

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Silibinine Viatris 528,5 mg (overeenstemmend met 350 mg silibinine) poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een flacon met poeder voor oplossing voor infusie bevat:
de werkzame stof:

528,5 mg silibinine-C2',3-dihydrogeensuccinaat, dinatriumzout overeenstemmend met 350 mg silibinine*.

Na reconstitutie met 35 ml oplossing voor infusie, bevat 1 ml 10 mg silibinine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Een injectieflacon bevat 1,4548 mmol Natrium wat overeenkomt met 34 mg Na

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1..

*De inhoud van de flacon bedraagt 528,5 mg silibinine-C2',3-dihydrogeensuccinaat, dinatriumzout, overeenstemmend met 350 mg silibinine volgens de voormalige titrimetrie; volgens de nieuwe HPLC methode bedraagt de inhoud 476 mg monosuccinaat, bis (dihydrogeensuccinaat), natriumzouten, overeenstemmend met 315 mg silibinine. Na reconstitutie met 35 ml oplossing voor infusie, bevat 1 ml 10 mg (oude methode) equivalent aan 9 mg (nieuwe methode) silibinine.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Het poeder is een microkristallijn lyofilisaat met beige kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige leverintoxicatie door Amanita Phalloïdes.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosis is 20 mg silibinine/kg lichaamsgewicht verdeeld over 4 infusiekuren, elk met een duur van 2 uur, rekening houdend met de vochtbalans. Zo wordt 5 mg silibinine per kg lichaamsgewicht toegediend per infusie.

Voor de behandeling van een patiënt van 70 kg en als de dagelijkse dosis 20 mg/kg bedraagt, is per infusie de inhoud van een flacon met doorprikstop (= 350 mg silibinine) vereist. Na

een wachttijd van 4 uur wordt hetzelfde infuus herhaald, zodat er in totaal 4 infusen worden toegediend over 24 uur.

De toediening van Silibinine Viatris moet zo snel mogelijk na de intoxicatie plaatsvinden, zelfs als de definitieve diagnose van vergiftiging door de amaniet nog niet bevestigd is.

De infusen moeten meerdere dagen worden voortgezet, tot de symptomen van intoxicatie verdwenen zijn.

Wijze van toediening

De toediening van poeder voor oplossing voor infusie is per intraveneuze infusie.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In de pauze tussen twee infusen moeten extracorporele detoxificatiemaatregelen getroffen worden, zoals bloedtransfusie of hemodialyse om de eliminatie van silibinine uit de bloedsomloop zoveel mogelijk te beperken.

De elektrolyten- en waterhuishouding en het zuur-basenmetabolisme van patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden. In de aanbevolen dagelijkse dosis van 20 mg silibinine per kg lichaamsgewicht wordt ongeveer 0,39 mmol natrium per kg lichaamsgewicht toegediend. Dit komt overeen met de NaCl die gebruikt wordt voor de oplossing.

Dit geneesmiddel bevat 34 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,7 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en borstvoeding

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd betreffende het gebruik van silibinine-C2',3-dihydrogeensuccinaat, natriumzout, bij zwangere en borstvoeding gevende vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte effecten op de zwangerschap, de embryo-foetale ontwikkeling, de geboorte of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Bij toediening tijdens de zwangerschap is voorzichtigheid geboden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van silibinine-C2',3-dihydrogeensuccinaat, dinatriumzout op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De gegevens over de bijwerkingen zijn gebaseerd op de volgende categorieën:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/100$

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Tijdens de infusie kan een warmtegevoel optreden (flush) (zeer zelden), koorts (niet bekende frequentie).

Onderzoeken

Verhoogde bilirubine in het bloed (niet bekende frequentie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen enkel geval beschreven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidotum, ATC-code: V03AX

Werkingsmechanisme

Het antitoxische mechanisme van silibinine bij een dodelijke amanietintoxicatie berust op de inhibitie van de captatie van amatoxines door de levercellen en dus een onderbreking van de enterohepatische circulatie van amatoxines. Daardoor is de intracellulaire concentratie van amatoxine lager en dus de toxiciteit zwakker. Daarbij is de galuitscheiding niet beïnvloed.

De productie van ribosomaal RNA wordt gestimuleerd, waardoor het synthesevermogen van levercellen toeneemt. Dit heeft een specifieke toename van alle cellulaire syntheseproducten tot gevolg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tijdens de 2 uur durende infusie van Silibinine Viatrix is silibinine-ester in het plasma alleen detecteerbaar in geconjugeerde vorm. De eliminatie uit het bloed gaat zo snel dat 3 uur na afloop van het infuus nog slechts een kleine hoeveelheid silibinine-C2',3-dihydrogeensuccinaat, dinatriumzout detecteerbaar is. Na verestering is silibinine ook detecteerbaar. Uit bloedanalyses valt af te leiden dat silibinine-C2',3-dihydrogeensuccinaat, dinatriumzout snel geëlimineerd en gemetaboliseerd wordt. Daarom mag er tussen twee infusen niet langer dan 3-4 uur gewacht worden en een intraveneuze druppelinfusie lijkt de beste toedieningswijze.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acuut blijkt silibinine-C2',3-dihydrogeensuccinaat, dinatriumzout zo goed als niet toxisch. De LD50 na intraveneuze injectie kan dus bij ratten en muizen van beide geslachten hoger dan 1.000 mg/kg geschat worden.

Er is waargenomen dat het goed verdraagbaar is bij intraveneuze, intra-arteriële of intramusculaire injectie bij ratten en konijnen.

Tijdens een 4 weken durend onderzoek bij subacuut gebruik, bleek de werkzame stof goed verdragen te worden door beaglereuën en -teven bij doses tot 150 mg/kg per infuus, behalve een lichte voorbijgaande onderdrukking in de groep met de hoge dosering.

Uit toxicologisch onderzoek naar de voortplanting van ratten en konijnen is geen enkel dodelijk of teratogeen effect gebleken voor het embryo bij doses tot 50 mg/kg. Na toediening van hogere doses werd foetale sterfte door toxische effecten op de moeder waargenomen.

Mutageniciteitstests bij micro-organismen (amestest) en zoogdiercellen in vitro (tests op muizenlymfoom en CHO) waren allemaal negatief.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inuline

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond voor een periode van 24 uur bij 5 °C en van 6 uur bij 30 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde oplossing direct worden gebruikt, tenzij de methode van opening / reconstitutie / verdunning het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Als de oplossing na reconstitutie niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25° C.

Flacon moet steeds in de originele buitenverpakking bewaard worden.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie van het product, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de buitenverpakking

Amberkleurige glazen flacon (type II) met bromobutyl of chlorobutylrubber stop met polypropyleen/aluminium "flip-off" capsule.

Elke doos bevat 4 injectieflacons van 598,5 mg poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

De inhoud van de flacon moet opgelost worden in 35 ml vloeistof voor intraveneuze infusie (bv. glucose 5% of fysiologisch serum (oplossing van 0,9% NaCl)) (1 ml \cong 10 mg silibinine).

Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere, lichtgele oplossing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE135974

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening: 13/11/1986

Datum van de hernieuwing van de vergunning: 12/12/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 06/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2025.