

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

### SODIPHOS 22mEq / 10ml Solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phosphate disodique dihydraté 197 mg (Dinatrii phosphas dihydricus 197 mg) par ml

Composition ionique par ampoule de 10 ml :

	Na <sup>+</sup>	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
mEq	22	22
mmol	22	11

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion [Sterile concentrate].

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

SODIPHOS est indiqué dans le traitement d'une hypophosphatémie sévère.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Solution à diluer pour perfusion (ex : dans une solution de glucose 5%). Ne peut être injectée non diluée. La préparation est réservée uniquement à l'administration en perfusion lente ou à l'aide d'une pompe à perfusion. La dose et la vitesse d'administration doivent être déterminées en fonction du poids, de l'âge et de l'état clinique du patient.

L'administration de phosphates par voie intraveineuse est recommandée en cas d'hypophosphatémie sévère, càd avec des taux sériques en phosphore élément inférieurs à 1 mg/dl ou 0,32 mmol/litre.

#### Posologie chez l'adulte :

En cas d'hypophosphatémie sévère chez les patients ayant une kaliémie et une fonction rénale normales, le régime suivant est préconisé: 9 mmol de phosphore élément (soit environ 300 mg) dans une solution saline semi-normale en perfusion continue pendant 12 heures, à répéter à intervalle de 12 heures jusqu'à ce que les taux sériques en phosphore dépassent 1 mg/dl.

Une autre alternative consiste à administrer une dose initiale de 0,08 mmol/Kg de poids corporel (soit 2,5 mg/Kg de poids corporel) en cas d'hypophosphatémie récente et non compliquée. En cas d'hypophosphatémie prolongée et de causes multiples, cette dose sera amenée à 0,16 mmol/Kg de poids corporel (soit 5 mg/Kg de poids corporel). La dose initiale sera augmentée de 25% à 50% chez les patients symptomatiques et diminuée de 25% à 50% chez les patients hypercalcémiques. Chaque dose sera administrée sur une durée de 6 heures.

Les risques liés à l'administration intraveineuse de phosphates comprennent : Hypotension, déshydratation, hypernatrémie, hypocalcémie, calcifications métastatiques, et hyperphosphatémie.

Quelles que soient la dose et la vitesse d'administration choisies, les taux sériques en calcium, potassium et phosphore doivent être contrôlés toutes les 12 à 24 heures. Etant donné la fréquence de survenue d'une hypomagnésémie, associée à une hypophosphatémie, une surveillance de routine des taux sériques de magnésium est également conseillée. Si une hypomagnésémie est détectée, elle sera corrigée simultanément.

#### Posologie en cas d'insuffisance rénale

Plus de 90% de phosphate plasmatique sont filtrés par le glomérule et la plus grande partie est réabsorbée au niveau du tube proximal. Par conséquent, l'administration de phosphates n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale marquée.

Par ailleurs, une surveillance judicieuse des taux de phosphates et des autres électrolytes doit être exercée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

### Posologie pédiatrique

La posologie recommandée est de 0,15 à 0,33 mmol/Kg/dose de phosphate dilué dans un fluide pour perfusion.

L'administration se fera sur une durée de 6 heures à une vitesse ne dépassant pas 0,2 mmol/Kg/heure. Cette dose sera répétée si nécessaire de manière à maintenir des taux sériques en phosphore supérieurs à 2 mg/dl.

La dose d'entretien recommandée est de 0,5 à 1,5 mmol/Kg/24 heures.

### Posologie en cas d'insuffisance rénale

Comme chez l'adulte, l'administration de phosphates n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale marquée et, une surveillance judicieuse des phosphates et des autres électrolytes doit être exercée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

## 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active
- Hyperphosphatémie
- Insuffisance rénale
- Hypocalcémie
- Hypokaliémie
- Hypernatrémie
- Maladie d'Addison
- Insuffisance cardiaque congestive
- Angine de poitrine instable

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Ne pas administrer comme tel. Cette solution est hypertonique et doit donc être diluée avant administration (voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »).
- Contrôler régulièrement l'ionogramme sanguin, surtout chez les sujets âgés ou en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.
- Contrôler la vitesse de perfusion.
- Ne pas utiliser si la solution n'est pas limpide.
- En cas d'administration prolongée, il y a lieu de prendre soin d'éviter l'hypokaliémie en administrant un supplément de potassium.
- Il existe un risque d'irritation, de nécrose au site d'injection ou de thrombophlébite en cas d'administration trop rapide ou prolongée. Afin de réduire le risque de thrombophlébites, il est recommandé de changer le site d'administration toutes les 24 heures.
- En cas d'administration de volumes importants, il importe de contrôler régulièrement la balance ionique. Il est important, principalement chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale, d'éviter toute surcharge circulatoire.
- SODIPHOS ne contient pas de conservateur antimicrobien et est de ce fait susceptible de favoriser la croissance de micro-organismes. Le produit SODIPHOS et toute seringue contenant ce produit sont destinés à un usage unique et individuel.
- La préparation de la solution pour perfusion se fera de manière aseptique; et tout reste de produit non utilisé sera immédiatement rejeté. La solution médicamenteuse et le matériel de perfusion seront maintenus dans des conditions aseptiques durant toute la durée de la perfusion.
- A la fin de la perfusion, tout reste de solution non utilisé de même que tout le matériel ayant servi à la perfusion sera éliminé selon les règles en vigueur.
- L'administration intraveineuse de phosphates en cas d'hypophosphatémie n'est indiquée que dans des situations graves menaçant le pronostic vital.
- Il y a lieu de garder à l'esprit qu'une hypomagnésémie peut survenir lors du traitement d'une hypophosphatémie par une administration intraveineuse de phosphates.
- La plus grande prudence est également recommandée en cas d'administration concomitante de médicaments qui prolongent l'intervalle QT et en cas d'infarctus du myocarde aigu ou de chirurgie cardiaque récente (càd datant de moins de 3 mois).

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

- Corticostéroïdes ayant une activité minéralo-corticoïde significative et autres médicaments contenant du sodium : Une administration concomitante peut mener à un œdème (de par la présence de sodium)
- Autres médicaments contenant des phosphates: une administration concomitante peut augmenter le risque d'hyperphosphatémie, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie rénale.
- Salicylés: une administration concomitante peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques des salicylés, leur excrétion étant diminuée lorsque l'urine devient acide. L'administration de phosphates à des patients stabilisés par un salicylé peut donc aboutir à des taux toxiques de celui-ci.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il n'existe pas d'études adéquates et contrôlées chez l'être humain. Cependant, aucun effet nocif n'a été documenté en cas d'administration journalière de quantités normales recommandées.

##### Lactation

La distribution des phosphates dans le lait maternel n'est pas connue. Cependant, aucun effet nocif n'a été rapporté chez l'enfant nourri au sein en cas d'administration journalière de quantités normales recommandées.

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

Il n'existe pas de données concernant l'effet de ce médicament sur ces activités.

#### 4.8 Effets indésirables

##### A. Effets cardiovasculaires

Une hypotension sévère peut survenir à la suite d'une administration parentérale de phosphates.

Dans de rares cas, un infarctus du myocarde aigu a été rapporté à la suite d'une administration parentérale de sels de phosphates.

##### B. Effets endocriniens/métaboliques

L'effet toxique le plus fréquemment rencontré lors de l'administration de phosphates est l'hypocalcémie avec un risque de tétanie hypocalcémique. Cette hypocalcémie peut survenir quelle que soit la voie d'administration mais elle est plus fréquente à la suite d'une administration intraveineuse. Une hypocalcémie symptomatique peut être aggravée en cas d'administration de phosphates à des patients souffrant d'une hypomagnésémie.

Une hypomagnésémie peut également survenir lors d'une administration intraveineuse de phosphates à des patients présentant une hypophosphatémie sévère. Une surveillance des taux sériques de magnésium est donc indiquée lors d'un traitement par des phosphates. Et si une hypomagnésémie est détectée, elle sera corrigée simultanément.

Une calcification extra-squelettique peut aussi être observée lors d'un traitement par des phosphates, en particulier en cas d'administration intraveineuse.

Une hyperphosphatémie peut également apparaître lors d'une administration de phosphates, principalement par voie intraveineuse, mais elle est rare, sauf en cas d'insuffisance rénale. L'administration parentérale de phosphates sera interrompue dès que les taux sériques en phosphore élément dépasseront 0,65 mmol/litre (soit 2,0 mg/dl).

##### C. Effets rénaux/génito-urinaires :

Une insuffisance rénale aiguë suite à une administration intraveineuse de phosphates a été rapportée chez un patient atteint d'un hyperparathyroïdisme primaire.

L'administration de phosphates doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale marquée, et une surveillance de la créatinine sérique et de l'urée sanguine (BUN) est indiquée lors d'une administration intraveineuse de phosphates.

#### 4.9 Surdosage

## Résumé des Caractéristiques du Produit

Une administration d'une quantité trop importante et/ou trop rapide peut provoquer une hyperphosphatémie, une hypocalcémie, une tétanie hypocalcémique, une hypotension, une tachycardie, de la fièvre, un œdème et une insuffisance rénale aiguë. Dans ces cas, il y a lieu de diminuer la dose ou d'arrêter temporairement l'administration.

Afin d'éviter une hyperphosphatémie, il est recommandé de remplacer l'administration parentérale de phosphates par une administration orale dès que les taux sériques en phosphore élément atteignent 2 mg/dl. Chez les patients dialysés, le risque relatif de mortalité est particulièrement augmenté lorsque les taux sériques en phosphore élément dépassent la valeur de 6,6 mg/dl.

Un produit [calcium] x [phosphate] supérieur à 60 à 75 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> est associé à un risque accru de calcification métastatique (extra-squelettique).

Chez les patients dialysés, lorsque l'on passe d'un produit [calcium] x [phosphate] de 42 à 52 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> à une valeur supérieure à 72 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, le risque de mortalité est augmenté de 34%.

### *Symptômes*

Les signes d'hyperphosphatémie sont similaires à ceux de l'hypocalcémie qui, elle, provoque : augmentation de l'irritabilité neuromusculaire, crampes musculaires, spasmes des mains et des pieds, tétanie et convulsions.

Si l'hyperphosphatémie est associée avec un taux sanguin en calcium élevé, il est possible de former des précipitations calciques extrasquelettiques essentiellement dans les reins.

### *Traitement*

Diminuer ou arrêter l'administration. Eventuellement, administrer oralement des produits se liant aux phosphates (aluminium ou sels de calcium ; polymères). En cas de surdosage très aigu avec tétanie, du calcium sera immédiatement administré parentéralement. En cas de déficience rénale grave, on instituera une hémodialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: solution d'électrolytes

Code ATC: B05XA09

Les symptômes associés à l'hypophosphatémie apparaissent plus fréquemment lorsque le taux plasmatique descend en dessous de 0,3 mmol/l. Ils se manifestent par des dysfonctionnements neuromusculaires tels que faiblesse musculaire, paresthésies, convulsions, cardiomyopathie, difficultés respiratoires et anomalies hématologiques. Une hypophosphatémie prolongée peut provoquer du rachitisme ou de l'ostéomalacie.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le phosphate est présent dans le sérum : 80 % existe sous forme d'ions HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> et 20 % sous forme d'ions H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>. La concentration normale dans le plasma est de 0,8 à 1,5 mmol/l, exprimée en phosphore inorganique. La concentration en phosphate est inversement proportionnelle à celle du calcium. La concentration plasmatique en phosphate est réglée par l'excrétion rénale.

L'hormone parathyroïdienne réduit la réabsorption tubulaire rénale des phosphates tandis que les métabolites de la vitamine D augmentent l'absorption intestinale des phosphates.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune donnée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Eau pour injection.

## **6.2 Incompatibilités**

Avant tout mélange, il y a lieu de s'assurer de la compatibilité des médicaments à mélanger.

Les solutions de phosphates sont notamment incompatibles avec :

- certains sels de calcium ou de magnésium ;
- certaines solutions pour administration intraveineuse ;
- certaines préparations pour nutrition parentérale totale ;
- des substances telles que la ciprofloxacine, le mésylate de déféroxamine, ou la dobutamine.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

*Durée de validité* : Il y a lieu de se référer à la date de péremption figurant sur l'emballage en regard du sigle « EXP » suivi de 6 chiffres ; les deux premiers représentent le mois et les quatre suivants l'année au cours desquels le produit est périmé.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine, à température ambiante.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Ampoules en verre de 10 ml, emballées par 10 et 100 ampoules (à usage hospitalier).

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Solution à diluer pour perfusion (ex : dans une solution de glucose 5%). Ne peut être injectée non diluée.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

LABORATOIRES STEROP S.A., Avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles.

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE251334

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

Date de première autorisation : 12/05/2003

Date de renouvellement de l'autorisation :

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

06/2008

Approbation : 12/2009