



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mai 2018

glucose

GLUCOSE 5% B.BRAUN, solution pour perfusion

100 ml en poche ECOFLAC (polyéthylène), boîte de 1 (CIP : 34009 360 656 5 9)

250 ml en poche ECOFLAC (polyéthylène), boîte de 1 (CIP : 34009 360 657 1 0)

500 ml en poche ECOFLAC (polyéthylène), boîte de 1 (CIP : 34009 356 658 8 8)

1 000 ml en poche ECOFLAC (polyéthylène), boîte de 1 (CIP : 34009 356 659 4 9)

Laboratoire B. BRAUN MEDICAL

Code ATC	B05BA03 (apport glucidique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - Apport calorique glucidique modéré (200 kcal/L). - Prévention des déshydratations intra et extracellulaires. - Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en électrolytes. - Prophylaxie et traitement de la cétose dans les dénutritions. - Véhicule ou diluant pour apport thérapeutique en période préopératoire, opératoire et postopératoire immédiate. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 16/08/1988.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 B Sang et organes hématopoïétiques B05 Substituts du sang et solutions de perfusion B05B Solution intraveineuses B05BA Solution pour nutrition parentérale B05BA03 Hydrate de carbone

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/09/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 15/05/2013, la Commission a considéré que le SMR de GLUCOSE 5% B.BRAUN, solution pour perfusion restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « - Apport calorique glucidique modéré (200 kcal/L).
- Prévention des déshydratations intra et extracellulaires.
- Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en électrolytes.
- Prophylaxie et traitement de la cétose dans les dénutritions.
- Véhicule ou diluant pour apport thérapeutique en période préopératoire, peropératoire et postopératoire immédiate. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Autres données : plusieurs essais randomisés ont montré que la survenue d'une hyponatrémie significative était moins fréquente et moins sévère quand des solutés isotoniques étaient utilisés par comparaison à des solutés hypotoniques^{1,2,3}.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées.

- Les propriétés pharmacodynamiques de cette solution sont celles du glucose, qui constitue la source principale d'énergie dans le métabolisme cellulaire. Le glucose est administré comme source d'hydrate de carbone en nutrition parentérale. GLUCOSE 5 % B.BRAUN fournit un apport calorique de 200 kcal/l. Par ailleurs, cette solution de glucose pour perfusion permet d'apporter un complément hydrique sans complément ionique.
- GLUCOSE 5 % B.BRAUN est une solution isoosmotique, avec une osmolarité approximative de 278 mOsm/l. Pour rappel, les spécialités hypotoniques (GLUCOSE 5% , solution pour perfusion) sont susceptibles d'entraîner des complications neurologiques graves, voire des décès chez l'enfant en bas âge suite à une hyponatrémie de dilution⁴. La Commission a estimé qu'il n'y avait pas d'intérêt clinique d'une solution injectable hypotonique de glucose en pédiatrie en dehors de son utilisation comme véhicule pour apport thérapeutique du fait du risque d'hyponatrémie sévère, voire mortel⁵.

Depuis, pour limiter ces risques, un point d'information a été diffusé sur le site internet de l'ANSM en juin 2017.

- L'ANSM rappelle que « les perfusions de solutés glucosés, quelle que soit leur concentration, et principalement le G5 du fait de son utilisation fréquente et parfois en quantité excessive, exposent à un risque d'hyponatrémie potentiellement grave voire fatale, en particulier chez l'enfant. Les solutés glucosés, notamment les solutés de G5, ne doivent pas être utilisés à des fins de substitution liquidienne sans apport approprié en électrolytes. En effet, en cas de perfusion prolongée et/ou abondante, l'apport liquidien (qui correspond à un apport en eau pure, en raison de la métabolisation rapide du glucose dans l'organisme) expose au risque de dilution des électrolytes sanguins, notamment du sodium.
- L'ANSM souhaite donc alerter les professionnels de santé sur le risque de survenue d'une hyponatrémie grave en cas d'administration de solutés glucosés chez les populations à risque, et en particulier chez l'enfant. Une hyponatrémie aiguë peut être à l'origine d'une

¹ Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, O'Meara MW, Walker JL. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomized study. Arch Dis Child 2006; 91:226-32

² Choong K, Arora S, Cheng Ji, et al. Hypotonic vs isotonic maintenance fluids after surgery for children: A randomized controlled trial. Pediatrics 2011; 128:857-66.

³ Rey C et al. Hypotonic vs isotonic maintenance fluids in critically ill children: a multicenter prospective randomized study. Acta Paediatr 2011; 100:1138-43.

⁴ Cf. Avis de la CT du 08 février 2017 pour GLUCOSE 5% COOPER, solution pour perfusion.

Pas d'intérêt clinique d'une solution injectable hypotonique de glucose en pédiatrie en dehors de son utilisation comme véhicule pour apport thérapeutique du fait du risque d'hyponatrémie sévère, voire mortel.

⁵ Cf. Mise au point sur le site internet de la HAS à l'occasion du renouvellement d'inscription de GLUCOSE COOPER 5 %, (glucose), Avis de la CT du 08 février 2017.

atteinte cérébrale (encéphalopathie) qui peut provoquer des complications neurologiques irréversibles voire fatales.

Avant toute prescription de soluté glucosé, il est important de respecter les mises en garde concernant :

- les risques d'hyponatrémie potentiellement fatale, d'hyperglycémie ou d'hypokaliémie,
- la population pédiatrique,
- la population gériatrique, susceptible de présenter des atteintes cardiaque, rénale ou hépatique,
- le mode d'administration, notamment au regard de la vitesse et du volume de perfusion,
- le risque d'extravasation (contrôle du cathéter),
- le risque de syndrome de renutrition chez les patients sévèrement dénutris.

Les solutés entraînant une hypotonicité physiologique font actuellement l'objet de discussions au niveau européen, qui pourront aboutir à une actualisation des documents d'information (RCP, notice et étiquetage). »

L'information du RCP de ces spécialités a été renforcé pour les AMM européennes, après réévaluation par le PRAC (EMA) en juillet 2017⁶.

En France, pour les AMM nationales, le RCP est également en cours de modification.

Le RCP de GLUCOSE 5% B.BRAUN, solution pour perfusion a été modifiée (cf. Annexe).

Parmi les modifications effectuées, on note les points suivants :

- rubrique *Posologie et mode d'administration* :
 - ❖ « La posologie pour la population pédiatrique a été précisée : le débit et le volume de perfusion dépendent de l'âge, du poids, du statut clinique et métabolique du patient, du traitement concomitant. La solution doit être administrée par un personnel expérimenté.
 - 0-10 kg de poids corporel : 100 mL/kg/24 h.
 - 10-20 kg de poids corporel : 1 000 mL + 50 mL /kg au-dessus de 10 kg / 24 h.
 - > 20 kg de poids corporel : 1 500 mL + 20 mL / kg au-dessus de 20 kg / 24 h.
 - ❖ **La surveillance du sodium sérique est particulièrement importante pour les solutés physiologiquement hypotoniques. GLUCOSE 5 % B.BRAUN peut devenir extrêmement hypotonique après administration du fait de la métabolisation du glucose dans l'organisme.**
- rubrique *Contre-indications* :
 - ❖ **La solution ne doit pas être utilisée seule à des fins d'apport liquidien ou de réhydratation car elle ne contient pas d'électrolytes.**
- Rubrique *Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi* :
 - ❖ **GLUCOSE 5 % B.BRAUN, solution pour perfusion ne doit pas être utilisé à des fins de substitution liquidienne sans un apport en électrolytes approprié, en particulier dans les traitements de réhydratation, car son administration peut entraîner une diminution importante des électrolytes sériques (hyponatrémie et hypokaliémie graves) (voir rubriques 4.3 et 4.8), ainsi que la survenue d'effets indésirables tels que des lésions cérébrales ou des atteintes cardiaques.**
- ❖ Hyponatrémie:
 - Les patients présentant une libération non-osmotique de la vasopressine (ex. en cas d'affections aiguës, de douleur, de stress postopératoire, d'infections, de brûlures, et de pathologies du système nerveux central), les patients atteints de pathologies cardiaques, hépatiques et rénales ainsi que les patients exposés à des

⁶ PRAC recommendations on signals. Intravenous (IV) fluids containing electrolytes and/or carbohydrates – Hyponatraemia. Adopted at the 3-6 July 2017 PRAC meeting. EMA/PRAC/406987/2017.

agonistes de la vasopressine (voir rubrique 4.5) encourent un risque particulièrement élevé d'hyponatrémie aiguë lié à la perfusion de solutés hypotoniques.

- L'hyponatrémie aiguë peut conduire à une encéphalopathie hyponatrémique aiguë (œdème cérébral) caractérisée par des céphalées, des nausées, des convulsions, une léthargie et des vomissements. Les patients présentant un œdème cérébral encourent un risque particulièrement élevé de lésion cérébrale sévère, irréversible et engageant le pronostic vital.
- Les enfants, les femmes en âge de procréer et les patients présentant une compliance cérébrale réduite (ex. à la suite d'une méningite, de saignements intracrâniens ou d'une contusion cérébrale) encourent un risque particulièrement élevé d'œdème cérébral sévère et engageant le pronostic vital, dû à une hyponatrémie aiguë.

❖ Population gériatrique

- Lors de la sélection du type de solution pour perfusion et du volume/débit de perfusion pour un patient âgé, il est nécessaire de prendre en considération la susceptibilité de ces patients à présenter des maladies cardiaques, rénales, hépatiques ou autres, ainsi que leurs traitements médicamenteux concomitants.

❖ Population pédiatrique

- Le débit et le volume de perfusion dépendent de l'âge, du poids, de l'état métabolique et clinique du patient, du traitement associé, et doivent être déterminés par un médecin expérimenté.
- Les nouveau-nés, en particulier les prématurés et ceux présentant un faible poids à la naissance, ont un risque élevé de développer une hypo- ou une hyperglycémie et nécessitent, de ce fait, une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement par des solutions intraveineuses de glucose, afin d'assurer un contrôle glycémique approprié et d'éviter d'éventuels effets indésirables à long terme.
- L'hypoglycémie chez les nouveau-nés peut entraîner des convulsions, un coma, et des lésions cérébrales.
- L'hyperglycémie chez les nouveau-nés a été associée à des cas d'hémorragie intraventriculaire, d'infection bactérienne et fongique d'installation tardive, de rétinopathie du prématuré, d'entérocolite nécrosante, de dysplasie broncho-pulmonaire, d'hospitalisation prolongée et de décès.
- Les enfants, les nourrissons et les nouveau-nés présentent un risque accru de développer une hyponatrémie hypoosmotique ainsi qu'une encéphalopathie hyponatrémique. Ainsi, les concentrations d'électrolytes plasmatiques doivent être étroitement surveillées dans la population pédiatrique.
- Une correction rapide de l'hyponatrémie hypoosmotique est potentiellement dangereuse (risque de complications neurologiques graves). La posologie, le taux et la durée d'administration doivent être déterminés par un médecin expérimenté.
- Afin d'éviter une perfusion excessive de solutions intraveineuses potentiellement fatale chez le nouveau-né, une attention particulière doit être accordée au mode d'administration. Lors de l'utilisation d'un pousse-seringue pour l'administration de solutions ou de médicaments par voie intraveineuse à des nouveau-nés, la poche de liquide ne doit pas rester connectée à la seringue.
- Lors de l'utilisation d'une pompe pour perfusion, tous les clamps du set d'administration intraveineuse doivent être fermés avant de retirer le set d'administration ou avant d'éteindre la pompe. Ceci est nécessaire, que le set d'administration dispose ou non d'un dispositif anti-fuite. »

Par ailleurs, la dispensation de cette spécialité nécessite désormais une prescription en France (inscription sur la liste I des substances vénéneuses). Le RCP précise à la rubrique Posologie que **« pour la population pédiatrique, la solution doit être administrée par un personnel**

expérimenté. » L'étiquetage des conditionnements primaires est également modifié par une mention signalant le risque d'hyponatrémie dans la population pédiatrique.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité est donc modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité GLUCOSE 5% BBRAUN est estimé à 1 819. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29/05/2012, la place de GLUCOSE 5% B BRAUN, solution pour perfusion dans la stratégie thérapeutique est modifiée compte tenu de la prise en compte des données disponibles et des recommandations récentes visant à prévenir le risque d'hyponatrémie aiguë chez l'enfant suite à l'administration de solutés hypotoniques.

L'hyponatrémie est définie par une concentration en sodium inférieure à 135 mmol/L. Il s'agit du trouble électrolytique le plus fréquent chez les patients hospitalisés. Il affecterait entre 15 et 30% des patients hospitalisés, adultes et enfants.

Plusieurs études ont suggéré fortement que ce trouble est en rapport avec l'administration de solutés hypotoniques chez des patients hospitalisés et ayant une hypersécrétion d'hormone antidiurétique (ADH)^{7,8,9,10,11}. Les hyponatrémies aiguës (dite de dilution) peuvent provoquer des encéphalopathies à l'origine, chez l'enfant et chez les patients en hypoxie par exemple, de complications neurologiques irréversibles et du décès. La prévention des encéphalopathies hyponatrémiques est difficile dans la mesure où les symptômes ne sont pas spécifiques et ne sont identifiés qu'une fois les complications déjà survenues¹².

Des données de prescription des solutions hypotoniques sont disponibles. En 2006, une étude sur les pratiques de perfusion périopératoire au Royaume-Uni a montré qu'au moment de l'étude, des solutions hypotoniques seules étaient prescrites dans 75% des cas par les anesthésistes répondant à l'étude. La prescription émanait de praticiens exerçant en centre hospitalier général ou ayant une activité pédiatrique occasionnelle¹³.

Compte tenu de l'existence de recommandations datant des années 50 et plus récentes^{14, 15} encore favorables à l'administration chez l'enfant de solutions hypotoniques, des pratiques

⁷ Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-1222.

⁸ Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Lesson of the week: acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ* 2001;322:780-782.

⁹ Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-230.

¹⁰ Hoorn EJ et al. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-1284.

¹¹ Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2003 ;92:430-434.

¹² Moritz M, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2015;373:1350-60.

¹³ Way C et al. Perioperative fluid therapy in children: a survey of current prescribing practice. *Br J Anaesth* 2006;97:371-9.

¹⁴ Padhi S, Bullock I, Li L, Stroud M. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. *BMJ* 2013; 347: f7073.

¹⁵ Shafiee MA, Bohn D, Hoorn EJ, Halperin ML. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. *QJM* 2003; 96: 601-10.

constatées encore en 2006 mais de l'accumulation de données établissant l'existence d'une association forte entre la survenue d'encéphalopathies par hyponatrémie chez l'enfant et la prescription de solutions hypotoniques, plusieurs autorités médicales internationales au Royaume-Uni (National Patient Safety Agency au Royaume-Uni¹⁶), au Canada (Institute for Safe Medication Practices au Canada¹⁷) et aux USA¹⁸ ont décidé de rappeler aux praticiens concernés les dangers liés à l'administration de solutions hypotoniques chez l'enfant et ont encouragé l'actualisation des recommandations de bon usage des solutés massifs IV en pédiatrie.

Des recommandations dans ces pays ont également été actualisées récemment au Canada en 2013¹⁹, le NICE au Royaume-Uni en décembre 2015²⁰ ainsi que très récemment en Allemagne en 2017²¹.

Aucune ne préconise l'utilisation de solutions hypotoniques chez l'enfant dans un contexte chirurgical.

Place du GLUCOSE B.BRAUN 5%, solution pour perfusion dans les indications de l'AMM :

- pour la « réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmoles et pour la « préventions des déshydratations intra et extracellulaires. », l'administration d'un soluté injectable de glucose à 5%, hypotonique, expose à un risque d'hyponatrémie aiguë, en pédiatrie avec des complications neurologiques graves pouvant entraîner le décès du patient. Une solution isotonique (donc apport en chlorure de sodium) est nécessaire, sachant qu'existent aussi des solutions polyioniques isotoniques et prêtes à l'emploi. L'utilisation du Glucose 5% comme « garde-veine » en pédiatrie devrait être proscrit. Chez l'adulte, ce risque est négligeable.
- pour la prophylaxie et le traitement de la cétose, notamment chez l'enfant, le glucose 5% en solution injectable occupe une place limitée dans la stratégie thérapeutique. L'alimentation orale voire par nutrition entérale à débit constant apporte davantage de calories. Quand la voie orale est impossible, il faut la remplacer par une nutrition parentérale.
- le glucose 5% en solution injectable garde une place importante en tant que véhicule pour l'apport de nombreux médicaments administrés par voie parentérale sachant que les solutions à base de chlorure de sodium sont également utilisées dans cette indication.

¹⁶ National Patient Safety Agency (NPSA). Patient safety alert: reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous infusions to children. 2007.

¹⁷ Hospital-acquired acute hyponatremia: two reports of pediatric deaths. ISMP Canada Safety Bulletin 2009; 9: 1-4. 34.

¹⁸ Plain D5W or hypotonic saline solutions post-op could result in acute hyponatremia and death in healthy children. ISMP Medication Safety Alert 2009; 7: 1-4.

¹⁹ Jeremy N Friedman ; Société canadienne de Pédiatrie, Comité de soins aigus. Point de pratique. Le risque d'hyponatrémie aiguë chez les enfants et les adolescents hospitalisés sous soluté intraveineux d'entretien Paediatr Child Health 2013;18:105-107.

²⁰ IV fluids in children Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. NICE Guideline NG29 Methods, evidence and recommendations, December 2015.

²¹ Sumpelmann R et al. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. Pediatric Anesthesia 2017;27:10-18.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15/05/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les affections concernées par cette spécialité (déshydratations sévères, situations cliniques justifiant le recours à une solution de remplissage) peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive et/ou curative selon les indications AMM.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables d'une solution parentérale hypotonique de glucose à 5% reste important. La solution perfusée doit être isotonique (et iso-osmolaire) pour éviter la survenue de complications neurologiques graves, tout particulièrement chez l'enfant.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention :

- **Pour la réhydratation et la prévention des déshydratations**

Pour la « réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmoles et pour la « prévention des déshydratations extracellulaires. », l'administration d'un soluté injectable de glucose à 5%, hypotonique, expose à un risque d'hyponatrémie aiguë, en pédiatrie avec des complications neurologiques graves pouvant entraîner le décès du patient. Une solution isotonique (comportant donc un apport en chlorure de sodium) est nécessaire, sachant qu'existent aussi des solutions polyioniques isotoniques et prêtes à l'emploi. L'utilisation du G5% comme « garde-veine » en pédiatrie devrait être proscrit. Chez l'adulte, le risque de complications neurologiques est négligeable.

- **Pour la prophylaxie et le traitement de la cétose**

Notamment chez l'enfant, le glucose 5% en solution injectable occupe une place limitée dans la stratégie thérapeutique. L'alimentation orale voire par nutrition entérale à débit constant apporte davantage de calories. Quand la voie orale est impossible, il faut la remplacer par une nutrition parentérale.

- **Comme véhicule pour apport thérapeutique**

Le glucose 5% en solution injectable garde une place importante en tant que véhicule pour l'apport de nombreux médicaments administrés par voie parentérale sachant que les solutions à base de chlorure de sodium sont également utilisées dans cette indication.

- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses sauf pour l'apport par voie parentérale de certains médicaments qui doivent être mis en solution dans une solution de glucose à 5%.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GLUCOSE 5% B.BRAUN, solution pour perfusion reste important dans les indications de l'AMM dans le cadre d'une utilisation conforme aux règles de bon usage tels que définies dans le RCP, notamment en pédiatrie.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %.**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

► Autre recommandation de bon usage :

Compte tenu des données de la littérature disponibles chez l'enfant sur les risques graves d'accidents neurologiques liés à l'administration de solutés injectable hypotoniques, et tenant compte des mesures prises par plusieurs pays pour lutter contre le mésusage (Lettre aux professionnels de santé, rédaction ou actualisation de recommandations de bon usage des solutés intraveineux chez l'enfant), la Commission a décidé de communiquer aux professionnels de santé une information leur rappelant d'éviter la prescription de ces solutés chez l'enfant. Une fiche de bon usage, en cours de rédaction, sera disponible sur le site de la HAS.

La Commission note également que l'ANSM a informé les professionnels de santé sous forme d'un point d'information accessible sur le site de l'ANSM en juin 2017. Un renforcement des mesures en faveur du bon usage, en particulier en pédiatrie a été fait au niveau des AMM européennes et au niveau national par l'ANSM.

A noter qu'en France, les conditions de prescription ont été modifiées, cette spécialité étant désormais inscrite sur la liste I des substances vénéneuses. Le RCP précise également que **le dosage, le débit et la durée de l'administration doivent être déterminés par un médecin possédant une expérience des traitements hydriques par voie intraveineuse dans la population pédiatrique.**