

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **EXTRANEAL**

Icodextrine, chlorure de sodium, lactate de sodium, chlorure de calcium,  
chlorure de magnésium

Icodextrine à 75 g/L  
Chlorure de sodium à 5,35 g/L  
Lactate de sodium à 4,48 g/L  
Chlorure de calcium à 257 mg/L  
Chlorure de magnésium à 51 mg/L

Solution pour dialyse péritonéale

CORPORATION BAXTER  
Mississauga (Ontario) L5N 0C2

Date de révision :  
27 septembre 2016

Numéro de contrôle : 195522

Baxter, Extraneal et Viaflex sont des marques de commerce de Baxter International Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	15
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>17</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	18
TOXICOLOGIE .....	22
RÉFÉRENCES .....	24
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>26</b>

## EXTRANEAL

Icodextrine, chlorure de sodium, lactate de sodium, chlorure de calcium, chlorure de magnésium

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>
Intrapéritonéale	Icodextrine à 75 g/L Chlorure de sodium à 5,35 g/L Lactate de sodium à 4,48 g/L Chlorure de calcium à 257 mg/L Chlorure de magnésium à 51 mg/L	Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) Eau pour injection

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EXTRANEAL (icodextrine, chlorure de sodium, lactate de sodium, chlorure de calcium, chlorure de magnésium) est indiqué comme agent osmotique en stase prolongée, allant jusqu'à 12 heures, pour la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ou la dialyse péritonéale automatisée (DPA), où il peut séjourner pendant 14 heures et jusqu'à 16 heures.

#### CONTRE-INDICATIONS

- EXTRANEAL est contre-indiqué chez les patients :
  - atteints d'insuffisance rénale aiguë;
  - allergiques aux polymères à base d'amidon (p. ex., amidon de maïs) et/ou à l'icodextrine;
  - intolérants au maltose ou à l'isomaltose;
  - atteints de glycogénose;
  - atteints d'acidose lactique grave préexistante;
  - présentant des anomalies mécaniques incorrigibles qui empêchent une DP efficace ou augmentent le risque d'infection;
  - qui ont une perte établie de la fonction péritonéale ou des adhérences étendues compromettant la fonction péritonéale.

- Le produit est également contre-indiqué dans les cas suivants, jusqu'à ce que la guérison soit complète : antécédents de chirurgie abdominale dans le mois précédant l'instauration du traitement, fistules abdominales, tumeurs, plaies ouvertes, hernies ou autres affections qui compromettent l'intégrité de la paroi abdominale, de la surface abdominale ou de la cavité intra-abdominale – comme pour d'autres liquides de dialyse péritonéale. La dialyse péritonéale peut également être contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire ou de carence potassique.
- EXTRANEAL n'est pas recommandé chez l'enfant.

### **Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement**

- En l'absence de données provenant d'études chez l'animal concernant les effets d'EXTRANEAL sur la reproduction ou la lactation, la solution EXTRANEAL ne devrait pas être utilisée pendant la grossesse ou l'allaitement. Les femmes en âge de procréer ne peuvent être traitées par EXTRANEAL que si elles utilisent des méthodes contraceptives efficaces. Les effets éventuels sur la fertilité masculine et féminine ne sont pas connus.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde**

#### **Généralités**

La mesure de la glycémie chez les patients recevant EXTRANEAL doit être réalisée selon une méthode spécifique du glucose (glucomètre et bandelettes d'analyse) pour éviter une interférence avec le maltose ou d'autres métabolites d'EXTRANEAL<sup>1</sup>. L'interférence avec le maltose a pour conséquence une mesure imprécise de la glycémie risquant d'entraîner des erreurs d'administration de l'insuline à un patient recevant Extraneal et de prise en charge globale du diabète chez les patients diabétiques recevant Extraneal. Ne pas employer de méthodes utilisant la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH-PQQ) ou la glucose-dye-oxydoréductase. De plus, l'emploi de certains glucomètres et de certaines bandelettes d'analyse utilisant la glucose-déshydrogénase flavine-adenine-dinucléotide (GDH-FAD) a donné des lectures de la glycémie faussement élevées en raison de la présence de maltose. On doit communiquer avec le(s) fabricant(s) du glucomètre et des bandelettes d'analyse afin de déterminer si l'icodextrine ou le maltose causent des interférences ou des résultats de glycémie faussement élevés.

Si les méthodes utilisant la GDH-PQQ, la glucose-dye-oxydoréductase ou la GDH-FAD sont employées, l'utilisation d'EXTRANEAL risque de donner une lecture de la glycémie faussement élevée, ce qui peut entraîner l'administration de plus d'insuline que nécessaire. L'administration d'une quantité d'insuline plus élevée que nécessaire a provoqué une hypoglycémie, qui a entraîné une perte de conscience, un coma, un trouble neurologique et la mort. De plus, les mesures de glucose faussement élevées causées par une interférence du maltose peuvent masquer une hypoglycémie réelle qui, si elle n'est pas traitée, peut avoir des conséquences similaires.

On peut mesurer des taux de glucose faussement élevés jusqu'à deux semaines suivant l'arrêt du traitement par EXTRANEAL (icodextrine) lorsqu'on se sert de glucomètres et de bandelettes d'analyse utilisant la GDH-PQQ, la glucose-dye-oxydoréductase ou la GDH-FAD.

Puisque des glucomètres utilisant la GDH-PQQ, la glucose-dye-oxydoréductase et la GDH-FAD peuvent être employés dans un milieu hospitalier, il est important que les professionnels de la santé s'occupant de tous les patients sous dialyse péritonéale recevant EXTRANEAL (icodextrine) lisent attentivement les renseignements sur le système de vérification de la glycémie, y compris ceux concernant les bandelettes d'analyse, afin de déterminer si l'emploi du système avec EXTRANEAL (icodextrine) est approprié.

Pour éviter l'administration inadéquate de l'insuline, demander à tous les patients suivant un traitement par EXTRANEAL d'avertir les professionnels de la santé de cette interaction chaque fois qu'ils sont hospitalisés.

La sclérose péritonéale encapsulante est considérée comme une complication rare et connue de la dialyse péritonéale. On l'a signalée chez des patients utilisant des solutions de dialyse péritonéale, y compris EXTRANEAL. Des cas d'issue fatale de sclérose péritonéale encapsulante ont été signalés avec EXTRANEAL.

En cas de péritonite, le choix et le dosage des antibiotiques dépendent des résultats des études d'identification et de sensibilité des organismes isolés, si possible. Avant l'identification des organismes en question, des antibiotiques à large spectre peuvent être indiqués.

Dans de rares cas, on a signalé des réactions d'hypersensibilité graves à EXTRANEAL telles que la nécrolyse épidermique toxique, l'œdème de Quincke, la maladie sérique, l'érythème multiforme et la vasculite. Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent survenir. Cesser la perfusion immédiatement et drainer la solution de la cavité péritonéale si des signes ou des symptômes d'une réaction soupçonnée d'hypersensibilité se manifestent. Des contre-mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées selon la situation clinique.

Les patients présentant une acidose lactique grave ne doivent pas être traités au moyen de solutions de dialyse péritonéale à base de lactate. Il est recommandé de vérifier la présence d'une acidose lactique avant et pendant la dialyse péritonéale avec une solution à base de lactate chez les patients atteints d'une maladie connue pour augmenter le risque d'acidose lactique (p. ex., hypotension grave ou septicémie, insuffisance hépatique et/ou rénale, erreurs innées du métabolisme, traitement par des médicaments comme la metformine<sup>2</sup> et les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse [INTI]<sup>3</sup>).

Lorsqu'on prescrit la solution qui sera utilisée pour un patient, on doit tenir compte de l'interaction possible entre la dialyse et le traitement d'autres maladies existantes. Le taux sérique de potassium doit être soigneusement surveillé chez les patients traités par un glucoside cardiotonique. En effet, l'élimination rapide du potassium peut entraîner des arythmies chez les patients cardiaques qui prennent de la digitaline ou un médicament similaire; les effets toxiques de la digitaline peuvent être masqués par l'hyperkaliémie, l'hypermagnésémie ou l'hypocalcémie. La correction des

électrolytes par dialyse peut précipiter les signes et les symptômes d'un excès de digitaline. À l'inverse, des effets toxiques peuvent se manifester à une dose sous-optimale de digitaline en cas d'hypokaliémie ou d'hypercalcémie.

## **Précautions**

### **Généralités**

EXTRANEAL doit uniquement être administré par voie intrapéritonéale. EXTRANEAL ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Ne pas administrer si la solution est décolorée ou trouble, si elle contient des matières particulières ou présente des traces de fuite, ou encore si les sceaux sont rompus.

On doit inspecter le liquide drainé afin de rechercher la présence de fibrine ou d'une opacité pouvant indiquer une péritonite.

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

La dialyse péritonéale peut entraîner l'élimination de protéines, d'acides aminés, de vitamines hydrosolubles et d'autres médicaments qu'il faudra éventuellement remplacer.

La dialyse péritonéale doit être effectuée avec prudence chez les patients présentant : 1) une fistule fécale, une colostomie, une polykystose rénale ou toutes autres affections qui compromettent l'intégrité de la paroi abdominale, de la surface abdominale ou de la cavité intra-abdominale; et 2) d'autres affections, notamment une greffe de l'aorte.

Les patients doivent être soigneusement surveillés pour éviter une hyperhydratation et une déshydratation. Tenir un registre précis du bilan hydrique et du poids corporel du patient.

La sur-perfusion d'un volume d'EXTRANEAL dans la cavité péritonéale peut être caractérisée par une distension abdominale, des lourdeurs gastriques et/ou un essoufflement.

Le traitement de la sur-perfusion par EXTRANEAL consiste à drainer le volume d'EXTRANEAL contenu dans la cavité péritonéale.

Les solutions EXTRANEAL ne contiennent pas de potassium en raison du risque d'hyperkaliémie.

- Lorsque le taux sérique de potassium est normal ou en cas d'hypokaliémie, l'ajout de chlorure de potassium (jusqu'à une concentration de 4 mEq/L) peut être indiqué pour prévenir une hypokaliémie grave, mais ne doit être effectué qu'après une évaluation soignée du potassium sérique et du potassium corporel total, uniquement sous la direction d'un médecin. **(Voir Surveillance et essais de laboratoire.)**

Chez les patients diabétiques, la glycémie doit être vérifiée régulièrement et la posologie d'insuline ou d'un autre traitement de l'hyperglycémie doit être adaptée après l'instauration du traitement par EXTRANEAL. Une surveillance appropriée de la glycémie doit être effectuée et la posologie d'insuline doit être adaptée au besoin.

Comme EXTRANEAL interfère avec les mesures de la glycémie faisant appel à la

glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH-PQQ) ou à la glucose-dye-oxydoréductase, les patients diabétiques ne devront utiliser qu'un glucomètre et des bandelettes réactives spécifiques du glucose. (**Voir Surveillance et essais de laboratoire.**)

On doit surveiller périodiquement le bilan hydrique, les paramètres biochimiques et hématologiques, et les concentrations en électrolytes, notamment le magnésium et le bicarbonate. Si le taux sérique de magnésium est bas, on peut utiliser un supplément oral de magnésium ou une solution de dialyse péritonéale dont la concentration en magnésium est plus élevée. Une diminution du taux sérique de sodium et de chlorure a été observée chez des patients utilisant EXTRANEAL.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

La mesure de la glycémie doit être réalisée selon une méthode spécifique du glucose pour éviter une interférence avec le maltose. Ne pas employer de méthodes utilisant la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH-PQQ) ou la glucose-dye-oxydoréductase<sup>2</sup>. De plus, l'emploi de certains glucomètres et de certaines bandelettes d'analyse utilisant la glucose-déshydrogénase flavine-adénine-dinucléotide (GDH-FAD) a donné des lectures de la glycémie faussement élevées en raison de la présence de maltose (**Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Une diminution apparente de l'activité de l'amylase sérique a été observée chez les patients recevant EXTRANEAL<sup>4</sup>.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données concernant les effets indésirables du médicament issus des essais cliniques sont utiles pour identifier les manifestations indésirables associées au médicament et pour en estimer la fréquence.*

<b>Effets indésirables déterminés lors des essais cliniques<sup>†</sup></b>			
<b>Classification par système organique</b>	<b>Terme privilégié par le MedDRA</b>	<b>Fréquence*</b>	<b>Pourcentage de la fréquence ou ratio n = 493</b>
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>	Grippe	Peu fréquente	0,6
	Furoncle	Peu fréquent	0,2
	Infection	Peu fréquente	0,2
<b>TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES</b>	Anémie	Peu fréquente	0,4
	Leucocytose	Peu fréquente	0,6
	Éosinophilie	Peu fréquente	0,2

<b>Effets indésirables déterminés lors des essais cliniques<sup>†</sup></b>			
<b>Classification par système organique</b>	<b>Terme privilégié par le MedDRA</b>	<b>Fréquence*</b>	<b>Pourcentage de la fréquence ou ratio n = 493</b>
<b>TROUBLES ENDOCRINIENS</b>	Trouble parathyroïdien (augmentation de la PTH intacte)	**	**
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS</b>	Déshydratation Hypovolémie Hypoglycémie Hyponatrémie Hyperglycémie Hypervolémie Anorexie Hypochlorémie Hypomagnésémie Hypoprotéinémie	Fréquente Fréquente Peu fréquente Peu fréquente Peu fréquente Peu fréquente Peu fréquente Peu fréquente Peu fréquente Peu fréquente	2,0 1,0 0,4 0,4 0,2 0,8 0,8 0,8 0,4 0,4
<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>	Trouble de la pensée Anxiété Nervosité	Peu fréquent Peu fréquente Peu fréquente	0,2 0,2 0,2
<b>TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX</b>	Étourdissements Céphalées Hypercinésie Parathésie Agueusie	Fréquents Fréquentes Peu fréquente Peu fréquente Peu fréquente	1,8 1,4 0,2 0,6 0,2
<b>TROUBLES DE L'OREILLE ET DE L'OREILLE INTERNE</b>	Acouphènes	Fréquents	3,6
<b>TROUBLES CARDIAQUES</b>	Trouble cardiovasculaire Tachycardie	Peu fréquent Peu fréquente	0,2 0,2
<b>TROUBLES VASCULAIRES</b>	Hypotension Hypertension Hypotension orthostatique	Fréquente Fréquente Peu fréquente	3,2 2,6 0,2
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX</b>	Œdème pulmonaire Dyspnée Toux Hoquet Trouble pulmonaire	Peu fréquent Peu fréquente Peu fréquente Peu fréquent Peu fréquent	0,2 0,4 0,2 0,2 0,4



<b>Effets indésirables déterminés lors des essais cliniques<sup>†</sup></b>			
<b>Classification par système organique</b>	<b>Terme privilégié par le MedDRA</b>	<b>Fréquence*</b>	<b>Pourcentage de la fréquence ou ratio n = 493</b>
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>	Douleur abdominale	Fréquente	1,6
	Distension abdominale	**	**
	Occlusion intestinale	Peu fréquente	0,2
	Péritonite	Peu fréquente	0,6
	Présence de sang dans l'effluent péritonéal	Peu fréquente	0,2
	Diarrhée	Peu fréquente	0,6
	Ulcère gastrique	Peu fréquent	0,2
	Gastrite	Peu fréquente	0,2
	Trouble gastro-intestinal	Peu fréquent	0,4
	Vomissements	Peu fréquents	0,2
	Constipation	Peu fréquente	0,4
	Dyspepsie	Peu fréquente	0,6
	Nausées	Peu fréquentes	0,2
	Sécheresse de la bouche	Peu fréquente	0,4
	Flatulences	Peu fréquentes	0,2
<b>TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS</b>	Dermatite exfoliatrice	Fréquente	1,6
	Éruption cutanée	Fréquente	5,5
	Prurit	Fréquent	1,4
	Urticaire	Peu fréquent	0,2
	Dermatite bulleuse	Peu fréquente	0,2
	Psoriasis	Peu fréquent	0,4
	Éruption cutanée, maculopapulaire	Peu fréquente	0,2
	Ulcère de la peau	Peu fréquent	0,2
	Eczéma	Peu fréquent	0,2
	Affection de l'ongle	Peu fréquente	0,6
	Affection cutanée	Peu fréquente	0,2
	Peau sèche	Peu fréquente	0,2
	Décoloration de la peau	Peu fréquente	0,2
	<b>TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS</b>	Douleur osseuse	Peu fréquente
Spasmes musculaires		Peu fréquents	0,4
Myalgie		Peu fréquente	0,4
Douleur au cou		Peu fréquente	0,4
<b>TROUBLES URINAIRES ET RÉNAUX</b>	Douleur rénale	Peu fréquente	0,2
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU SITE D'ADMINISTRATION</b>	Œdème périphérique	Fréquent	1,4
	Asthénie	Fréquente	1,2
	Douleur thoracique	Peu fréquente	0,4

<b>Effets indésirables déterminés lors des essais cliniques<sup>†</sup></b>			
<b>Classification par système organique</b>	<b>Terme privilégié par le MedDRA</b>	<b>Fréquence*</b>	<b>Pourcentage de la fréquence ou ratio n = 493</b>
	Complication liée au cathéter	Peu fréquente	0,2
	Œdème facial	Peu fréquent	0,2
	Œdème	Peu fréquent	0,6
	Douleur	Peu fréquente	0,2
<b>EXPLORATIONS</b>	Diminution de l'excrétion urinaire	**	**
	Résultats anormaux aux essais de laboratoire	Fréquents	2,6
	Élévation du taux d'alanine aminotransférase	Peu fréquente	0,4
	Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	Peu fréquente	0,4
	Élévation du taux de phosphatase alcaline dans le sang	Peu fréquente	0,6
	Résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques	Peu fréquents	0,6
	Perte de poids	Peu fréquente	0,2
	Gain de poids	Peu fréquent	0,6
<b>BLESSURE, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS LIÉES À L'INTERVENTION</b>	Blessure	Peu fréquente	0,2

\* La fréquence a été évaluée selon les critères suivants : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Dans chacun des groupes de fréquence, les effets indésirables sont présentés par gravité décroissante.

† Ce tableau présente une compilation des données d'innocuité tirées des essais cliniques suivants menés auprès de 493 patients : RD-97-CA-130, RD-97-CA-131, ML/IB/001, PRO-Renal-Reg-035, ML/IB/020 (DELIA), ML/IB/011 (DIANA), ML/IB/004 (Midas-2), RD-99-CA-060 et ML/IB/014. Le tableau comprend également les événements indésirables de l'étude clinique BLR-PG21. De plus, les données d'innocuité des études BLR-PG22, RD-00-CA-050 et RD-00-CA-022 ont été passées en revue, et il n'a pas été jugé nécessaire de les ajouter aux données des essais cliniques présentées.

\*\* Signalé chez 1 patient sur 18 ayant été exposés à EXTRANEAL au cours de l'essai clinique BLR-PG21. Par conséquent, l'estimation de la fréquence n'est pas présentée en raison du petit nombre de sujets de l'essai clinique BLR-PG21.

### **Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance**

Outre les effets indésirables constatés au cours d'essais cliniques, les effets indésirables ci-dessous ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Ces effets sont énumérés conformément à la

classification par système organique selon le MedDRA, puis selon le terme privilégié par ordre de gravité.

INFECTIONS ET INFESTATIONS : péritonite fongique, péritonite bactérienne, infection au point d'insertion du cathéter, infection liée au cathéter

TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES : thrombocytopénie, leucopénie

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE : vasculite, maladie sérique, hypersensibilité

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS : hypoglycémie, surcharge hydrique, déséquilibre hydrique

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : coma hypoglycémique, sensation de brûlure

TROUBLES DE LA VUE : vue brouillée

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX : bronchospasme, stridor

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : sclérose péritonéale encapsulante, péritonite aseptique\*, effluent péritonéal trouble, iléus, ascite, hernie inguinale, gêne abdominale

TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS : nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme, œdème de Quincke, urticaire généralisée, éruption cutanée toxique, gonflement du visage, œdème périorbital, éruption cutanée exfoliative, exfoliation cutanée, prurigo, éruption cutanée (notamment maculaire, papulaire, érythémateuse), dermatite (notamment allergique et de contact), éruption d'origine médicamenteuse, érythème, onychomadèse, peau gercée, cloque

TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS : arthralgie, dorsalgie, douleur musculo-squelettique

TROUBLES DE L'APPAREIL GÉNITAL ET DES SEINS : œdème scrotal ou pénien

TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU SITE D'ADMINISTRATION : gêne, pyrexie, frissons, malaise, diminution de l'effet du médicament, inefficacité du médicament, érythème au site d'insertion du cathéter, inflammation au site d'insertion du cathéter, réaction liée à la perfusion (notamment douleur au site de perfusion, douleur au site d'injection)

BLESSURE, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS LIÉES À L'INTERVENTION : interaction avec le dispositif

\* Terme de niveau inférieur

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec EXTRANEAL. La dialyse péritonéale peut diminuer la concentration sanguine des médicaments dialysables.

### **Interactions médicament-médicament**

Certains additifs médicamenteux peuvent être incompatibles avec EXTRANEAL.

#### **Ajout de potassium**

Les solutions EXTRANEAL ne contiennent pas de potassium parce que la dialyse peut servir à corriger l'hyperkaliémie. Lorsque le taux sérique de potassium est normal ou en cas d'hypokaliémie, l'ajout de chlorure de potassium (jusqu'à une concentration de 4 mEq/L) peut être indiqué pour prévenir une hypokaliémie grave. L'ajout de chlorure de potassium doit être effectué par un médecin après une évaluation soigneuse du potassium sérique.

#### **Ajout d'insuline**

L'ajout d'insuline à EXTRANEAL a été évalué chez 6 patients atteints de diabète insulino-dépendant traités par DPCA en raison d'une insuffisance rénale terminale. On n'a observé aucune interférence d'EXTRANEAL avec l'absorption de l'insuline à partir de la cavité péritonéale ou avec la capacité de l'insuline à réguler la glycémie (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et essais de laboratoire). Une surveillance appropriée de la glycémie doit être effectuée au moment de l'instauration du traitement par EXTRANEAL chez les patients diabétiques et la posologie d'insuline doit être adaptée au besoin<sup>5</sup> (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et essais de laboratoire).

#### **Ajout d'héparine**

Aucune étude sur l'interaction avec l'héparine n'a été menée chez l'humain. Les études *in vitro* n'ont montré aucun signe d'incompatibilité entre l'héparine et EXTRANEAL.

#### **Ajout d'antibiotiques**

La compatibilité a été démontrée avec la vancomycine<sup>6</sup>, la céfazoline<sup>7</sup>, la ceftazidime<sup>7</sup>, la gentamicine<sup>6</sup> et la nétilmicine<sup>8</sup>. Toutefois, les aminoglycosides ne doivent pas être mélangés aux pénicillines en raison de leur incompatibilité chimique<sup>9,10</sup>.

#### **Concentration minimale inhibitrice (CMI)**

Aucune étude formelle des données cliniques sur les interactions n'a été effectuée. Les études *in vitro* d'EXTRANEAL avec les antibiotiques suivants n'ont révélé aucun effet sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) : vancomycine, céfazoline, ampicilline, ampicilline-flucoxacilline, ceftazidime, gentamicine et amphotéricine.

### **Interactions avec les essais de laboratoire**

La mesure de la glycémie doit être réalisée selon une méthode spécifique du glucose pour éviter une interférence avec le maltose. Ne pas employer de méthodes utilisant la glucose-déshydrogénase

pyrroloquinoléine quinone (GDH-PQQ) ou la glucose-dye-oxydoréductase<sup>1</sup>. De plus, l'emploi de certains glucomètres et certaines bandelettes d'analyse utilisant la glucose-déshydrogénase flavine- adénine-dinucléotide (GDH-FAD) a donné des lectures de la glycémie faussement élevées en raison de la présence de maltose (**Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Une diminution apparente de l'activité de l'amylase sérique a été observée chez les patients recevant EXTRANEAL<sup>4</sup>.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**EXTRANEAL doit être uniquement administré par voie intrapéritonéale. Ne pas utiliser pour l'administration intraveineuse.**

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin. Le mode de traitement, la fréquence d'administration, le volume des échanges, le temps de stase et la durée de la dialyse doivent être déterminés et supervisés par le médecin.

Ne pas administrer si la solution est décolorée ou trouble, si elle contient des matières particulières ou présente des traces de fuite ou encore si les sceaux sont rompus.

EXTRANEAL est destiné à un usage unique seulement. Jeter toute solution inutilisée.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

EXTRANEAL est offert en poche de 2 000 mL ou 2 500 mL. Le médecin détermine le volume administré de manière à obtenir une dialyse adéquate, selon les besoins du patient.

**Adultes :** administration par voie intrapéritonéale en échange quotidien simple pour une stase prolongée, allant jusqu'à 12 heures dans le cadre d'une DPCA, ou 14 heures ou jusqu'à 16 heures dans le cadre d'une DPA. Une technique aseptique doit être utilisée durant toute la dialyse péritonéale.

Le contenu d'une poche de 2 000 mL ou 2 500 mL (selon les besoins du patient en dialyse) doit être instillé sur une durée de 10 à 20 minutes environ à un débit que le patient trouve confortable. La durée de stase recommandée varie entre 6 et 12 heures pour la DPCA et entre 14 et 16 heures pour la DPA. Le drainage du liquide s'effectue par gravité pour la DPCA et par un procédé qui simule la gravité pour la DPA. Dans les deux cas, choisir un débit confortable pour le patient.

Le liquide drainé doit être inspecté afin de rechercher des traces éventuelles de fibrine ou d'opacité, pouvant indiquer la présence d'une infection.

**Personnes âgées :** comme chez l'adulte.

**Enfants :** non recommandé chez l'enfant (de moins de 18 ans).

## **Administration**

EXTRANEAL est destiné uniquement à l'administration par voie intrapéritonéale.

Une technique aseptique doit être utilisée durant toute la dialyse péritonéale.

Pour rendre l'administration plus confortable, la solution peut être réchauffée à 37 °C (98,6 °F) avant l'utilisation. Ceci doit être fait par chaleur sèche, idéalement en utilisant une plaque de chauffage ou un coussin chauffant spécialement conçus à cet effet. **Pour éviter toute contamination des raccords, ne pas immerger la poche dans l'eau pour la chauffer. Ne pas utiliser de four à micro-ondes.**

## **SURDOSAGE**

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets du surdosage. Cependant, l'administration en continu de plus d'une poche d'EXTRANEAL sur 24 heures augmenterait la concentration plasmatique des métabolites des glucides et du maltose. Les effets d'une telle augmentation ne sont pas connus, mais une augmentation d'osmolalité de plasma peut survenir. Le traitement pourrait être effectué par dialyse péritonéale sans icodextrine ou par hémodialyse.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

EXTRANEAL est un polymère de glucopyranose (forme cyclique du glucose) hydrosoluble à liaisons  $\alpha$ -1,4 et  $\alpha$ -1,6 dont le poids moléculaire moyen est compris entre 12 000 et 20 000 daltons. Administrée par voie intrapéritonéale, l'icodextrine agit comme un agent osmotique colloïdal, ce qui aboutit à un déplacement net de liquide du sang vers le dialysat. L'icodextrine est presque iso-osmolaire (284 mOsmol/L) au sérum. En tant qu'agent osmotique, elle est 5,5 fois plus efficace qu'une solution de glucose à 1,36 % et aussi efficace qu'une solution de glucose à 3,86 %.

L'icodextrine ne semble pas être métabolisée dans la cavité péritonéale et n'est que lentement absorbée hors de la cavité péritonéale, principalement par le système lymphatique<sup>6</sup>. L'ampleur de l'absorption dépend de la durée de stase de la solution : environ 20 % des glucides totaux sont absorbés en 8 heures pour atteindre 34 % en 12 heures. Ceci se traduit par une absorption moyenne des glucides de  $29,5 \pm 5$  g pour la solution d'icodextrine contre  $62 \pm 5$  g pour la solution de glucose à 4,25 %, pour une durée de stase de 12 heures. La réduction de l'absorption du glucose réduit le risque d'hyperglycémie, d'hyperinsulinémie et de charge calorique<sup>12</sup>.

Il a été montré que l'icodextrine absorbée est dégradée en oligosaccharides plus courts (principalement en maltose et maltotriose) par l' $\alpha$ -amylase sérique<sup>13</sup>. Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, ces métabolites sont dégradés plus encore par les enzymes rénales<sup>14</sup>. Chez

les patients sous dialyse, la clairance de l'icodextrine et de ses métabolites est plus lente et la concentration de métabolites augmente, sans pour autant avoir d'effet sur l'osmolalité du sérum<sup>12,13,15</sup>. Lorsque la solution d'icodextrine est administrée quotidiennement, les concentrations à l'état d'équilibre d'icodextrine totale, de maltose et de métabolites de haut poids moléculaire sont atteintes en 7 à 10 jours. Dans l'étude MIDAS, les concentrations mesurées à l'état d'équilibre étaient de 4,6 mg/mL pour les dérivés de l'icodextrine totale, 1,2 mg/mL pour le maltose, 1,8 mg/mL pour les oligosaccharides comptant entre 3 et 9 unités de glucose (G3-G9) et 1,8 mg/mL pour les métabolites plus importants que G9. Le retour de la concentration plasmatique aux valeurs initiales s'effectue environ deux semaines après l'arrêt de l'administration d'icodextrine<sup>4</sup>. Les effets à long terme des concentrations plasmatiques augmentées de maltose et de polymère de glucose ne sont pas connus, mais il n'y a aucune raison de penser qu'elles puissent présenter un danger.

Utilisée en stase prolongée de jour chez les patients en DPA (dialyse péritonéale automatisée), la solution EXTRANEAL offre une plus grande souplesse dans la prise de liquide comparativement aux solutions de glucose.

Les études de toxicité ne montrent aucun signe de lésions ou d'irritation locale du péritoine, ni aucune trace d'accumulation du polymère.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante (15 à 25 °C). Ne pas conserver à une température inférieure à 4 °C. Utiliser seulement si la solution est limpide et le récipient intact. Toute portion de la solution non utilisée doit être jetée.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

VOIR ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques**

EXTRANEAL est offert en contenants Viaflex<sup>MC</sup> simples ou TwinBag de 2 000 mL ou 2 500 mL.

## **Composition**

EXTRANEAL est un liquide de dialyse péritonéale stérile renfermant de l'icodextrine à la concentration de 7,5 % p/v dans une solution d'électrolytes ayant les caractéristiques suivantes :

	<b><u>mmol/litre (environ)</u></b>	<b><u>mEq/L (approx.)</u></b>
Sodium	132	132
Calcium	1,75	3,5
Magnésium	0,25	0,5
Chlorure	96	96
Lactate	40	40

## **Chaque litre contient**

Icodextrine	75 g
Chlorure de sodium, PhEur ou USP	5,35 g
Lactate de sodium, DAB ou USP	4,48 g
Chlorure de calcium dihydraté, PhEur ou USP	257 mg
Chlorure de magnésium hexahydraté, PhEur ou USP	51 mg
Eau pour injection, PhEur ou USP	q.s.
Osmolarité théorique	284 milliosmoles par litre
pH	5,2

## **Emballage**

Voir Formes posologiques.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

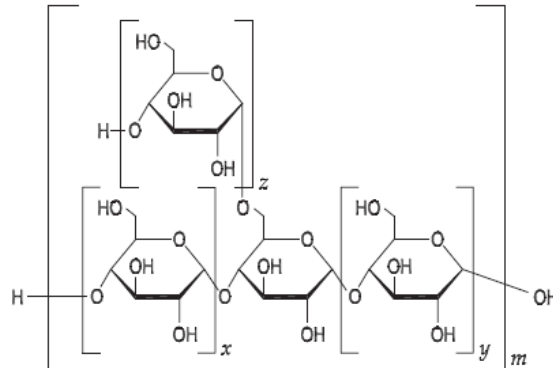
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : icodextrine

Nom chimique : polymère de glucopyranose à liaisons  $\alpha$ -1,4

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $[C_6H_{10}O_5]_n$   
n = nombre d'unités de glucose dans le polymère de glucose polydispersé

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : L'icodextrine est un polymère de glucopyranose (forme cyclique du glucose) (lié par liaisons  $\alpha$ -1,4 et  $\alpha$ -1,6 mais principalement  $\alpha$ -1,4) produit par hydrolyse de l'amidon et fractionnement par une technologie de séparation sur membrane pour obtenir le produit ayant la distribution de poids moléculaire recherchée. L'icodextrine a une masse moléculaire moyenne en poids comprise entre 12 000 et 20 000 daltons et une masse moléculaire moyenne en nombre comprise entre 5 000 et 6 500 daltons. Sa structure est étroitement apparentée à celle du glycogène, le polymère naturel de stockage dans le corps humain<sup>15</sup>.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'osmose colloïdale est à la base du mode d'action de l'icodextrine<sup>16,17</sup>. Dans les systèmes biologiques, un mécanisme de transport similaire à celui mis en œuvre par l'icodextrine dans la DPCA existe naturellement à travers les membranes perméables des capillaires. L'albumine (68 000 daltons) est un agent osmotique efficace dont le passage à travers la paroi capillaire est restreint. Elle exerce une pression osmotique colloïdale, bien que sa concentration molaire (0,66 mmol/L) ne représente qu'une petite fraction de l'osmolarité totale du plasma (295 mmol/L).

L'icodextrine est un polymère de glucose composé de résidus glucose liés en grande partie par des liaisons 1,4 avec un faible pourcentage de ramification par liaisons 1,6 et un poids moléculaire moyen compris entre 12 000 et 20 000 daltons.

Les glucides ayant des structures analogues à celle de l'icodextrine sont des substrats de l' $\alpha$ -amylase que l'on trouve dans le suc pancréatique, la salive et le plasma. L'alpha-amylase hydrolyse ces glucides en oligosaccharides, maltose, isomaltose et maltotriose. Ceux-ci sont hydrolysés en glucose par la maltase et l'isomaltase présentes dans l'intestin grêle, le rein et divers autres tissus<sup>13</sup>. Une analyse a été mise au point pour séparer et détecter l'icodextrine et ses produits d'hydrolyse (glucose/G1 à G10 et haut poids moléculaire > G10) dans les liquides de l'organisme<sup>18</sup>. Le devenir d'une icodextrine administrée par voie intrapéritonéale est déterminé par sa stabilité dans la cavité péritonéale, son degré d'absorption dans la circulation générale et son élimination rénale et métabolique. La portée des résultats des études pharmacocinétiques chez les animaux est limitée par le fait que la plupart des modèles animaux ont une fonction rénale normale. Le rein est l'organe privilégié où se poursuit le métabolisme des oligosaccharides sous l'action de la maltase. Les études chez l'animal peuvent apporter des informations sur l'absorption hors de la cavité péritonéale et sur les taux de clairance non rénale, mais ne peuvent pas fournir toutes les informations souhaitables sur son métabolisme et sa distribution. En outre, les rats et les chiens métabolisent (en raison de concentrations plus importantes en maltase) et excrètent le produit beaucoup plus rapidement que l'homme, comme l'a montré une étude de 28 jours dans laquelle l'icodextrine a été rapidement éliminée sans pouvoir être détectée dans le plasma de rats ou de chiens.

**Tableau 1 : Données pharmacocinétiques comparatives pour l'icodextrine**

Espèce	Posologie	Heure du prélèvement (n)	Concentrations plasmatiques moyennes (mg/mL)		
			G2	G3-G10	G >10
Rat	4,0 et 6,0 g/kg i.p., 2 f.p.j., pendant 28 jours		Non détectées		
Chien	6,0 g/kg i.p., 2 f.p.j., pendant 28 jours (12 g/kg/jour)	Avant l'administration de la dose (8)	0,02	0,02	0,10
		Jour 1 : 5 h (8)	0,11	0,52	0,17
		Jour 1 : 24 h (8)	0,02	0,22	0,13
		Jour 21 : 5 h (8)	0,05	0,33	0,18
		Jour 21 : 24 h (8)	0,02	0,24	0,16
		Jour 28 : 5 h (8)	0,03	0,28	0,14
		Jour 28 : 24 h (8)	0,02	0,26	0,16
Humain	150 g i.p., 1 f.p.j., pendant 6 mois (2,14 g/kg/jour)	Avant l'administration de la dose (91)	0,04	0,02	0,29
		1 mois (80)	1,20	1,84	1,83
		3 mois (72)	1,00	1,67	1,73
		6 mois (53)	1,06	1,76	1,84

Paramètres pharmacocinétiques : il existe des preuves d'absorption lente et constante de l'icodextrine hors de la cavité péritonéale par l'intermédiaire du système lymphatique<sup>16,17</sup>. Dans la circulation générale, elle est métabolisée par l'amylase en oligosaccharides courts (principalement maltose et maltotriose) que l'on peut discerner dans le sérum et qui sont éliminés par le métabolisme et la dialyse péritonéale. Lorsque l'icodextrine est utilisée quotidiennement pour un échange d'une nuit, les concentrations de maltose parviennent à l'état d'équilibre (1,2 mg/mL) en 7 à 10 jours. Les concentrations plasmatiques d'icodextrine et de maltose ont été mesurées chez 12 patients qui ont cessé leur traitement par l'icodextrine administrée une fois par jour au bout de deux ans environ. Les concentrations des dérivés de l'icodextrine (4,8 mg/mL) et du maltose (1,1 mg/mL) sont revenues aux taux pré-thérapeutiques en 7 à 10 jours<sup>19</sup>.

Essais cliniques : l'essai clinique MIDAS<sup>15</sup> d'une durée de 6 mois avait pour but de comparer et d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'icodextrine et du glucose (concentrations faibles de 1,36 %/1,5 % et élevées de 3,86 %/4,25 %) sur une DPCA de 8 heures. Les semaines 4, 13 et 21, la durée de la DPCA a été portée à 12 heures. Les résultats indiquent que l'icodextrine était bien tolérée et a permis d'obtenir jusqu'à 5,5 fois plus d'ultrafiltration que le glucose à 1,36 % et la même ultrafiltration qu'une solution de glucose à 3,86 %.

**Tableau 2 : Volume moyen (mL) d'ultrafiltration nette pour une durée de stase de 8 heures en fonction de la concentration en glucose\***

Semaine	ET moyen des témoins (n)	ET moyen de l'icodextrine (n)
Faible (1,36 %)		
Semaine 3	150,6 ± 328,7 (50)	497,4 ± 228,3 (42)*
Semaine 12	141,8 ± 309,6 (40)	480,7 ± 208,3 (42)*
Semaine 20	153,2 ± 313,0 (38)	516,9 ± 234,7 (37)*
Moyenne (2,27 %) ou élevée (3,86 %)		
Semaine 3	615,4 ± 288,8 (30)	528,1 ± 241,0 (28)
Semaine 12	553,0 ± 357,2 (29)	515,2 ± 211,7 (23)
Semaine 20	464,6 ± 379,2 (24)	461,8 ± 198,5 (19)
* $p < 0,0001$		

**Tableau 3 : Volume moyen (mL) d'ultrafiltrat pendant les semaines particulières (durée de stase de 12 heures) en fonction de la concentration en glucose**

Semaine particulière	ET moyen des témoins (n)	ET moyen de l'icodextrine (n)
Dextrose à 1,5 %		
4	72,7 339,0 (51)	529,6 290,2 (42)*
13	49,3 302,0 (41)	496,9 288,9 (40)*
21	125,9 324,3 (38)	552,1 309,3 (36)*
Dextrose à 4,25 %		
4	498,4 418,5 (31)	610,4 238,8 (28)
13	458,3 434,1 (29)	593,5 223,8 (23)
21	427,0 461,4 (25)	509,5 205,5 (21)
* $p < 0,0001$		

Dans le groupe sous icodextrine, 7 % des patients ont présenté une ultrafiltration (UF) négative, alors que dans le groupe témoin, jusqu'à 41 % des patients ont connu une UF négative. Sur la durée de stase de 12 heures, l'ultrafiltration nette était similaire chez les patients recevant la solution d'icodextrine et les témoins qui utilisaient la solution de dextrose à 4,25 % pour la durée de stase prolongée.

Innocuité : les effets secondaires signalés dans cette étude l'ont été par la moitié des patients et présentaient une même distribution entre les deux groupes. Ils étaient principalement liés à la maladie cardiovasculaire préexistante. Hormis la péritonite, les effets secondaires les plus souvent signalés étaient des événements d'origine respiratoire, musculo-squelettique et gastro-intestinale. Il n'y avait aucune différence de sévérité des effets secondaires entre les deux groupes. Les patients sous icodextrine ont connu une amélioration symptomatique de la sensation de plénitude abdominale, de la fatigue et de l'essoufflement. Il n'y avait aucune différence de dose d'insuline chez les patients diabétiques (n = 26) dans les deux groupes. L'absorption moyenne des glucides dans le groupe sous icodextrine ( $29 \pm 5$  g) était inférieure à celle observée pour le dextrose à 4,25 % ( $62 \pm 5$  g). Les concentrations moyennes de maltose et de métabolites sériques dans le groupe sous icodextrine (GHO-G1 total) ont augmenté pour parvenir à un état d'équilibre.

**Tableau 4 : Concentrations sériques de maltose et d'icodextrine totale et de métabolites**

		Visite 2 Valeurs initiales	Visite 6	Visite 9	Visite 12
Maltose (mg/mL)	Témoin	0,0300,02 (91)			0,030,01 (64)
	Icodextrine	0,040,04 (91)	1,200, 38 (91)	1,010, 35 (80)	1,090, 39 (67)
CHO-G1 total (mg/mL)	Témoin	0,320,10 (98)			0,350, 09 (64)
	Icodextrine	0,350,15 (91)	4,871,55 (80)	4,411,36 (73)	4,621,46 (67)

Les concentrations élevées en maltose n'ont pas semblé avoir d'effets secondaires cliniques. Certains patients au Royaume-Uni qui avaient choisi de continuer à utiliser l'icodextrine l'utilisent ainsi depuis plus de 5 ans sans aucun effet indésirable lié à l'accumulation d'icodextrine.

## TOXICOLOGIE

Dose recommandée chez l'homme : 2 ou 3 g/kg/jour.

Les tests de toxicologie chez l'animal étaient limités par plusieurs facteurs, notamment par des restrictions liées au volume et à la viscosité de l'icodextrine qui pouvait être administrée par voie intrapéritonéale, à l'absence de modèles animaux d'insuffisance rénale et à des différences de degré et de vitesse de métabolisme et d'excrétion de l'icodextrine, en particulier chez le rat et le chien. Les études de toxicité chronique n'ont pas été réalisées pour les mêmes raisons. Par conséquent, les résultats des études de toxicologie chez l'animal sont surtout utiles pour les informations qu'elles apportent sur les effets locaux de l'icodextrine.

Toxicité aiguë : une dose unique d'icodextrine administrée par voie i.v. ou i.p. n'a eu aucun effet systémique ou local chez la souris ou le rat. Aucun effet sur le SNC n'a été observé. Les études de toxicité subaiguë de 28 jours chez le rat (12 g/kg/jour) et le chien (12 g/kg/jour) ont mis en évidence une exposition à l'icodextrine limitée et son élimination rapide chez le rat et, de la même façon, un métabolisme et une excrétion rapides chez le chien (taux sanguin inférieur de 10 à 20 % à celui de l'homme), avec une exposition aux métabolites de l'icodextrine similaire à celle de l'homme en dépit d'une dose beaucoup plus élevée.

Il n'y avait aucun effet apparent sur le péritoine chez le rat ou le chien et seulement de petits changements au niveau des électrolytes, de l'azote uréique du sang et du volume globulaire moyen, en accord avec l'effet physiologique attendu de la dialyse péritonéale, même en présence d'une fonction rénale normale. La diminution marquée de la production d'urine et l'excrétion d'une urine plus concentrée chez le chien étaient conformes à l'effet de la dialyse péritonéale. Les valeurs de glycémie affichaient des augmentations liées à la dose allant jusqu'à 25 à 30 %, que l'on attribue à l'hydrolyse de l'icodextrine au fur et à mesure qu'elle est libérée du réservoir péritonéal. On trouve également des concentrations élevées de maltose et de maltotriose dans la circulation chez le chien. Tous ces changements avaient en grande partie ou complètement disparu à l'issue de la période de récupération de 14 jours.

Mutagenicité : le test d'Ames n'a révélé aucun effet jusqu'à 10 000 g d'icodextrine par plaque.

Un test très complet a montré que l'icodextrine n'avait aucun effet clastogène à des concentrations allant jusqu'à 200 mg/mL, en présence et en l'absence de microsomes S9.

Cette concentration n'a pas agi sur l'osmolalité du milieu de culture. Elle n'a eu aucune action cytotoxique.

Un test du micronoyau a été effectué sur des souris mâles et femelles auxquelles on a administré de l'icodextrine à une dose allant jusqu'à 6 g/kg par voie i.p. Aucun micronoyau n'a été trouvé dans les échantillons de moelle osseuse prélevés à plusieurs moments.

L'icodextrine ne possède pas de structures chimiques connues pour être capables d'être métabolisées en groupes électrophiles mutagènes. Aucune autre expérience n'a été réalisée *in vitro* ou *in vivo* en raison de la nature chimique de l'icodextrine, de son absence d'activité même aux

concentrations très élevées dans les études *in vitro* et parce qu'elle est métabolisée *in vivo* en composés normalement présents dans l'organisme.

Études de toxicité locale : en termes d'irritation, les observations cliniques et celles effectuées à l'autopsie lors de tests de toxicité aiguë n'ont révélé aucun signe d'irritation locale. Lors d'une expérience de 28 jours menée chez le chien, du liquide péritonéal résiduel a été prélevé à plusieurs reprises *in vivo* et à l'autopsie. Ces prélèvements montraient une numération leucocytaire et une teneur en protéines variables et faibles et, dans la plupart des cas, souvent inférieures à celles mesurées dans le liquide des animaux recevant du glucose à 5 % par voie i.p. Cette dernière observation était attendue en raison du caractère irritant connu (chez l'homme) du glucose à 5 %.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Janssen W, Harf G, Caers M, Schellekens A. Positive interference of icodextrin metabolites in some enzymatic glucose methods. *Clin Chem* 44:2379-2380, 1998.
2. Silvestre J, Carvalho S, Mendes V, Coelho L, Tapadinhas C, Ferreira P, Povia P, et Ceia F. Metformin-induced lactic acidosis: a case series. *J of Med Case Rpts.*2007;1:126.
3. Geddes R, Knight S, Moosa MYS, Reddi A, Uebel K, et Sunpath R. A high incidence of nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)-induced lactic acidosis in HIV-infected patients in a South African context. *SAMJ.* 2006;22:722-724.
4. Plum J, Gentile S, Verger C, *et coll.* Efficacy and safety of a 7,5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:862-871.
5. Données internes, Baxter Healthcare Corporation. ML/IB/002, étude Dextrin 20 Insulin.
6. Choo, C. G., *et coll.* Compatibility of 7.5% polyglucose peritoneal dialysis solution with gentamicin, vancomycin, heparin and insulin. *Perit. Dial. Int* 17 (1997): S94.
7. Baxter. Compatibility of Extraneal Peritoneal Dialysis Solution (PDS) with Cefazolin and Ceftazidime. Rapport d'étude RD-98-PD038.
8. Baxter. Compatibility of Netilmicin with Physioneal and Extraneal Peritoneal Dialysis Solution (PDS). Rapport d'étude RD-96-PD-135,A.
9. Henderson JL, Polk RE, Kline BJ. In vitro inactivation of gentamicin, tobramycin, and netilmicin by carbenicillin, azlocillin, or mezlocillin. *Am J Hosp Pharm.* 1981 Aug;38(8):1167-70.
10. Navarro AS, Lanao JM, Dominguez-Gil Hurlé A. In-vitro interaction between dibekacin and penicillins. *J Antimicrob Chemother.* 1986 Jan;17(1):83-9.
11. Hatano Research Institute Food and Drug Safety Center (Japon), rapport final. Protocole n° Q-98-003; Distribution Study of Icodextrin in Rats.
12. Alsop RM. History, chemical and pharmaceutical development of icodextrin. *Perit Dial Int* 1994;14(Suppl 2): S5-S12.
13. Mistry CD. Glucose polymer as an osmotic agent in continuous peritoneal dialysis. Thèse de doctorat, University of London, 1989.



14. Silverman M. Brush border disaccharidases in dog kidney and their spatial relationship to glucose transport receptors. *J Clin Invest* 1973;52:2486-94.
15. Mistry CD, Gokal R, Peers E, groupe d'étude MIDAS. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. *Kidney Int* 1994;46:496-503.
16. Mistry CD, Mallick NP, Gokal R. Ultrafiltration with isosmotic solution during long peritoneal dialysis exchanges. *Lancet* 1987;ii:178-82.
17. Pannekeet MM, Stegeman G, Struijk DG, Krediet RT. Peritoneal permeability characteristics using glucose polymer based dialysate. *Perit Dial Int* 1995;15(Suppl 1):536.
18. Johnson DW, Arndt M, O'Shea A *et coll.* Icodextrin as salvage therapy in peritoneal dialysis patients with refractory fluid overload. *BMC Nephrology* 2001;2:2.
19. Davies DS. Kinetics of icodextrin. *Peritoneal Dialysis International* 1994;14(2):S45-S50.
20. Evaluation of the Efficacy and Safety of a 12-Hour Night Time Dwell of BLPG in Patients Receiving Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD). Protocole : BLR-PG21. Baxter Japan Limited. 28 mars 2001.
21. Arkray 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary Assay and Instrument Combination Template. 510(k) number: k063771. Section M.1.e.
22. Baxter. Determination of Potential Interference of Icodextrin and Its Metabolites on Human Blood Glucose Measurement Using Chosen Glucometer – Glucocard X-Meter (Arkray). Rapport 33541.

**VEUILLEZ LIRE POUR SAVOIR COMMENT  
PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT DE FAÇON SÛRE  
ET EFFICACE**

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

### **EXTRANEAL**

**(icodextrine, chlorure de sodium, lactate de sodium,  
chlorure de calcium, chlorure de magnésium)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation à la vente au Canada de la solution EXTRANEAL, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de la solution EXTRANEAL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

#### **Les raisons d'utiliser ce médicament :**

- La solution EXTRANEAL est une solution de dialyse péritonéale stérile utilisée chez les patients dont les reins ne fonctionnent pas correctement. Elle élimine l'eau et les déchets présents dans le sang. La solution EXTRANEAL peut être utilisée jusqu'à 12 heures, pour la dialyse péritonéale continue ambulatoire ou la dialyse péritonéale automatisée (DPA), où il peut séjourner pendant 14 heures et jusqu'à 16 heures.

#### **Les effets de ce médicament :**

La solution EXTRANEAL renferme de l'icodextrine, qui est fabriquée à partir d'amidon de maïs. La solution attire le liquide et les déchets du sang dans la cavité péritonéale (l'espace situé à l'intérieur de l'abdomen). Les liquides et les déchets sont éliminés de votre organisme lorsque la solution EXTRANEAL est drainée.

#### **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

**N'utilisez pas la solution EXTRANEAL si :**

- vous avez été traité pour une insuffisance rénale aiguë;
- un médecin vous a déjà dit que vous étiez atteint de glycogénose;
- vous êtes allergique à l'amidon de maïs ou vous avez déjà fait une réaction allergique à l'icodextrine;
- vous êtes intolérant au maltose ou à l'isomaltose;
- un médecin vous a dit que vous êtes atteint d'acidose lactique grave préexistante;
- vous avez subi une intervention chirurgicale abdominale

- au cours du dernier mois;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients non médicinaux (Voir Ingrédients non médicinaux);
- vous êtes atteint d'une insuffisance respiratoire ou d'une carence potassique;
- un médecin vous a dit que vous avez un problème touchant votre paroi ou cavité abdominale qui ne peut pas être corrigé par chirurgie ou un problème incurable qui augmente le risque d'infections abdominales telles que des fistules abdominales, tumeurs, plaies ouvertes, hernies ou autres affections – n'utilisez pas la solution EXTRANEAL à moins que la guérison soit complète;
- vous avez une perte établie de la fonction péritonéale en raison de cicatrices péritonéales graves;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez.

#### **Ingrédients médicinaux :**

Icodextrine  
Chlorure de sodium  
Lactate de sodium  
Chlorure de calcium  
Chlorure de magnésium

#### **Ingrédients non médicinaux :**

Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)  
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)  
Eau pour injection

#### **Les formes posologiques :**

La solution EXTRANEAL est offerte en contenant Vialflex<sup>MC</sup> simples ou TwinBag de 2 000 mL ou 2 500 mL.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Si vous procédez à la mesure de votre glycémie, vous devez utiliser un glucomètre et des bandelettes d'analyse qui recourent à un enzyme spécifique du glucose. Si votre glucomètre ou vos bandelettes d'analyse utilisent une méthode à base de GDH-PQQ\*, de GDO\*\* ou de GDH-FAD\*\*\*, le fait d'utiliser la solution EXTRANEAL risque de donner une mesure de glycémie faussement élevée ou masquer une hypoglycémie réelle. Un tel résultat pourrait vous amener à prendre plus d'insuline que nécessaire, ce qui pourrait entraîner une réaction grave, y compris la perte de connaissance, le coma, des lésions neurologiques et le décès. Si vous présentez une hypoglycémie réelle, mais n'utilisez pas un glucomètre qui recourt à un enzyme spécifique du glucose, vous pourriez retarder par inadvertance la correction de l'hypoglycémie. On peut mesurer un taux faussement élevé jusqu'à deux semaines suivant l'arrêt du traitement par la solution EXTRANEAL.**

**\*GDH-PQQ: glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone**

**\*\*GDO: glucose-dye-oxydoréductase**

**\*\*\*GDH-FAD: glucose-déshydrogénase flavine-adénine-dinucléotide**

Si vous êtes hospitalisé ou admis à l'urgence d'un hôpital, avertissez le personnel de l'établissement que vous utilisez la solution EXTRANEAL et que l'icodextrine et le maltose pourraient entraîner une mesure de la glycémie faussement élevée avec certains types de glucomètres et de bandelettes d'analyse.

**Avertissez votre médecin si :**

- vous prenez un glucoside cardiotonique comme la digoxine. Votre médecin pourrait devoir surveiller votre taux sanguin de calcium, de potassium et de magnésium;
- vous avez récemment subi une réparation d'une faiblesse au niveau de l'artère abdominale;
- vous pensez avoir une réaction allergique à la solution EXTRANEAL ou à un ingrédient contenu dans la solution EXTRANEAL.

Les patients recevant la solution EXTRANEAL peuvent présenter des taux élevés ou faibles de potassium, de calcium ou magnésium dans le sang. Votre médecin surveillera les résultats de vos analyses de sang.

Informez votre médecin de tout autre trouble pouvant toucher l'intérieur ou l'extérieur de votre abdomen ou votre paroi abdominale.

Si vous êtes allergique au maïs ou aux produits du maïs, des réactions allergiques indésirables peuvent se manifester, notamment : éruption cutanée, urticaire, enflure de la gorge ou du visage, respiration sifflante, essoufflement, hypotension, ou réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes. Cessez la perfusion immédiatement et drainez la solution de la cavité péritonéale si des signes ou des symptômes d'une réaction soupçonnée d'hypersensibilité se manifestent et communiquez immédiatement avec votre médecin.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris tout produit prescrit, non prescrit ou naturel.

La concentration sanguine de médicaments qui peuvent être éliminés de l'organisme en utilisant la dialyse pourrait être réduite par la dialyse péritonéale.

Informez votre médecin de tout autre médicament prescrit comme additif à la solution EXTRANEAL.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, notamment l'insuline et les antihypertenseurs. La posologie de ces médicaments pourrait devoir être modifiée lorsque vous utilisez la solution EXTRANEAL.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

- La solution EXTRANEAL est utilisée pour une longue durée de stase, allant jusqu'à 12 heures dans le cadre d'une DPCA. La solution EXTRANEAL est utilisée pour une longue durée de stase (14 à 16 heures) dans le cadre d'une DPA. N'effectuez pas plus d'un échange en 24 heures.
- Pour procéder à l'échange avec la solution EXTRANEAL, il est très important que vous suiviez les étapes qui vous ont été montrées lors de votre formation sur la dialyse péritonéale. Toutes les surfaces et raccords doivent être propres afin d'éviter une infection grave. Si vous avez besoin d'autre aide ou si vous avez des questions, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre centre de dialyse.
- Avant de les utiliser, vérifiez toujours que les poches ne fuient pas et que la date d'utilisation de la solution (date de péremption) n'est pas dépassée. N'utilisez pas la solution EXTRANEAL après la date de péremption figurant sur la boîte et l'étiquette du produit.
- Assurez-vous que la solution est limpide et ne contient aucune particule. N'utilisez pas de poches de liquide trouble, qui présentent une fuite ou qui contiennent des particules.
- La solution EXTRANEAL est destinée à un usage unique seulement. Jeter toute solution inutilisée.
- La solution EXTRANEAL est destinée uniquement à l'administration par voie intrapéritonéale.
- Parfois, une trop grande quantité de la solution EXTRANEAL peut se retrouver dans votre cavité péritonéale. Si vous avez une distension abdominale ou une sensation de plénitude ou si vous êtes essoufflé, communiquez avec votre médecin ou votre unité de dialyse péritonéale.
- Pour rendre l'administration plus confortable, la solution EXTRANEAL peut être réchauffée à 37 °C (98,6 °F) avant l'utilisation. Ceci doit être fait par chaleur sèche uniquement, par exemple en utilisant un coussin chauffant.
- Afin d'éviter tout risque d'infection, la poche de solution EXTRANEAL ne doit pas être immergée dans l'eau pour être réchauffée.
- Ne pas utiliser un four à micro-ondes pour réchauffer la solution EXTRANEAL.
- La solution EXTRANEAL doit être perfusée en fonction de votre besoin d'une dialyse adéquate, selon les directives de votre médecin. Lorsqu'on draine le liquide une fois la durée de stase terminée, inspectez toujours le liquide drainé afin de rechercher des traces éventuelles de fibrine ou d'opacité. La fibrine a l'aspect d'amas ou de filaments visibles dans le liquide de drainage. Un liquide drainé opaque ou la présence de fibrine peuvent indiquer la présence d'une infection. Communiquez avec votre médecin si le liquide drainé est opaque ou contient de la fibrine.
- Surveillez attentivement votre équilibre hydrique. Tenez un registre précis du bilan hydrique. Surveillez soigneusement votre poids corporel afin d'éviter le risque d'une trop grande

ou d'une trop faible quantité de liquide dans votre organisme (hyperhydratation ou déshydratation), ce qui pourrait avoir des conséquences graves.

- Consultez votre médecin avant d'ajouter quelque médicament que ce soit à la solution EXTRANEAL.

**Surdose**

On ne dispose d'aucune information concernant les effets du surdosage. Il est recommandé de ne procéder qu'à un seul échange par période de 24 heures. Communiquez avec votre médecin si vous craignez d'être en surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même s'il n'y a pas de symptômes apparents.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

L'éruption cutanée est l'effet secondaire le plus fréquent de la solution EXTRANEAL. Elle apparaît généralement durant les trois premières semaines de traitement et disparaît avec l'arrêt du traitement.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Uniquement dans un cas grave	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réactions allergiques : gonflement du visage, de la gorge, des lèvres; difficulté à avaler ou à respirer; peau qui pèle, démangeaisons, urticaire ou éruption cutanée</li> </ul>	✓	✓
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déshydratation : étourdissements, faiblesse ou évanouissement, hypotension ou chute de la tension artérielle, soif, bouche sèche, constipation</li> </ul>	✓	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acouphènes</li> </ul>	✓	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Uniquement dans un cas grave	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Maux de tête</li> </ul>	✓		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gonflement de différentes parties du corps telles que les mains, les pieds, le visage et l'abdomen</li> </ul>	✓		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminution de la production d'urine</li> </ul>		✓	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertension artérielle</li> </ul>	✓		
<b>Peu fréquent</b>		✓	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Péritonite (une infection de la cavité péritonéale) : liquide drainé trouble ou avec du sang, douleur abdominale, fièvre, rougeur, nausées, malaise gastrique, vomissements, manque d'appétit, perte de poids, constipation</li> </ul>		✓	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Glycémie élevée ou basse</li> </ul>	✓		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Essoufflement, douleur thoracique</li> </ul>		✓	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptômes pseudo-grippaux, rhume, toux</li> </ul>	✓		

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de la solution EXTRANEAL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver à température ambiante (15 à 25 °C). Ne pas conserver à une température inférieure à 4 °C. Utiliser seulement si la solution est limpide et le récipient intact. Toute portion de la solution non utilisée doit être jetée.

*Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.*

## SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet
- Téléphoner au numéro sans frais 1 866 234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
  - Télécopieur sans frais 1 866 678-6789
  - Adresse postale :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles sur le site de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur la solution EXTRANEAL :

- Parlez à votre médecin;
- Consultez la monographie complète du produit, qui est rédigée pour les professionnels de la santé et qui inclut les présents renseignements pour les patients sur les médicaments, sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); sur le site Web de Corporation Baxter (<http://www.baxter.ca>); ou en communiquant avec le promoteur, Corporation Baxter, au 1 800 387-8399.

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter Mississauga (Ontario) Canada L5N 0C2.

Baxter, Extraneal et Viaflex sont des marques de commerce de Baxter International Inc.

Dernière révision : 27 septembre 2016