

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NATRIUMTHIOSULFAT 25%, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Thiosulfate de sodium.....25 g

Pour un flacon de 100 ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la calciphylaxie chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est de 100 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 25% soit 25 g de thiosulfate de sodium, 3 fois par semaine jusqu'à guérison des plaies.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité chez les enfants n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Perfuser lentement (60 minutes) par voie intraveineuse 100 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 25% sans dilution (débit de pompe environ 1,6-1,7 ml/mn).

Chez les patients dialysés, la perfusion peut être administrée 30 min avant la fin de la dialyse ou à la fin de la dialyse.

La dose de thiosulfate de sodium administrée peut être augmentée en fonction de la fréquence et de la durée des hémodialyses afin de garantir une concentration plasmatique efficace pour le traitement de la calciphylaxie.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient du sulfite et peut provoquer un bronchospasme pouvant aller jusqu'à une réaction d'hypersensibilité aiguë et avec de possibles vomissements, diarrhées, dyspnée, crise d'asthme aiguë, perte de connaissance ou choc.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, des cas d'acidoses métaboliques ont été observés après l'administration de thiosulfate de sodium (voir rubrique 4.8).

Les perturbations électrolytiques liées à la dialyse et à l'administration du thiosulfate de sodium peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QTc. Il est recommandé de pratiquer un ECG en pré-dialyse lors de l'initiation du traitement par thiosulfate de sodium, et de le renouveler au bout d'une semaine (toujours en pré-dialyse).

10 ml de NATRIUMTHIOSULFAT 25% contiennent 10,9 mmoles (250,2 mg) de sodium. Ceci doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du thiosulfate de sodium chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de NATRIUMTHIOSULFAT 25% pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du thiosulfate de sodium et de ses métabolites dans le lait maternel.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du thiosulfate de sodium sur la fertilité.

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

NATRIUMTHIOSULFAT 25% n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le profil des effets indésirables de NATRIUMTHIOSULFAT 25% n'a pas été systématiquement étudié dans les essais cliniques. Les données sur les effets indésirables sont issues de la littérature sur l'utilisation de solutions injectables de thiosulfate de sodium. La fréquence d'apparition de ces effets indésirables ne peut donc pas être estimée. Les effets indésirables liés à la perfusion d'une solution de thiosulfate de sodium étaient généralement légers à modérés.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, des cas d'acidoses métaboliques ont été observés après perfusion de solution de thiosulfate de sodium dus à une diminution des bicarbonates et une augmentation des anions plasmatiques (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Des nausées et vomissements peuvent survenir à l'administration de NATRIUMTHIOSULFAT 25%.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Des réactions au site d'injection peuvent survenir avec des symptômes tels que douleurs, irritation et brûlures.

Affections vasculaires

Une vitesse de perfusion trop rapide peut provoquer une chute de la pression artérielle.

Affections Cardiaque

Un cas d'allongement de l'intervalle QTc d'évolution favorable a été rapporté lors de l'administration intraveineuse de NATRIUMTHIOSULFAT 25%

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe D du PUT).

4.9. Surdosage

Voir rubrique 4.8 et 4.4 ; pas de surdosage connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, code ATC : non encore attribué.

Effets pharmacodynamiques

Le mécanisme d'action du thiosulfate de sodium n'est pas clairement établi.

Le thiosulfate de sodium est un agent chélateur de cations tel que le calcium. Cette action a été bien décrite lors de son utilisation comme chélateur du cyanure. Dans le traitement de la calciphylaxie, le thiosulfate de sodium mobilise l'excès de calcium dans les tissus vasculaires et dans les tissus mous par formation de complexes de thiosulfate de calcium. Le complexe de thiosulfate de calcium ainsi formé est alors excrété par les voies biliaires et rénales.

Par ailleurs, les propriétés antioxydantes du thiosulfate de sodium permettraient de restaurer les fonctions des cellules endothéliales. Les propriétés antioxydantes du thiosulfate de sodium seraient liées à sa réaction avec le glutathion oxydé et des espèces réactives de l'oxygène conduisant à la formation de glutathion, un antioxydant naturel.

Le thiosulfate de sodium interagit également avec diverses enzymes par des réactions de transsulfuration produisant du sulfure d'hydrogène, un vasodilatateur au niveau microcirculatoire.

Population pédiatrique

La calciphylaxie affecte principalement une population adulte souffrant d'insuffisance rénale terminale. C'est une pathologie très rare chez les enfants. Un cas pédiatrique de traitement de la calciphylaxie par du thiosulfate de sodium a été décrit. Aucun effet secondaire n'a été observé. Dans le cadre de l'utilisation du thiosulfate de sodium comme antidote, aucun effet secondaire grave n'a été démontré chez l'enfant.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du thiosulfate de sodium dans le traitement de la calciphylaxie est peu décrite chez l'homme dans la littérature. Les données bibliographiques ci-dessous concernent l'utilisation du thiosulfate de sodium par voie intraveineuse dans les indications comme antidote, ainsi que chez des sujets volontaires sains ou dans le cadre du traitement de la calciphylaxie chez des patients dialysés.

Distribution

La concentration plasmatique en thiosulfate de sodium augmente de manière linéaire avec la dose injectée. La demi-vie de la phase de distribution est d'environ 23 min. Le volume de distribution calculé est de 150 mL/kg.

Biotransformation

Une partie du thiosulfate de sodium injecté est oxydé en sulfite puis en sulfate dans le foie. Seule une petite fraction de thiosulfate est incorporée dans les composés sulfurés endogènes.

Elimination

Le thiosulfate de sodium est principalement éliminé de l'organisme par voie rénale (approximativement 20-50% de la dose injectée), par filtration glomérulaire et sécrétion. Chez des sujets sains, la clairance rénale est d'environ 1,86 mL/min par kg et la clairance non rénale est de 2,25 mL/min par kg, pour une demi-vie d'élimination d'environ 16 à 80 minutes.

Chez les patients anuriques, le thiosulfate de sodium est principalement éliminé au cours de la dialyse (environ à 50 % de la dose), 20% est métabolisé et environ 30% de la dose reste non métabolisée après une heure. La clairance par hémodialyse est de 2,62 mL/min par kg. La clairance non rénale chez ces sujets est identique à celle des sujets sains.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque génotoxique particulier pour l'homme.

Chez la brebis en gestation, il a été observé que le thiosulfate de sodium ne franchit pas la barrière placentaire. Ces observations supportent le fait que le thiosulfate de sodium ne présente pas d'effets tératogènes.

Par ailleurs, le test d'Ames ne démontre aucun effet mutagène du thiosulfate de sodium.

Aucune donnée concernant la toxicologie du thiosulfate de sodium en administration répétée, la cancérogénèse et sur les fonctions de reproduction et de développement n'est disponible chez l'animal.

Une diminution de la densité osseuse a été observée chez le rat suite à une utilisation de thiosulfate de sodium à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme. Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les indications d'antidote et chez les patients anuriques mais pourrait être une potentielle complication chez l'homme lors d'une utilisation de thiosulfate de sodium sur une période prolongée.

Les effets indésirables suivants ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition 25 à 50 fois supérieurs à ceux utilisés pour l'homme : convulsions, diminution de la réponse immunitaire, augmentation de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate disodique dodécahydraté, glycine, hydroxyde de sodium, chlorure de sodium, édétate de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, le NATRIUMTHIOSULFAT 25% ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle avec un sertissage en aluminium, Boîte de 1 flacon

100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle avec un sertissage en aluminium, Boîte de 10 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH

Werner-Von-Siemens-Str. 22-28

64625 Bensheim

ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 009 7 6 : 100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle, Boite de 1 flacon
- 34009 589 009 8 3 : 100 ml de solution pour perfusion en verre brun muni d'un bouchon en bromobutyle, Boîte de 10 flacons

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

28 avril 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Septembre 2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.