

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Silibinine Viatris 528,5 mg (correspondant à 350 mg de silibinine) poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre pour solution pour perfusion contient :

Substance pharmaceutique active:

528,5 mg de succinate C-2', 3-dihydrogénique de silibinine, sel disodique correspondant à 350 mg de silibinine*.

Après reconstitution avec 35 ml de solution pour perfusion, 1 ml contient 10 mg de silibinine

Excipients à effet notoire:

Un flacon contient 1,4548 mmol de sodium correspondant à 34 mg de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

*Le contenu du flacon correspond à 528,5 mg de succinate C-2', 3-dihydrogénique de silibinine, sel disodique, correspondant à 350 mg de silibinine selon l'ancienne méthode titrimétrique de dosage ; selon la nouvelle méthode HPLC, le contenu est 476 mg de monosuccinate, bis (succinate dihydrogénique), sels sodiques, correspondant à 315 mg de silibinine. Après reconstitution avec 35 ml de solution de perfusion, 1 ml contient 10 mg (ancienne méthode) correspondant à 9 mg (nouvelle méthode) de silibinine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

La poudre est un lyophilisat microcristalin de couleur beige

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Intoxications hépatiques sévères par l'Amanite Phalloïde.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose journalière recommandée est de 20 mg silibinine/kg de poids corporel repartis en 4 perfusions, chacune d'une durée de 2 h, tenant compte de la balance hydrique. Ainsi, 5 mg de silibinine par kg de poids corporel sont administrés par perfusion.

Pour le traitement d'un patient pesant 70 kg et dans le cas où 20 mg/kg est la dose journalière, le contenu d'un flacon à bouchon perforable (= 350 mg de silibinine) est nécessaire pour une perfusion. Après un intervalle de 4 heures, on répète la même perfusion, de sorte qu'au total 4 perfusions sont administrées en 24 heures.

L'administration de Silibinine Viatrix devrait commencer le plus vite possible après l'intoxication, même si le diagnostic final d'empoisonnement par champignon n'est pas encore certain.

Les perfusions devraient être poursuivies pendant plusieurs jours, jusqu'à disparition des symptômes d'intoxication.

Mode d'administration

L'administration de la poudre pour solution pour perfusion se fait par perfusion intraveineuse.

Pour les instructions de reconstitution du médicament avant administration, voir section 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients repris à la section 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des mesures de détoxification extracorporelle comme l'hémoperfusion ou l'hémodialyse devraient être commencées dans l'intervalle entre 2 perfusions afin de minimiser autant que possible l'élimination de la silibinine de la circulation.

Un contrôle rigoureux de la balance électrolytique et hydrique et du métabolisme acido-basique doit être effectué chez les patients. Approximativement 0.36 mmol de sodium par kg de poids corporel sont apportés avec la dose journalière recommandée de 20 mg de silibinine par kg de poids corporel et correspondant à l'apport de NaCl utilisé pour sa dissolution.

Ce médicament contient 34 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation de succinate C-2', 3-dihydrogénique de silibinine, sel disodique chez la femme enceinte ou allaitante. Les études chez l'animal n'ont pas révélé d'effet direct ni indirect sur la grossesse, le développement embry-fœtal, la naissance ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

L'administration pendant la grossesse se fera avec prudence.

Fertilité

Les effets du succinate C-2', 3-dihydrogénique de silibinine, sel disodique sur la fertilité ne sont pas disponibles.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les données concernant les effets indésirables sont basées sur les catégories suivantes:

Très fréquentes: $\geq 1/10$

Fréquentes: $\geq 1/100$ à $< 1/100$

Peu fréquentes: $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$

Rares: $\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$

Très rares: $< 1/10.000$

Fréquence indéterminée: ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Lors de la perfusion, il peut survenir une sensation de chaleur (flush) (très rare), fièvre (fréquence indéterminée).

Investigations

Augmentation du taux de bilirubine dans le sang (fréquence indéterminée).

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 :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Aucun cas n'a été décrit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antidote, code ATC: V03AX

Mécanisme d'action

Le mécanisme antitoxique de l'action de la silibinine en cas d'intoxication mortelle par champignon est basé sur l'inhibition de la captation des amatoxines par les cellules du foie et donc une interruption de la circulation entéro-hépatique des amatoxines. Dès lors la concentration intracellulaire en amatoxine et donc leur toxicité sont réduites. Dans le même temps, l'élimination biliaire n'est pas influencée.

Une augmentation de la capacité de synthèse dans les hépatocytes provient d'une stimulation de la production d'ARN ribosomal. Le résultat est une augmentation non spécifique de tous les produits de synthèse cellulaires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Durant une perfusion de 2h de Silibinine Viatris, l'ester de silibinine n'est détectable dans le plasma que sous forme conjuguée. L'élimination du sang se fait si vite que seule une faible quantité de succinate C-2', 3-dihydrogénique de silibinine, sel disodique est détectable 3h après la fin de la perfusion. Après estérification, de la silibinine est aussi détectable. Des analyses sanguines ont peut déduire que le succinate C-2', 3-dihydrogénique de silibinine, sel disodique est rapidement éliminée et métabolisée. Pour cette raison, les intervalles entre deux perfusions ne devraient pas dépasser 3-4 h et une perfusion intraveineuse goutte-à-goutte semble la meilleure méthode d'administration.

5.3 Données de sécurité préclinique

En aigu, le succinate C-2', 3-dihydrogénique de silibinine, sel disodique s'est révélée être pratiquement non toxique. La dose létale 50 après injection intraveineuse peut donc être considérée chez le rat et la souris des 2 sexes supérieure à 1.000 mg/kg.

Une bonne tolérance locale à l'injection intraveineuse, intra-artérielle ou intramusculaire a été observée chez le rat et le lapin.

Au cours d'une étude de 4 semaines en subaigu, la substance active a été bien tolérée par les chiens beagles mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg par perfusion, exception faite d'un léger effet dépressif circulatoire transitoire dans le groupe haut dosage.

Les recherches toxicologiques sur la reproduction des rats et des lapins n'a révélé aucun effet léthal pour l'embryo ni d'effet teratogène pour des doses jusqu'à 50 mg/kg. Après administration de plus hautes doses, une mort fœtale par effets toxiques sur la mère a été enregistrée.

Les tests de mutagénicité réalisés sur des micro organismes (Test de Ames) et des cellules de mammifères in vitro (Tests de Lymphome de souris et CHO) étaient tous négatifs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Inulin

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

5 ans

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pour une période de 24 heures à 5°C et de 6 heures à 30°C. En ce qui concerne l'aspect microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/de reconstitution/de dilution exclut le risque de contamination microbienne, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de stockage après reconstitution sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Le flacon doit toujours être conservé dans l'emballage extérieur d'origine.

Pour les conditions de conservation après reconstitution de produit, voir section 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre ambre (type II) avec bouchon de bromobutyle or chlorobutyle caoutchouc avec capsule "flip-off" en polypropylène/aluminium.

Chaque boîte contient 4 flacons de 598,5 mg de poudre pour solution pour perfusion.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aucune exigence particulière.

Le contenu du flacon doit être dissous dans 35 ml de liquide pour perfusion (p.e. glucose à 5% ou sérum physiologique (solution à 0.9% de NaCl)) (1 ml $\cong$ 10 mg silibinine).

Le médicament reconstitué est une solution transparente et jaune claire.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE135974

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 13/11/1986

Date de renouvellement de l'autorisation: 12/12/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 08/2025