. Esto incluye niveles de glucosa en sangre, pruebas de función hepática, equilibrio ácido-base, balance hídrico, recuento sanguíneo completo y electrolitos.

La infusión se deberá interrumpir de manera inmediata ante la aparición de cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (tales como la fiebre, escalofríos, rash o disnea).

SMOF lipid 20% debe administrarse con precaución a neonatos y prematuros con hiperbilirubinemia y en casos de hipertensión pulmonar. En los neonatos, particularmente los prematuros, con nutrición parenteral a largo plazo, debe monitorearse el recuento plaquetario, las pruebas de la función hepática y los triglicéridos séricos.


 MARÍA PAULA BEZZI
 Apoderada Legal
 Fresenius Kabi S.A.




 Farm. ROSANA GIANGRIEGO
 M.N. 11620
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 FRESENIUS KABI S.A.

Debe evitarse el agregado de otros medicamentos o sustancias a SMOFlipid 20% a menos que se conozca la compatibilidad.

PRECAUCIONES

Utilizar solo si la emulsión es homogénea. Inspeccionar visualmente la emulsión para detectar separación de fases antes de la administración. Asegurarse que la emulsión final para la infusión no muestre ninguna señal de separación de fases.

Una vez abierto, el producto debería utilizarse inmediatamente, si no es utilizado inmediatamente, el tiempo de conservación hasta su utilización y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C.

Para un solo uso. Debe desecharse la emulsión sobrante después de la infusión.

Aditivos

SMOFlipid 20% puede mezclarse asépticamente con aminoácidos, glucosa y soluciones de electrolitos para dar lugar a mezclas de Nutrición Parenteral Total (NPT) "Todo-en -uno".

Solo pueden mezclarse con o añadirse a SMOFlipid 20% aquellas soluciones nutricionales o medicamentosas cuya compatibilidad esté documentada.

Las adiciones o mezclas deben realizarse en forma aséptica. Toda mezcla sobrante luego de la infusión deberá desecharse.

Si se hacen adiciones a SMOFlipid 20%, esta mezcla debe utilizarse en forma inmediata. Si la mezcla no es utilizada inmediatamente, el tiempo de conservación hasta su utilización y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura entre 2 y 8 °C.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La heparina administrada en dosis clínicas produce un aumento transitorio de la lipoproteína lipasa liberada en la circulación. Inicialmente, esto puede ocasionar un aumento de la lipólisis plasmática, seguido de una disminución transitoria del *clearance* de triglicéridos.

El aceite de soja tiene un contenido natural en vitamina K₁, sin embargo, el contenido es tan bajo en SMOFlipid 20% que no se espera una influencia significativa en el proceso de coagulación en pacientes tratados con derivados cumarínicos.

Interacciones con pruebas de laboratorio

Los altos niveles de lípidos en plasma pueden interferir con algunas pruebas de laboratorio, por ej. la hemoglobina.

Embarazo y lactancia

No se dispone actualmente de datos clínicos sobre el uso de SMOFlipid 20% en mujeres embarazadas o en período de lactancia. No hay estudios disponibles sobre la toxicidad reproductiva en animales. La nutrición parenteral puede ser necesaria durante el embarazo y

la lactancia. SMOFlipid 20% debe administrarse solamente a mujeres embarazadas o en período de lactancia luego de una cuidadosa consideración.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas observadas durante la administración de las emulsiones lipídicas:

	Ocasional (1-10%)	Rara ($\leq 1\%$)
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas		Disnea
Alteraciones gastrointestinales		Falta de apetito, náuseas y vómitos.
Alteraciones vasculares		Hipotensión, hipertensión
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Leve aumento de la temperatura corporal	Escalofríos. Reacciones de hipersensibilidad (ej. reacciones anafilácticas o anafilactoides, rash cutáneo, urticaria, rubor, cefalea), sensación de calor o frío, palidez, cianosis, dolor en: cuello, espalda, huesos, pecho y lumbares.
Alteraciones del aparato reproductivo		Priapismo

En caso de que se produzcan estas reacciones adversas o que el nivel de triglicéridos durante la infusión supere los 3 mmol/l, deberá detenerse la infusión de SMOFlipid 20% o, si fuera necesario, se continuará con una dosis reducida.

SMOFlipid 20% siempre debe formar parte de un tratamiento de nutrición parenteral completo incluyendo aminoácidos y glucosa. Las náuseas, vómitos y la hiperglucemia son síntomas relacionados con las situaciones clínicas en donde está indicada la nutrición parenteral y pueden estar asociados con la nutrición parenteral.

Se recomienda el monitoreo de los niveles de glucosa y de los triglicéridos en sangre para evitar niveles elevados que pueden ser perjudiciales.

Síndrome de sobrecarga lipídica

Una alteración en la capacidad para eliminar triglicéridos puede llevar a un "Síndrome de sobrecarga lipídica" como consecuencia de una sobredosis. Los posibles signos de una sobrecarga metabólica deben ser observados. La causa puede ser genética (metabolismo



individual diferente) o el metabolismo lipídico puede estar afectado por una enfermedad previa o en curso. Este síndrome también puede aparecer durante una hipertrigliceridemia severa, incluso a la velocidad de infusión recomendada, asociada con un cambio repentino de la condición clínica del paciente, como deterioro de la función renal o infección. El síndrome de sobrecarga lipídica se caracteriza por hiperlipemia, fiebre, infiltración grasa hepática, hepatomegalia con o sin ictericia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastornos de la coagulación, hemólisis y reticulocitosis, alteraciones en pruebas de la función hepática y coma. Generalmente los síntomas son reversibles si la infusión de la emulsión lipídica es discontinuada.

En caso de que aparezcan signos del síndrome de sobrecarga lipídica, la infusión de SMOFlipid 20% deberá suspenderse.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis que provoca un síndrome de sobrecarga lipídica puede producirse como resultado de una velocidad de infusión demasiado rápida, o crónicamente, a las velocidades de infusión recomendadas, en asociación con un cambio en las condiciones clínicas del paciente, como un deterioro de la función renal o una infección.

Una sobredosificación puede producir efectos adversos. En estos casos, la infusión de lípidos se debe suspender o, si es necesario, continuar a una dosis reducida.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962 -6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

PRESENTACIÓN

Frascos de vidrio de 100 ml X 1 y X10 (uso hospitalario).

Frascos de vidrio de 250 ml X 1 y X10 (uso hospitalario).

Frascos de vidrio de 500 ml X 1 y X10 (uso hospitalario).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.596

Elaborado por:

2055



Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36, AT 8055 Graz
Austria

Importado y comercializado por:

Fresenius Kabi S.A.

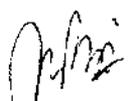
Av. Cabildo 2677 Piso 10

Buenos Aires - Argentina

Dirección técnica: Carrara, Mario Alberto - Farmacéutico

Fecha de última revisión:

- 8 -


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Fresenius Kabi S.A.


Farm. ROSANA GIANGRIEGO
M.N. 11620
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FRESENIUS KABI S.A.