

Saint-Denis, le 15 JUIN 2011

Direction de l'Évaluation des
Médicaments et des Produits
Biologiques

MONSIEUR LE PHARMACIEN RESPONSABLE
BAXTER S.A.S.
6, AVENUE LOUIS PASTEUR
78310 MAUREPAS

Dossier suivi par :

Madame Solène VILLANOVA
Madame Charlotte PION

Références à rappeler :

CIS : 6 612 120 9
NL22550
PRM n° UK/H/178/01/II/034
UK/H/178/01/II/035
UK/H/178/01/II/036
UK/H/178/01/II/037
UK/H/178/01/II/038
COM 479
SV/CHP/SME/VM

Monsieur,

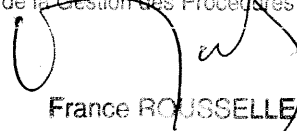
Je vous prie de bien vouloir trouver, ci-joint, la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

EXTRANEAL, solution pour dialyse péritonéale

que vous avez sollicitée par courriers du 4 octobre 2009, du 12 janvier 2010 et du 15 janvier 2010.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Pour le Directeur Général
et par délégation
Par empêchement du Directeur de l'Évaluation des
Médicaments et des Produits Biologiques
Le Chef du Département des Affaires Réglementaires
et de la Gestion des Procédures d'AMM


France ROUSSELLE



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**Direction de l'Évaluation des
Médicaments et des Produits
Biologiques**

Références à rappeler :

CIS : 6 612 120 9
NL22550

Décision

15 JUIN 2011

Du :

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

EXTRANEAL, solution pour dialyse péritonéale

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTE

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et suivants ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 5 septembre 1997, modifiée ;

Vu les demandes de modifications de l'autorisation de mise sur le marché présentées par :

BAXTER S.A.S.

les 4 octobre 2009, 12 janvier 2010 et 15 janvier 2010 ;

et concernant :

- les rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit suivantes :
 - 4.2 Posologie et mode d'administration
 - 4.3 Contre-indications
 - 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
 - 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
 - 4.8 Effets indésirables
 - 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les annexes II, IIIA (Etiquetage) et IIIB (Notice) sont modifiées en conséquence.

Vu l'avis de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché mentionné à l'article R.5121-50 du code de la santé publique ;

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

EXTRANEAL, solution pour dialyse péritonéale

de

BAXTER S.A.S.
6, AVENUE LOUIS PASTEUR
78310 MAUREPAS

est modifiée.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

Le directeur de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait à Saint-Denis, le **15 JUIN 2011**

Pour le Directeur Général
et par délégation
Par empêchement du Directeur de l'Evaluation des
Médicaments et des Produits Biologiques
Le Chef du Département des Affaires Réglementaires
et de la Gestion des Procédures d'AMM

France ROUSSELLE

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EXTRANEAL, solution pour dialyse péritonéale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

| | |
|----------------------------|----------|
| Icodextrine..... | 75,000 g |
| Chlorure de sodium..... | 5,400 g |
| (S)-Lactate de sodium..... | 4,500 g |
| Chlorure de calcium..... | 0,257 g |
| Chlorure de magnésium..... | 0,051 g |

Pour 1000 ml

Osmolarité théorique : 284 mOsm/l

Osmolalité théorique : 301 mOsm/kg

Formule ionique

| | |
|----------------|-------------|
| Sodium..... | 133 mmol/l |
| Calcium..... | 1,75 mmol/l |
| Magnesium..... | 0,25 mmol/l |
| Chlorure..... | 96 mmol/l |
| Lactate..... | 40 mmol/l |

pH = 5 à 6

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour dialyse péritonéale.

Solution stérile, limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

EXTRANEAL, solution pour dialyse péritonéale est recommandé en remplacement d'un seul échange de solution de glucose par jour, dans le cadre d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou d'une dialyse péritonéale automatisée (DPA) dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique, en particulier chez les patients ayant une perte d'ultrafiltration avec les solutions de glucose, ce qui permet de prolonger le traitement par DPCA chez ces derniers.

4.2. Posologie et mode d'administration

Administration :

- EXTRANEAL est réservé à une administration par voie intrapéritonéale. Pas par voie intraveineuse.
- Les solutions de dialyse péritonéale peuvent être réchauffées à 37 °C dans la surpoche, pour améliorer le confort du patient. Néanmoins, seule une source de chaleur sèche (par exemple, poche chauffante, plaque chauffante) doit être utilisée. Les solutions ne doivent pas être chauffées dans l'eau ou dans un four à micro-ondes en raison du risque d'inconfort ou de blessure du patient.
- Une technique aseptique doit être utilisée pendant toute la procédure de dialyse péritonéale.

- Ne pas administrer si la solution est décolorée, trouble, contient des particules ou présente des signes de fuite, ou encore si les soudures ne sont pas intactes.
- Il est nécessaire d'inspecter le liquide de drainage, afin de détecter la présence de fibrinogène ou d'un trouble pouvant être le signe d'une infection ou d'une péritonite aseptique (se reporter à la rubrique 4.4.).
- A usage unique.

Posologie :

Il est recommandé d'utiliser EXTRANEAL pendant la longue période de stase, c'est-à-dire habituellement, l'échange de nuit, en DPCA et l'échange de jour à long temps de stase, en DPA.

- Le mode de traitement, le rythme et la durée d'administration, le volume d'échange et la durée de la dialyse sont déterminés et supervisés par le médecin.

Adultes

Administration par voie intrapéritonéale d'une seule poche par 24 heures, dans le cadre d'une DPCA ou d'une DPA.

L'administration du volume prévu doit être réalisée sur une période de 10 à 20 minutes environ, avec un débit bien toléré par le patient. Pour les adultes de corpulence normale, le volume administré ne doit pas être supérieur à 2,0 l. Pour les patients plus corpulents (plus de 70-75 kg), un volume de 2,5 l peut être administré.

Si l'administration de ce volume provoque une gêne à cause d'une tension abdominale, il est nécessaire de réduire le volume à administrer. La durée d'utilisation est de 6 à 12 heures en DPCA et de 14 à 16 heures en DPA. Le drainage de la solution se fait par gravité à une vitesse qui n'entraîne pas de douleurs pour le patient.

Personnes âgées

Comme pour les adultes.

Enfants

Il n'est pas recommandé d'utiliser ce produit chez les enfants (moins de 18 ans).

4.3. Contre-indications

EXTRANEAL ne doit pas être utilisé chez des patients qui présentent les affections suivantes :

- une allergie connue aux polymères de l'amidon /ou à l'icodextrine,
- une intolérance au maltose ou à l'isomaltose,
- une glycogénose,
- une acidose lactique grave préexistante,
- des anomalies mécaniques non corrigeables empêchant une DP efficace ou augmentant le risque d'infection,
- une perte connue de la fonction péritonéale ou d'importantes adhérences compromettant la fonction péritonéale.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Les patients atteints de diabète sucré ont fréquemment besoin d'une dose supplémentaire d'insuline pour maintenir le contrôle glycémique pendant la Dialyse Péritonéale (DP). Le passage d'une solution de DP à base de glucose à EXTRANEAL peut nécessiter un ajustement de la dose habituelle d'insuline. L'insuline peut être administrée par voie intrapéritonéale.
- La glycémie doit être mesurée avec une méthode spécifique du glucose afin de prévenir l'interférence du maltose. Ne pas utiliser de méthodes de dosage à la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléinequinone (GDH PQQ) ou à la glucose-dye-oxidoreductase (GDO). Si une méthode de dosage à la GDH PQQ ou à la glucose-dye-oxidoreductase est utilisée, l'utilisation d'EXTRANEAL peut provoquer une lecture faussement élevée de la glycémie, qui peut amener à l'administration d'une dose d'insuline supérieure à celle réellement nécessaire. Ceci peut provoquer une hypoglycémie, qui peut conduire à une perte de connaissance, un coma, un dommage neurologique et un décès. De plus, une mesure faussement élevée de la glycémie due à une interférence avec le maltose peut masquer une hypoglycémie réelle qui resterait alors non traitée avec les mêmes conséquences. Des taux faussement élevés de glycémie peuvent être enregistrés jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par EXTRANEAL (icodextrine) en cas d'utilisation de bandelettes de test et de glucomètres à la GDH PQQ ou à la GDO. Des glucomètres à la GDH-PQQ et à la GDO étant parfois utilisés à l'hôpital, il est important que l'équipe soignante du patient sous dialyse péritonéale avec EXTRANEAL (icodextrine) examine attentivement les informations accompagnant le système de test de la glycémie, y compris pour les bandelettes de test, afin de déterminer s'il convient à une utilisation avec EXTRANEAL (icodextrine).

Pour éviter une administration d'insuline incorrecte, indiquer aux patients d'avertir le personnel soignant de cette interaction en cas d'hospitalisation.

- La dialyse péritonéale doit être effectuée avec prudence chez les patients atteints des affections suivantes : 1) affections abdominales, y compris des ruptures de la membrane péritonéale et du diaphragme à cause d'une intervention chirurgicale, en raison d'anomalies congénitales ou d'un traumatisme, jusqu'à ce que la cicatrisation soit complète, tumeurs abdominales, infection de la paroi abdominale, hernies, fistule stercorale, colostomie ou iliostomie, épisodes fréquents de diverticulite, maladie inflammatoire ou ischémique de l'intestin, polykystose rénale importante ou autres affections compromettant l'intégrité de la paroi abdominale, de la surface abdominale ou de la cavité intra-abdominale ; et 2) autres affections, comprenant une greffe aortique récente et une pathologie pulmonaire grave.
- La sclérose péritonéale encapsulante (S.P.E.) est considérée comme une complication connue et rare de la dialyse péritonéale. La S.P.E. a été rapportée chez des patients utilisant des solutions de dialyse péritonéale, dont certains employant EXTRANEAL dans le cadre de leur traitement par DP. Des issues fatales ont été rarement signalées avec EXTRANEAL.
- Les patients souffrant d'affections connues pour accroître le risque d'acidose lactique (par ex. insuffisance rénale aiguë, anomalies congénitales du métabolisme, traitement à l'aide de médicaments tels que la metformine et les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse [NRTI]) doivent être surveillés pour détecter l'apparition d'une acidose lactique avant et pendant le traitement avec des solutions de dialyse péritonéale à base de lactate.
- Lors de la prescription de la solution à utiliser pour un patient, il convient de tenir compte des interactions potentielles entre le traitement par dialyse et d'autres traitements liés à d'autres pathologies existantes. Chez les patients traités par des glucosides cardiotoniques, il convient de soigneusement surveiller les taux sériques de potassium.
- Des réactions péritonéales incluant : douleurs abdominales, dialysat trouble avec ou sans bactéries (péritonite aseptique) ont été associées à EXTRANEAL (voir rubrique 4.8). En cas de réactions péritonéales, le patient doit garder la poche de drainage contenant l'icodextrine, relever le numéro de lot de la poche et doit contacter son équipe médicale pour procéder à l'analyse du liquide de drainage.

Il est nécessaire d'inspecter le liquide de drainage afin de détecter la présence de fibrinogène ou d'un trouble, pouvant être le signe d'une infection ou d'une péritonite aseptique. Il doit être demandé au patient d'informer son médecin si ces signes se produisent, afin que des prélèvements pour analyse bactériologique puisse être effectuée. Un traitement antibiotique ne pourra être instauré par le médecin traitant qu'en cas de suspicion d'une infection. Lorsque toutes les autres causes possibles d'effluents (dialysat) troubles auront été exclues, le traitement par EXTRANEAL sera arrêté et le résultat de cette action sera évalué. Si le traitement par EXTRANEAL est arrêté et que le dialysat devient ensuite limpide, le traitement par EXTRANEAL ne sera réintroduit que sous une surveillance médicale étroite. En cas de récurrence de dialysat trouble après réintroduction du traitement par EXTRANEAL, le patient ne devra plus recevoir de nouveau traitement par EXTRANEAL. Le traitement sera réintroduit sous une surveillance médicale étroite en utilisant une solution de dialyse péritonéale alternative.

En cas de péritonite, le choix et la posologie des antibiotiques doivent être basés, si possible, sur les résultats d'analyses d'identification et de sensibilité du ou des organismes isolés. Avant l'identification du ou des organismes isolés, des antibiotiques à large spectre peuvent être indiqués.

- L'administration d'EXTRANEAL n'est pas recommandée chez les enfants ou chez les patients ayant une insuffisance rénale aiguë.
- Au cours de la dialyse péritonéale, il peut y avoir une perte de protéines, d'acides aminés, de vitamines hydrosolubles et d'autres médicaments pouvant nécessiter un traitement substitutif.
- Les patients doivent être soigneusement surveillés pour éviter une hyperhydratation ou une déshydratation. Une ultrafiltration accrue, en particulier chez les patients âgés, peut entraîner une déshydratation, entraînant une hypotension, voire des symptômes neurologiques. Il est nécessaire d'enregistrer soigneusement la balance hydrique et de surveiller le poids du patient.
- La perfusion d'un volume excessif d'EXTRANEAL dans la cavité péritonéale peut être accompagnée d'un ballonnement abdominal, d'une sensation de lourdeur et/ou d'un essoufflement.
- Le traitement d'une perfusion d'un volume excessif d'EXTRANEAL consiste à drainer le volume d'EXTRANEAL contenu dans la cavité péritonéale.
- Comme pour toute autre solution de dialyse péritonéale, l'icodextrine doit être utilisée avec précaution, après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque potentiel, chez les patients dénutris, souffrant d'insuffisance respiratoire ou ayant une hypokaliémie.

- Les concentrations d'électrolytes, la chimie sanguine et les paramètres hématologiques et hydriques doivent être évalués périodiquement, y compris les taux de magnésium et de bicarbonate. Si les taux sériques de magnésium sont bas, il est possible d'administrer des suppléments de magnésium par voie orale ou des solutions de dialyse péritonéale contenant une concentration supérieure en magnésium.
- Une diminution du taux sérique de sodium et de chlorures a été observée chez certains patients. Bien que ces diminutions n'aient pas été considérées comme cliniquement significatives, il est recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques des électrolytes chez les patients.
- Une diminution de l'amylasémie a également été couramment notée chez les patients traités par DP à long terme. Aucun effet secondaire associé à cette diminution n'a été signalé. Cependant, il est reconnu que des taux subnormaux d'amylase sérique peuvent masquer l'augmentation de l'amylasémie, couramment observée au cours d'une pancréatite aiguë. Une augmentation du taux moyen des phosphatases alcalines sériques d'environ 20 UI/l a été observée au cours des études cliniques. Dans certains cas, l'augmentation des phosphatases alcalines est associée à l'élévation des taux d'ASAT.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec EXTRANEAL. Les concentrations sanguines des médicaments dialysables peuvent être diminuées par dialyse. Un traitement correctif doit être institué, si nécessaire.

La glycémie doit être mesurée avec une méthode spécifique du glucose, afin de prévenir l'interférence du maltose. Ne pas utiliser de méthodes de dosage à la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH PQQ) ou à la glucose-dye-oxidoreductase (voir rubrique 4.4).

4.6. Grossesse et allaitement

Les études réalisées chez l'animal sur les effets de l'icodextrine sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur le développement embryonnaire/fœtal et l'allaitement.

Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation d'EXTRANEAL chez la femme enceinte.

EXTRANEAL ne doit être utilisé chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Les femmes en âge de procréer doivent être traitées avec EXTRANEAL, uniquement si des précautions contraceptives adéquates sont prises.

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

Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique au stade terminal (I.R.C.T.) sous dialyse péritonéale, peuvent souffrir d'effets indésirables susceptibles d'affecter leur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables apparus chez des patients traités avec EXTRANEAL lors des essais cliniques et après la commercialisation sont indiqués ci-dessous.

Les réactions cutanées liées à EXTRANEAL, incluant éruption cutanée et prurit, sont généralement de sévérité légère ou moyenne. Occasionnellement, ces éruptions cutanées ont été associées à une exfoliation. Dans ces cas et en fonction de leur gravité, arrêter au moins temporairement l'administration d'EXTRANEAL.

L'évaluation de la fréquence se base sur l'échelle suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Classes de systèmes d'organes | Termes préférentiels MedDRA | Fréquence* |
|--|---|--|
| INFECTIONS ET INFESTATIONS | Syndrome grippal Furoncle | Peu fréquent Peu fréquent |
| AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES ET DU SYSTEME LYMPHATIQUE | Anémie Leucocytose Eosinophilie Thrombocytopenie Leucopénie | Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Inconnu Inconnu |

| | | |
|---|--|---|
| AFFECTIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE | Hypersensibilité** | Inconnu |
| TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION | Déshydratation Hypovolémie Hypoglycémie Hyponatrémie Hyperglycémie Hypervolémie Anorexie Hypochlorémie Hypomagnésémie Hypoprotéinémie Choc hypoglycémique Déséquilibre hydrique | Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Inconnu Inconnu |
| AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES | Pensées anormales Anxiété Nervosité | Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent |
| AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX | Etourdissement Céphalée Hyperkinésie Paresthésie Agueusie Coma hypoglycémique Sensation de brûlure | Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Inconnu Inconnu |
| AFFECTIONS OCULAIRES | Troubles de la vision | Inconnu |
| AFFECTIONS DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE | Acouphènes | Fréquent |
| AFFECTIONS CARDIAQUES | Troubles cardiovasculaires Tachycardie | Peu fréquent Peu fréquent |
| AFFECTIONS VASCULAIRES | Hypotension Hypertension Hypotension orthostatique | Fréquent Fréquent Peu fréquent |
| AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MEDIASTINALES | Œdème pulmonaire Dyspnée Toux Hoquet Bronchospasme | Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Inconnu |
| AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES | Douleur abdominale Iléus Péritonite Effluent péritonéal sanglant Diarrhée Ulcère gastrique Gastrite Vomissement Constipation Dyspepsie Nausées Sécheresse de la bouche Flatulences Ascites Hernie inguinale Inconfort abdominal | Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Inconnu Inconnu Inconnu |

| | | |
|---|--|--|
| AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE | Eruption cutanée (y compris maculaire, papuleuse, érythémateuse) Prurit Exfoliation cutanée Urticaire Dermatite bulleuse Psoriasis Ulcère cutané Eczéma Troubles des ongles Sécheresse de la peau Décoloration de la peau Syndrome de Lyell Erythème polymorphe Œdème de Quincke Urticaire généralisé Eruption cutanée toxique Œdème périorbitaire Dermatite (y compris allergique et de contact) Erythème Phlyctènes | Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu |
| AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES SYSTEMIQUES | Douleurs osseuses Spasmes musculaires Myalgie Douleurs dans la nuque Arthralgie Douleurs dorsales Douleurs musculo-squelettiques | Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Inconnu Inconnu Inconnu |
| AFFECTIONS DU REIN ET DES VOIES URINAIRES | Douleurs rénales | Peu fréquent |
| TROUBLES GENERAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION | Œdème périphérique Asthénie Douleurs thoraciques Œdème facial Œdème Douleur Pyrexie Frissons Malaise Erythème du site du cathéter Inflammation du site du cathéter Réaction liée à la perfusion (y compris douleur au niveau du site de perfusion et d'injection) | Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu |
| INVESTIGATIONS | Augmentation du taux des ALAT Augmentation du taux des ASAT Augmentation du taux des phosphatases alcalines Bilan hépatique anormal Perte de poids Prise de poids | Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent |
| LESIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIEES A LA PROCEDURE | Interaction avec le dispositif* | Inconnu |

*L'icodextrine interfère avec les lecteurs de mesure de la glycémie (voir rubrique 4.4).

** Des réactions de type hypersensibilité ont été signalées chez des patients sous EXTRANEAL, notamment bronchospasme, hypotension, éruption cutanée, prurit et urticaire

Autres effets indésirables liés à la procédure de dialyse péritonéale : péritonite fongique, péritonite bactérienne, infection au niveau du site du cathéter, infection liée au cathéter et complication due au cathéter.

Ultrafiltration excessive, particulièrement chez le sujet âgé, avec déshydratation, hypotension, étourdissement et parfois, effets neurologiques (voir rubrique 4.4).

Episodes hypoglycémiques chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.4).

Augmentation des phosphatases alcalines sériques (voir rubrique 4.4) et déséquilibres électrolytiques, tels que l'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypercalcémie.

Réactions péritonéales incluant : douleurs abdominales, dialysat trouble avec ou sans bactéries, péritonite aseptique (voir rubrique 4.4).

La fatigue a fréquemment été rapportée spontanément et dans la littérature en tant qu'effet indésirable de la procédure.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune donnée disponible sur les effets d'un surdosage.

Toutefois l'administration en continu de plus d'une poche d'icodextrine par 24 heures pourrait entraîner une augmentation des taux plasmatiques de maltose et des métabolites des hydrates de carbone.

Les effets d'une telle augmentation sont inconnus, mais il peut se produire une augmentation de l'osmolalité plasmatique.

Dans ce cas, le traitement sera interrompu et sera relayé par une dialyse péritonéale sans icodextrine ou par une hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : SOLUTIONS POUR DIALYSE PERITONEALE, code ATC : B05 DA

L'icodextrine est un polymère du glucose dérivé de l'amidon qui agit comme agent osmotique lorsqu'il est administré par voie intrapéritonéale lors d'une dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Cette solution à 7,5 % est pratiquement iso-oncotique (de même osmolarité que le plasma) et permet une ultrafiltration qui se maintient pendant 12 heures au maximum en DPCA.

La charge en calories glucidiques est réduite par rapport aux solutions hypertoniques de glucose.

Le volume de l'ultrafiltrat est comparable à celui obtenu avec une solution de glucose à 3,86 % en DPCA. Les taux sanguins de glucose et d'insuline restent inchangés.

L'ultrafiltration est maintenue pendant les épisodes de péritonite.

La posologie recommandée est limitée à un seul échange lors de chaque période de 24 heures, dans le cadre d'un schéma posologique par DPCA ou DPA.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les taux plasmatiques des polymères d'hydrates de carbone sont à l'état d'équilibre après 7 à 10 jours d'utilisation nocturne quotidienne.

Les polymères sont hydrolysés par l'amylase en de plus petits fragments qui sont éliminés par la dialyse péritonéale.

Des taux plasmatiques stables de 1,8 mg/ml ont été mesurés pour les oligomères de plus de 9 unités de glucose (G9) et il y a une augmentation du taux de maltose (G2) sérique jusqu'à 1,1 mg/ml mais sans changement significatif de l'osmolalité du plasma. Lors de l'utilisation dans le plus long échange de DPA par jour, des taux de maltose de 1,4 mg/ml ont été mesurés mais sans changement significatif de l'osmolalité sérique.

On ignore les effets à long terme de taux plasmatiques élevés de maltose et de polymères de glucose, une éventuelle toxicité n'est pas attendue.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë chez la Souris et le Rat n'ont montré aucun effet toxique pour des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (voie IV et IP).

Toxicité chronique

Des doses intrapéritonéales biquotidiennes de solution d'icodextrine à 20 %, administrées pendant 28 jours, chez le Rat et le Chien, n'ont révélé aucune toxicité sur les organes et les tissus cibles. Le principal effet concernait l'équilibre des fluides.

Potentiel mutagène et tumorigène

Des études de mutagenèse réalisées *in vitro* et *in vivo*, ont donné des résultats négatifs.

Les études sur le pouvoir carcinogène de l'icodextrine sont irréalisables mais les effets carcinogènes sont improbables de par la nature chimique de la molécule, par l'absence de toxicité sur un organe cible et les résultats négatifs des études de mutagénicité.

Toxicité reproductive

Une étude de toxicité sur la reproduction chez le Rat a démontré qu'il n'y avait aucun effet sur la fertilité ni sur le développement embry-fœtal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

6.2. Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

Lors de l'introduction d'additifs, vérifier la compatibilité avant utilisation. En outre tenir compte du pH et des sels de la solution.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Utiliser immédiatement après retrait de la surpoche.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température dépassant 4°C. N'utiliser que si la solution est limpide et la poche non endommagée.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poches PVC de 1,5 -2,0 ou 2,5 litres.

Le connecteur Linéo qui peut équiper la ligne de transfert en Y de la poche double contient 10,5 % de pommade à base de povidone iodée.

1,5 litres en poche simple (PVC) avec perforateur ; boîte de 6

1,5 litres en poche simple (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 6

1,5 litres en poche double (PVC) avec perforateur ; boîte de 6

1,5 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 6

1,5 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Linéo) ; boîte de 6

2 litres en poche simple (PVC) avec perforateur ; boîte de 5

2 litres en poche simple (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 5
2 litres en poche double (PVC) avec perforateur ; boîte de 5
2 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 5
2 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Linéo) ; boîte de 5
2,5 litres en poche simple (PVC) avec perforateur ; boîte de 4
2,5 litres en poche simple (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 4
2,5 litres en poche double (PVC) avec perforateur ; boîte de 4
2,5 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 4
2,5 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Linéo) ; boîte de 4
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour plus de détails, voir rubrique 4.2.

Un certain nombre d'antibiotiques incluant la vancomycine, la céfazoline, l'ampicilline/flucloxacilline, le ceftazidime, la gentamicine, l'amphotéricine B, ainsi que l'insuline, n'ont montré aucun signe d'incompatibilité avec EXTRANEAL. Toutefois, les aminosides ne doivent pas être mélangés à la pénicilline, en raison d'une incompatibilité chimique.

Le produit doit être utilisé immédiatement après tout mélange avec un autre produit.

Jeter toute solution inutilisée.

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

BAXTER S.A.S.

6, AVENUE LOUIS PASTEUR
78310 MAUREPAS

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

- 367 710-5 : 1,5 litres en poche simple (PVC) avec perforateur ; boîte de 6
- 361 100-0 : 1,5 litres en poche simple (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 6
- 367 711-1 : 1,5 litres en poche double (PVC) avec perforateur ; boîte de 6
- 367 712-8 : 1,5 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 6
- 367 713-4 : 1,5 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Linéo) ; boîte de 6
- 367 714-0 : 2 litres en poche simple (PVC) avec perforateur ; boîte de 5
- 367 715-7 : 2 litres en poche simple (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 5
- 361 101-7 : 2 litres en poche double (PVC) avec perforateur ; boîte de 5
- 367 716-3 : 2 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 5
- 367 718-6 : 2 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Linéo) ; boîte de 5
- 367 719-2 : 2,5 litres en poche simple (PVC) avec perforateur ; boîte de 4
- 367 720-0 : 2,5 litres en poche simple (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 4
- 361 102-3 : 2,5 litres en poche double (PVC) avec perforateur ; boîte de 4
- 367 721-7 : 2,5 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Luer) ; boîte de 4
- 367 722-3 : 2,5 litres en poche double (PVC) avec connexion à vis (Linéo) ; boîte de 4

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.