1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NATRIBIC 84 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le bicarbonate de sodium.
1 ml de solution contient 84 mg de bicarbonate de sodium.
Chaque ampoule de 5 ml contient 0,42 g de bicarbonate de sodium.
Chaque flacon de 100 ml contient 8,40 g de bicarbonate de sodium.

Composition ionique en mEq/ml ou mmol/ml	Na^+	HCO_3^-
NATRIBIC 84mg/ml	1	1

Excipient à effet notoire: sodium.
1 ml de solution contient 23 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).
Solution aqueuse, limpide, incolore et exempte de particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Acidoses métaboliques d'origines diverses.
- Hyperkaliémie avec acidose.
- Alcalinisation des urines.
- Pédiatrie : traitement des patients symptomatiques présentant une hyperkaliémie, une hypermagnésémie, un surdosage par des antidépresseurs tricycliques, ou un surdosage par d'autres agents bloquant la pompe à sodium; elle peut être envisagée chez les patients en arrêt cardiaque prolongé ou en état de choc associé à une acidose métabolique sévère.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

8,4 grammes de bicarbonate de sodium fournissent environ 100 millimoles (100 mEq) de bicarbonate et 100 millimoles (100 mEq) de sodium.

Acidose

Adultes
La posologie doit être déterminée individuellement selon la formule suivante, après que le pH sanguin ait été déterminé :

Quantité nécessaire de $NaHCO_3$ 8,4% (en ml) = Déficit en base (en mole par litre) x 0,3 x Poids corporel (en kg).

N.B. : Le facteur 0,3 reflète la proportion de liquide extra-cellulaire (LEC) par rapport au liquide corporel total.
La correction de l'acidose métabolique doit se faire progressivement, en surveillant l'évolution du pH sanguin.
En fonction de la sévérité de l'acidose, la posologie initiale sera de 2 à 5 mEq/kg en 4 à 8 heures.
Une correction totale de l'acidose en 24 heures n'est pas recommandée. Cela pourrait en effet masquer une alcalose.
Il est recommandé de commencer avec une perfusion intraveineuse correspondant à la moitié de la dose calculée, et de poursuivre ensuite le traitement sur base de l'évolution du pH sanguin.
Une teneur en CO_2 d'environ 20 mEq/l après 24 heures est compatible avec un pH sanguin normal.

En cas d'acidose lactique sévère, associée à un pH inférieur à 6,8, la posologie préconisée est de 400 mEq en 4 à 6 heures, jusqu'à ce que le pH atteigne la valeur de 7,2.
Ensuite, la perfusion doit être arrêtée de manière à éviter un surdosage et une alcalose métabolique.

Une céto-acidose diabétique sera améliorée par une réhydratation du patient, mais une administration de bicarbonate de sodium est nécessaire en cas de pH sanguin inférieur à 7,2. Dès que le pH aura atteint la valeur de 7,2, l'efficacité de l'insuline se manifestera et l'administration du tampon bicarbonate ne sera alors plus nécessaire, ce qui évitera une alcalose métabolique rebond suite à la métabolisation des corps cétoniques.

Patients âgés
La dose journalière maximale de bicarbonate de sodium chez le patient de plus de 60 ans est de 8 g.

Population pédiatrique
Les recommandations posologiques en pédiatrie comprennent une dose initiale de 1 mEq/kg de poids corporel (équivalant à 1 ml de solution à 8,4% par kg de poids corporel) par perfusion intraveineuse. Afin de limiter la surcharge osmotique chez les nouveau-nés, on peut utiliser une solution diluée de moitié (0,5 mEq/ml ou 4,2%).
Les doses suivantes seront calculées sur base des valeurs des gaz sanguins ou seront administrées toutes les 10 minutes en cas d'arrêt cardiaque prolongé.
Chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 2 ans, la dose journalière ne dépassera pas 8 mEq/kg.
Une administration rapide (10 ml/minute) peut provoquer une hypernatrémie, une diminution de la pression du liquide céphalo-rachidien et une hémorragie intracrânienne.

Alcalinisation de l'urine
La posologie préconisée dans ce cas est de 2 à 5 mEq/kg de poids corporel par voie intraveineuse sur une période de 4 à 8 heures. Cette posologie est identique chez l'adulte et chez l'enfant.

Mode d'administration
Les solutions de bicarbonate de sodium 8,4% étant hypertoniques, elles doivent être diluées avant administration jusqu'à isotonicité (càd jusqu'à 1,5%) avec de l'eau pour préparations injectables, une solution physiologique, une solution de glucose 5%, ou avec d'autres solutions standards d'électrolytes compatibles.
Un bilan de l'équilibre acido-basique doit être effectué avant et pendant toute la durée du traitement.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Alcalose métabolique ou respiratoire.
- Hypernatrémie.
- Hypokaliémie.
- Hypocalcémie.
- Hypochlorémie.
- Hypoventilation.
- Insuffisance rénale.
- Antécédents de calculs rénaux.
- Hypertension.
- Œdème.
- Acidose respiratoire.
- Contre-indications générales relatives à la perfusion intraveineuse telles que :

- Décompensation cardiaque.
- Œdème cérébral ou pulmonaire.
- Troubles rénaux (oligurie, anurie).
- Hyperhydratation.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Ne pas administrer les solutions telles quelles. Les solutions de NATRIBIC 84mg/ml sont hypertoniques et doivent être diluées avant administration.
- Il existe un risque d'irritation ou de nécrose au site d'injection en cas d'administration trop rapide ou prolongée. Afin de réduire le risque de thrombophlébites, il est recommandé de changer de site d'administration toutes les 24 heures.
- Une administration accidentelle paraveineuse peut donner lieu à des nécroses au site d'injection.
- En cas d'administration de volumes élevés, il est important de contrôler régulièrement la balance ionique. Il est important, principalement chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou cardiaque, d'éviter toute surcharge circulatoire.
- La balance ionique et la balance acido-basique doivent être contrôlées régulièrement et plus particulièrement les gaz sanguins artériels, le pH artériel/veineux et le taux sanguin de dioxyde de carbone.
- Ce médicament sera administré avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ou antécédents), d'insuffisance rénale (ou antécédents), de cirrhose, d'hypertension artérielle, chez les patients traités concomitamment par des corticostéroïdes ou en cas de toxémie gravidique.
- Lors d'une administration prolongée, administrer un supplément de potassium pour éviter une hypokaliémie.
- Il faut 'assurer une bonne ventilation du patient de telle sorte que le CO_2 produit lors de la réaction du bicarbonate de sodium avec les ions H^+ puisse être évacué au niveau des poumons.
- Il est recommandé d'utiliser des trousses de perfusion munies d'un filtre, de manière à éviter le passage de cristaux éventuels dans la circulation.
- Lorsque le bicarbonate de sodium est utilisé pour alcaliniser l'urine, il faut maintenir un haut niveau de diurèse.
- Effets sur des tests de laboratoire : L'alcalinité élevée des urines suite à l'administration de bicarbonate de sodium peut donner lieu à des faux positifs lors de certains tests de recherche des protéines dans les urines.
- La quantité totale de sodium contenue dans ce médicament provient de l'édétate de sodium (excipient) ainsi que du principe actif.

Ampoules de 5ml : Ce médicament contient 115 mg de sodium par ampoule de 5 ml, ce qui équivaut à environ 6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.
Flacons de 100ml : Ce médicament contient 2301 mg (ou 2,3 g) de sodium par flacon de 100 ml, ce qui équivaut à environ 115% 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

- Eviter l'administration concomitante d'autres médicaments pouvant augmenter la teneur en sodium sérique.
- La prudence est de rigueur en cas d'administration de bicarbonate de sodium à des patients sous corticoïdes ou corticotrophine.
- Il est possible que le bicarbonate de sodium interagisse avec les médicaments dont l'excrétion rénale est influencée par le pH sanguin et urinaire. Ainsi, l'excrétion des médicaments acides (tels que les tétracyclines, et en particulier la doxycycline) sera augmentée par le bicarbonate de sodium, tandis que l'excrétion des médicaments basiques sera diminuée, ce qui aura pour effet d'augmenter leur demi-vie, leur durée d'action, et donc également leur toxicité.

Les interactions suivantes peuvent se manifester :

- **Amphétamine** : L'administration de bicarbonate de sodium (à des doses supérieures à 2 g par jour) peut, en augmentant le pH urinaire, mener à une augmentation de la concentration urinaire en amphétamine non ionisée, avec comme conséquence une augmentation de sa réabsorption tubulaire. Ceci aboutit à une augmentation de la concentration sérique en amphétamine et donc à une augmentation de son effet pharmacologique, avec un risque de manifestations toxiques telles que hypertension, hyperpyrexie et convulsions. En cas d'administration concomitante, il faut surveiller la survenue éventuelle de ces manifestations toxiques et de diminuer la posologie si nécessaire.
- **Chlorpropamide** : La clearance rénale du chlorpropamide peut être augmentée par le bicarbonate de sodium, avec comme conséquence une diminution de son effet pharmacologique. L'administration concomitante de chlorpropamide et de bicarbonate de sodium n'est pas recommandée. Néanmoins, si l'association ne peut être évitée, il convient de contrôler le glucose sanguin à l'initiation du traitement par le bicarbonate de sodium. Chez les patients régulièrement traités par du bicarbonate de sodium, il peut être nécessaire d'augmenter les doses de chlorpropamide, sur base des taux sériques en glucose.
- **Ciprofloxacine, norfloxacine ou ofloxacine :** L'alcalinisation de l'urine pouvant diminuer la solubilité urinaire de ces substances, le patient sera surveillé en cas d'administration concomitante, à l'affût de tout signe de cristallurie ou de néphrotoxicité.
- **Ephédrine et pseudo-éphédrine :** L'élimination rénale de ces substances dépend du pH urinaire. Lorsque celui-ci augmente au-delà de 7,5, l'élimination rénale des deux substances peut être diminuée de 50%. Et si un pH urinaire alcalin est maintenu pendant un à deux jours, la toxicité de l'éphédrine peut être augmentée. En cas d'administration concomitante, il convient de surveiller les manifestations toxiques éventuelles de l'éphédrine (hypertension et tachycardie) et de diminuer les doses si nécessaire. Chez les patients recevant de l'éphédrine et traités régulièrement par un médicament qui alcalinise l'urine, il peut être nécessaire de diminuer la posologie des deux substances.
- **Quinidine :** Vu que l'alcalinisation des urines diminue l'élimination de la quinidine par les reins, l'administration concomitante de bicarbonate de sodium accroîtra le temps de demi-vie de la quinidine avec les conséquences qui y sont associées.
- **Flécaïnide :** L'alcalinisation de l'urine diminue l'excrétion rénale du flécaïnide, dont la demi-vie passe de 14 heures, lorsque le pH urinaire n'est pas contrôlé, à 18 à 30 heures, lorsque l'urine est alcalinisée. Le pH urinaire ainsi que les taux sériques en flécaïnide doivent être soigneusement contrôlés à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante de bicarbonate de sodium. La posologie du flécaïnide doit être adaptée si nécessaire.
- **Lithium** : Il a été rapporté que lorsque le pH urinaire dépasse 7,5, l'excrétion du lithium est augmentée de 30%. Et, dans certains cas, la diurèse alcaline forcée a été utilisée pour traiter une intoxication au lithium. En cas d'administration concomitante, il convient de contrôler les taux sériques et l'effet thérapeutique du lithium. Une augmentation de la posologie du lithium peut être nécessaire.

- Une alcalose hypochlorémique peut survenir en cas de traitement concomitant par du bicarbonate de sodium et des diurétiques déplétifs de potassium tels que bumetamide, furosémide et thiazides.
- L'administration concomitante de bicarbonate de sodium à des patients prenant des suppléments en potassium peut réduire le taux sérique en potassium par transfert intracellulaire des ions.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'administration de ce médicament est laissée à l'appréciation du médecin.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Les effets métaboliques suivants ont été rapportés chez les patients traités par le bicarbonate de sodium, en particulier chez les patients souffrant d'une affection rénale :

- Hypernatrémie.
- Alcalose métabolique avec des manifestations incluant souffle court, effets musculaires (tels que faiblesse, hypertonicité, contractures et tétanie, en particulier en cas d'hypocalcémie) et troubles mentaux (tels qu'agitation, crampes et coma).
- Hyperosmolalité.

Le traitement de l'hypernatrémie et de l'hyperosmolalité consiste principalement en une correction adéquate de la balance hydro-électrolytique.

Le risque de surcharge électrolytique susceptible de provoquer un œdème périphérique ou pulmonaire est directement lié à la concentration en bicarbonate de sodium et à l'état clinique du patient.

Une administration rapide ou excessive de bicarbonate de sodium peut provoquer une tétanie suite à une diminution du calcium ionisé et une hypokaliémie (sécheresse buccale, grande soif, rythme cardiaque irrégulier, troubles mentaux ou de l'humeur, crampes ou douleurs musculaires, pouls faible), suite à une ré-entrée du potassium dans les cellules.

Affections du système nerveux
Un œdème cérébral peut survenir avec le bicarbonate de sodium, en particulier chez les patients avec une acido-cétose diabétique et il y a un risque d'hémorragie cérébrale, notamment en cas d'administration rapide chez les enfants de moins de 2 ans.

Affections cardiaques
Chute de la tension artérielle et diminution du débit cardiaque.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Une hypercapnie a été rapportée chez les patients sous assistance respiratoire et traités par le bicarbonate de sodium.
En effet, en tant que tampon physiologique, le bicarbonate de sodium requiert un système ouvert, de telle sorte que le CO_2 produit lors de sa réaction avec les ions H^+ puisse être transporté aux poumons pour y être libéré. Lorsqu'une assistance respiratoire est mise en place ou lorsqu'un patient atteint la limite de l'effort respiratoire, une perfusion de bicarbonate de sodium peut provoquer une hypercapnie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
En cas d'extravasation, une nécrose tissulaire peut survenir au site d'injection.
Par ailleurs, l'administration de solutions hypertoniques de bicarbonate de sodium peut endommager les veines et une calcification du tissu veineux a été rapportée à la suite d'une administration intravasculaire de chlorure de calcium ou de bicarbonate de sodium.

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, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03 - 1210 Bruxelles.
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes
Un surdosage en cas d'administration trop importante ou trop rapide se manifeste par des signes d'alcalose métabolique, de dépression respiratoire, d'hypokaliémie, d'insuffisance cardiaque, d'hyperosmolarité et d'œdème cérébral.

Traitement
Lorsque les symptômes de surdosage apparaissent, il faut ralentir ou arrêter l'administration.
Une correction de la balance acido-basique et de la balance ionique sera effectuée.
On pourra également administrer des diurétiques de l'anse et pratiquer une hémodialyse en cas d'alcalose sévère.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Apport d'électrolytes.
Code ATC : B05XA02

Mécanisme d'action
Dans l'organisme, le bicarbonate de sodium agit comme un tampon dans l'espace extracellulaire. Les ions hydrogène en excès dans cet espace réagissent avec le bicarbonate en formant du dioxyde de carbone et de l'eau. Le premier est éliminé par les poumons et la seconde par les reins. Pour cette raison, le traitement par apport de bicarbonate augmente le taux sanguin en bicarbonate, qui tamponne la concentration excessive en ions hydrogène, augmentant ainsi le pH sanguin et contrecarrant ainsi les manifestations de l'acidose métabolique.
L'élimination du bicarbonate se fait principalement par les urines, ce qui les alcalinise.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Données non fournies.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique.
Eau pour préparations injectables.

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.
- Un changement de couleur, un précipité, la formation de complexes insolubles sont des signes d'incompatibilité.
- Les substances suivantes sont incompatibles avec le bicarbonate de sodium (liste non exhaustive) : acides et sels acides, sels alcalins, sels de calcium (pour éviter un précipité de carbonate de calcium), acide acétylsalicylique, salicylate de bismuth, bitartrate de noradrénaline, dopamine.HCl.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture
5 ans.

Après ouverture du récipient
Ce médicament ne contient pas de conservateur antimicrobien et doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule ou du flacon.

Après dilution
D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement après préparation, à moins que la méthode d'ouverture et de dilution empêche le risque de contamination microbienne. Si le produit dilué n'est pas utilisé immédiatement, la responsabilité des durées et des conditions de conservation pendant l'usage incombe à l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante.

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre de type I de 5 ml, conditionnées en boîtes de 10 et 100 ampoules.
Flacons en verre de type I de 100 ml, conditionnés à l'unité et en boîtes de 35 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament doit être dilué avant administration jusqu'à isotonicité (càd jusqu'à 1,5%) avec de l'eau pour préparations injectables, une solution physiologique, une solution de glucose 5% ou avec d'autres solutions standards d'électrolytes compatibles.
Par exemple :
Diluer 5 ml de NATRIBIC 84 mg/ml (1 ampoule) avec 23 ml du solvant de dilution.
Diluer 100 ml de NATRIBIC 84 mg/ml (1 flacon) avec 460 ml du solvant de dilution.

Ne pas utiliser la solution si elle a changé de couleur, si elle n'est pas limpide ou si elle contient des particules ou un précipité.

Le prélèvement et le mélange de Natribic 84 mg/ml à la solution de dilution doivent se faire selon les règles de bonne pratique, de la manière la plus aseptique possible, immédiatement après ouverture de l'ampoule ou du flacon.

Pour prélever la solution du flacon, perforer le bouchon dans la zone de perforation délimitée par le cercle central de 5 mm de diamètre avec une seringue munie d'une aiguille dont le nombre de gauges est inférieur à ce diamètre. Utiliser l'aiguille la plus fine possible pour éviter que d'éventuels débris du bouchon tombent dans la solution. Ne pas utiliser d'autre outil de perforation.

Tout médicament 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 NV, Avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles, Belgique.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NATRIBIC 84mg/ml – ampoule de 5 ml : BE095812
NATRIBIC 84mg/ml – flacon de 100 ml : BE254956

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

Date de première autorisation : 01/07/1975
Date de dernier renouvellement : 16/11/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 03/2022