

DENOMINATION DU MEDICAMENT

ISOPEDIA, solution pour perfusion

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de ISOPEDIA solution pour perfusion contient :

Chlorure de sodium	6,429 mg
Chlorure de potassium	0,298 mg
Chlorure de calcium dihydraté.....	0,147 mg
Chlorure de magnésium hexahydraté	0,203 mg
Acétate de sodium trihydraté.....	4,082 mg
Glucose monohydraté	11,0 mg

(équivalent à Glucose 10,0 mg)

équivalent à :

Na ⁺	140 mmol/l ;
K ⁺	4 mmol/l ;
Ca ²⁺	1 mmol/l ;
Mg ²⁺	1 mmol/l ;
Cl ⁻	118 mmol/l ;
Ions acétate	30 mmol/l ;
Glucose	55,5 mmol/l

Teneur totale en cations/anions 148 mval/l chacun, glucose 10 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution aqueuse limpide, incolore à légèrement jaune.

pH : 5,3-5,7

Osmolarité théorique : 351 mOsmol/l

Acidité titrable : à pH 7,4 \leq 5 mmol/l

Teneur énergétique : 168 kJ/l (40 kcal/l)

Teneur glucidique : 10 g/l

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

ISOPEDIA est indiqué en pédiatrie chez les nouveau-nés (de 0 à \leq 28 jours), les nourrissons (de 28 jours à \leq 2 ans), les enfants (de 2 à \leq 12 ans) et les adolescents (de 12 à \leq 14 ans) dans les cas suivants :

- Remplacement des électrolytes et des liquides isotoniques au plasma avec couverture partielle des besoins glucidiques en périopératoire,
- Remplacement volumique intravasculaire à court terme,
- Traitement des déshydratations isotoniques,
- Utilisation comme véhicule pour les concentrés électrolytiques et les médicaments compatibles.

Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

La posologie en perfusion intraveineuse périopératoire dépend des besoins en liquides, en électrolytes et en glucose :

Pendant la première heure, par exemple 10 à 20 ml/kg/h, et ensuite le débit de perfusion doit être ajusté en fonction des besoins initiaux et après correction, tout en surveillant les paramètres cardiovasculaires et biologiques pertinents.

Pour les besoins en liquides les valeurs de référence suivantes sont applicables :

Nouveau-nés (de 0 à ≤ 28 jours), nourrissons (de 28 jours à ≤ 1 an) :

de 100 à 140 ml/kg de masse corporelle / jour

Nourrissons âgés de 1 à ≤ 2 ans :

de 80 à 120 ml/kg de masse corporelle / jour

Enfants âgés de 2 à ≤ 5 ans :

de 80 à 100 ml/kg de masse corporelle / jour

Enfants âgés de 5 à ≤ 10 ans :

de 60 à 80 ml/kg de masse corporelle / jour

Enfants âgés de 10 à ≤ 12 ans et adolescents âgés de 12 à ≤ 14 ans :

de 50 à 70 ml/kg de masse corporelle / jour

Pour le remplacement volumique intravasculaire à court terme, la posologie doit être déterminée individuellement en fonction des besoins en liquides.

Pour le traitement de la déshydratation isotonique dans la population pédiatrique, le débit de perfusion et la dose quotidienne doivent être déterminés individuellement en fonction de la nature et de la sévérité du déséquilibre hydro-électrolytique, par la surveillance des paramètres cardiovasculaires et biologiques pertinents.

En cas d'utilisation de ISOPEDIA en association à d'autres solutions pour perfusion, il convient de suivre les recommandations actuelles sur les apports totaux en liquides du groupe d'âge concerné pour le calcul de la dose.

Les besoins individuels en eau, électrolytes et glucides doivent être déterminés et rééquilibrés en conséquence, en particulier chez les nouveau-nés prématurés et de faible poids mais également dans toutes les autres situations thérapeutiques exceptionnelles. La compensation des besoins est d'autant plus indispensable que l'enfant est prématuré, jeune et de faible poids.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Durée d'administration

La durée de l'administration dépend des besoins en liquides et électrolytes des patients.

Contre-indications

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ».
- Etat d'hyperhydratation.
- Comme pour les autres solutions pour perfusion contenant du calcium, le traitement par ceftriaxone et ISOPEDIA est contre-indiqué chez les nouveau-nés prématurés et les nouveau-nés à terme (≤28 jours), même si des tubulures de perfusion séparées sont utilisées (risque de précipitation fatale de sels calciques de ceftriaxone dans la circulation sanguine du nouveau-né).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique est nécessaire.

Une évaluation particulièrement rigoureuse du rapport bénéfice/risque est requise lorsque ce médicament est utilisé chez des patients ayant une hyperglycémie et une alcalose métabolique pré-

existantes car l'utilisation de ce médicament est susceptible d'aggraver cette situation. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser des solutions électrolytiques pour perfusion similaires ne contenant pas de glucose et/ou d'acétate, si possible. En outre, chez ces patients, une surveillance plus étroite, en particulier de la glycémie et de l'équilibre acido-basique, ainsi que de l'équilibre électrolytique, est nécessaire pour détecter à un stade précoce les risques consécutifs.

La prudence est requise spécifiquement chez les nouveau-nés et les nourrissons car le risque de survenue d'une acidose lactique ne peut être exclu lors de l'utilisation de ce médicament, en raison des taux d'acétate qu'il contient, dans les très rares cas de troubles du métabolisme de l'acétate. Ces troubles du métabolisme de l'acétate très rares peuvent apparaître lors de la première administration de ce médicament.

ISOPEDIA doit être utilisé chez les patients pédiatriques présentant un trouble congénital de l'utilisation du lactate uniquement après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque.

Des contrôles de la glycémie sont nécessaires après une intervention chirurgicale, un traumatisme ou en cas d'autres troubles caractérisés par une intolérance au glucose (hyperglycémie).

La prudence s'impose en cas d'hypermnatrémie, d'hyperkaliémie et d'hyperchlorémie.

Si cela s'avère nécessaire, ISOPEDIA doit être administré avec une prudence particulière aux patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Chez les patients dont la fonction rénale est diminuée, l'administration de ISOPEDIA peut entraîner une rétention de sodium et/ou de potassium ou de magnésium.

Des cas de réactions fatales avec des précipités de ceftriaxone calcique dans les poumons et les reins chez des prématurés et des nouveau-nés à terme âgés de moins d'un mois ont été décrits. Chez les patients de tout âge, la ceftriaxone ne doit pas être mélangée ou administrée simultanément avec des solutions intraveineuses contenant du calcium, même en utilisant des tubulures de perfusion différentes ou des sites de perfusion différents. Cependant, chez les patients âgés de plus de 28 jours, la ceftriaxone et des solutions contenant du calcium peuvent être administrées séquentiellement de manière consécutive, à condition d'utiliser des tubulures de perfusion sur des sites différents ou à condition que les tubulures de perfusion soient changées ou soigneusement rincées entre les perfusions à l'aide de solution saline physiologique, ce qui permettra ainsi d'éviter toute précipitation. Les perfusions séquentielles de ceftriaxone et de produits contenant du calcium doivent être évitées en cas d'hypovolémie.

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

Le traitement concomitant par ceftriaxone et ISOPEDIA est contre-indiqué chez les nouveau-nés prématurés et les nouveau-nés à terme (≤ 28 jours), même si des tubulures de perfusion séparées sont utilisées (risque de précipitation fatale de sel de calcium de ceftriaxone dans la circulation sanguine du nouveau-né) (voir rubrique « Contre-indications »)

Fertilité, grossesse et allaitement

ISOPEDIA est utilisé uniquement dans la population pédiatrique (de 0 jour à ≤ 14 ans).

Effets indésirables

Comme avec tous les médicaments pour usage intraveineux, des réactions locales au site de perfusion associées au mode d'administration ne peuvent être exclues. La fréquence de ces réactions est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les réactions locales au site de perfusion incluent une réponse fébrile, des infections au site d'injection, une thrombose veineuse, une phlébite et une extravasation s'étendant à partir du site d'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Surdosage

Un surdosage peut entraîner une hyperhydratation et une hyperglycémie.

Traitement :

Interruption de la perfusion, accélération de l'élimination rénale et administration d'insuline si besoin.

Dans l'utilisation indiquée, des troubles de l'équilibre électrolytique, de l'osmolarité ou de l'équilibre acido-basique ne sont pas attendus d'après la composition de ce médicament.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Solutions modifiant le bilan électrolytique/ électrolytes avec hydrates de carbone, code ATC : B05BB02.

Effets pharmacodynamiques

ISOPEDIA est une solution électrolytique adaptée aux patients pédiatriques, dont la composition en cations les plus importants a été ajustée par rapport à leur concentration plasmatique, et qui est utilisée pour la correction des déséquilibres hydro-électrolytiques. La composition de la solution a été adaptée par rapport aux changements métaboliques classiques survenant chez l'enfant pendant une intervention chirurgicale et une anesthésie. L'apport d'électrolytes restaure ou maintient des conditions osmotiques normales dans les compartiments extracellulaires et intracellulaires. En outre, la solution contient 10 mg/ml de glucides sous forme de glucose.

L'acétate est oxydé et a un effet alcalescent. L'administration de ISOPEDIA conduit initialement au remplissage de l'espace interstitiel représentant environ deux tiers du compartiment extracellulaire. Environ un tiers seulement du volume fourni reste dans l'espace intravasculaire. La solution n'a donc qu'un effet hémodynamique à court terme.

Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Lors de la perfusion, le glucose est d'abord distribué dans le compartiment intravasculaire puis il est absorbé dans le compartiment intracellulaire.

Biotransformation

Le glucose, substrat naturel des cellules de l'organisme, est métabolisé de façon ubiquitaire. En conditions physiologiques, il représente le glucide le plus important fournissant de l'énergie, avec une valeur calorique d'environ 17 kJ/g ou 4 kcal/g. Les tissus du système nerveux central, les érythrocytes et les médullaires rénales font partie des utilisateurs obligatoires de glucose. La concentration normale à jeun de glucose sanguin est comprise entre 50 et 95 mg/100 ml ou entre 2,8 et 5,3 mmol/l.

Le glucose participe à la formation du glycogène, qui constitue la réserve glucidique de l'organisme et se transforme lors de la glycolyse en pyruvate ou lactate pour la production d'énergie dans les cellules. Le glucose permet également le maintien de la glycémie et la synthèse de composants importants de l'organisme. La régulation hormonale de la glycémie repose principalement sur l'insuline, les glucocorticoïdes et les catécholamines.

Par glycolyse, le glucose est métabolisé en pyruvate ou en lactate. Le lactate peut être partiellement réintroduit dans le cycle du métabolisme du glucose (cycle de Cori). En conditions aérobies, le pyruvate est complètement oxydé en dioxyde de carbone et en eau. Les produits finaux de cette oxydation complète du glucose sont éliminés par l'intermédiaire des poumons (dioxyde de carbone) et des reins (eau).

Une précondition pour l'utilisation optimale du glucose fourni est un équilibre hydro-électrolytique et acido-basique normal. En particulier, l'acidose peut être un signe de trouble du métabolisme oxydatif.

Il existe une forte corrélation entre le métabolisme des glucides et des électrolytes, qui touche particulièrement le potassium. L'utilisation du glucose est associée à une augmentation des besoins en potassium. Si cette relation n'est pas prise en considération, des perturbations considérables du métabolisme du potassium peuvent se produire, qui peuvent notamment conduire à des arythmies cardiaques massives.

En conditions métaboliques pathologiques, l'utilisation du glucose peut être perturbée (intolérance au glucose). Ces situations incluent essentiellement le diabète de type II, ainsi que la diminution de la tolérance au glucose d'origine hormonale résultant du stress métabolique (par exemple, situations peropératoires et post-chirurgicales, maladie grave, blessures), pouvant provoquer une hyperglycémie même sans apport de substrat exogène. L'hyperglycémie – selon sa sévérité – peut aboutir à une

perte de liquide d'origine osmotique par l'intermédiaire des reins, ce qui peut provoquer une déshydratation hypertonique, des troubles hyperosmolaires, voire un coma hyperosmolaire.

Des apports excessifs de glucose, en particulier dans le cadre d'un syndrome post-traumatique, peuvent considérablement augmenter les troubles d'utilisation du glucose et contribuer à augmenter la transformation du glucose en lipides comme conséquence du trouble du métabolisme oxydatif du glucose. Ces effets peuvent être associés à une augmentation de la charge en dioxyde de carbone de l'organisme (problèmes de sevrage d'une ventilation artificielle) et à une entrée supplémentaire des lipides dans les tissus, spécifiquement dans le foie. Les patients ayant une lésion intracrânienne et un œdème cérébral présentent un risque particulier de troubles de l'homéostasie du glucose. Chez ces patients, des troubles, même légers, de la concentration en glucose et l'augmentation associée de l'osmolalité plasmatique (sérique) peuvent contribuer à une augmentation significative des lésions cérébrales.

Lors de la perfusion, l'acétate est d'abord distribué dans le compartiment intravasculaire puis est absorbé dans le compartiment interstitiel. En conditions physiologiques, l'acétate est transformé en bicarbonates et en dioxyde de carbone. Les concentrations plasmatiques de bicarbonate et d'acétate sont régulées par les reins ; la concentration plasmatique de dioxyde de carbone par les poumons.

Élimination

Chez le sujet sain, il n'y a pratiquement pas d'élimination rénale du glucose. En situations métaboliques pathologiques (par exemple, diabète, syndrome post-traumatique) associées à une hyperglycémie (concentrations sanguines de glucose supérieures à 120 mg/100 ml ou 6,7 mmol/l), le glucose est également éliminé par l'intermédiaire des reins (glycosurie) lorsque la capacité de transport tubulaire maximale (180 mg/100 ml ou 10 mmol/l) est dépassée.

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme autre que ceux mentionnés dans les autres rubriques de ce résumé des caractéristiques du produit. Les électrolytes et le glucose contenus dans ISOPEDIA sont des composants physiologiques du plasma animal et humain. L'apparition d'effets toxiques est improbable aux doses thérapeutiques.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Acide chlorhydrique 37 % (pour l'ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables.

Incompatibilités

L'incompatibilité d'un médicament à ajouter à ISOPEDIA, doit être évaluée avant l'addition. D'une manière générale, on peut dire que les médicaments suivants (groupes) ne doivent pas être mélangés avec ISOPEDIA :

- Les médicaments qui pourraient former des précipités peu solubles avec les composants de la solution (la préparation contient des ions Ca^{2+} . Une précipitation peut se produire avec l'ajout de phosphate inorganique, d'hydrogénocarbonate / carbonate ou d'oxalate.)
- Les médicaments qui ne sont pas stables dans un intervalle de pH acide ou ne présentent pas une efficacité maximale ou qui se décomposent.
- ISOPEDIA ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solutions de nutrition parentérale avec lesquels la compatibilité n'a pas été testée.
- Les solutions pour perfusion qui contiennent du glucose ne doivent pas être administrées simultanément avec du sang en utilisant le même matériel de perfusion, en raison du risque de pseudo-agglutination.

Durée de conservation

3 ans.

Utilisez immédiatement après la première ouverture.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la

responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 °C - 8 °C, sauf si l'ouverture et la conservation ont été effectuées en conditions aseptiques contrôlées et validées.

Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

ISOPEDIA est disponible en flacons de polyéthylène basse densité (KabiPac) de 100 ml, 250 ml et 500 ml fermés par un capuchon en polyéthylène ou polyéthylène/polypropylène contenant un bouchon en polyisoprène.

Taille des conditionnements :

20 flacons de 250 ml

10 flacons de 500 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Utilisez uniquement si la solution est limpide, exempte de particules visibles et si le flacon n'est pas endommagé.

Réservé à un usage unique.

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

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

FRESENIUS KABI FRANCE

5, PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX
FRANCE

NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 550 295 5 7 : 250 ml en flacon (PEBD). Boîte de 20.
- 34009 550 295 6 4 : 500 ml en flacon (PEBD). Boîte de 10.

Agréé aux collectivités. Non remboursé sécurité sociale.

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

06 mars 2017

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03 août 2023

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.