



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

glucose

GLUCOSE 5% MACOPHARMA, solution pour perfusion

50 ml en poche MACOFLEX N (polyoléfine) suremballée (CIP : 34009 356 130 2 8)

100 ml en poche MACOFLEX N (polyoléfine) suremballée (CIP : 34009 356 131 9 6)

250 ml en poche MACOFLEX N (polyoléfine) suremballée (CIP : 34009 356 133 1 8)

500 ml en poche MACOFLEX N (polyoléfine) suremballée (CIP : 34009 356 134 8 6)

1000 ml en poche MACOFLEX N (polyoléfine) suremballée (CIP : 34009 356 135 4 7)

Laboratoire MACOPHARMA

Code ATC	B05BA03 (apport glucidique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« La solution de Glucose 5% est indiquée : - comme solution de remplissage dans le traitement de certains états tels que : choc, hémorragie, diarrhée chronique et vomissements. - dans le traitement de la déplétion hydrique et en hydrates de carbone lorsque la prise d'aliments et de fluides par voie normale est restreinte. - comme véhicule et diluant pour préparation injectable d'autres médicaments. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales : - procédure nationale : 07/10/1986 - puis, procédure de reconnaissance mutuelle : 14/09/2004.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2018 B B05 B05B B05BA B05BA03	Sang et organes hématopoïétiques Substituts du sang et solutions de perfusion Solution intraveineuses Solution pour nutrition parentérale 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 24/10/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 09/05/2012, la Commission a considéré que le SMR de GLUCOSE 5% MACOPHARMA, solution pour perfusion était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« La solution de Glucose 5% est indiquée :

- comme solution de remplissage dans le traitement de certains états tels que : choc, hémorragie, diarrhée chronique et vomissements.
- dans le traitement de la déplétion hydrique et en hydrates de carbone lorsque la prise d'aliments et de fluides par voie normale est restreinte.
- comme véhicule et diluant pour préparation injectable d'autres médicaments.

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 suite aux recommandations du PRAC en rapport avec le risque d'hyponatrémie (EMA/PRAC/406987/2017).

Les principales modifications concernent notamment les rubriques suivantes :

Rubrique Posologie :

- « Population pédiatrique : chez l'enfant, le débit de perfusion dépend de l'âge et du poids de celui-ci, et ne doit généralement pas dépasser 10-18 mg de glucose (0,2-0,36 ml de solution)/kg/min.
 - 0-10 kg de poids corporel : 100 ml/kg/24 h ;
 - 10-20 kg de poids corporel : 1000 ml + 50 ml /kg au-dessus de 10 kg/24 h ;
 - 20 kg de poids corporel : 1500 ml + 20 ml / kg au-dessus de 20 kg/24 h.
- L'équilibre hydrique, le glucose sérique, le sodium sérique et d'autres électrolytes pourront faire l'objet d'une surveillance avant ou pendant l'administration, en particulier chez les patients présentant une libération non-osmotique excessive de la vasopressine (syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, SIADH) et chez les patients traités concomitamment par des médicaments agonistes de la vasopressine, en raison du risque d'hyponatrémie.
- La surveillance du sodium sérique est particulièrement importante pour les solutés physiologiquement hypotoniques. La solution de Glucose 5% peut devenir extrêmement hypotonique après administration du fait de la métabolisation du glucose dans l'organisme (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

Rubrique contre-indications :

- La perfusion de solution de glucose est contre-indiquée dans les premières 24 heures suivant un traumatisme crânien.

Rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Les solutions pour perfusion de glucose intraveineuses sont généralement des solutions isotoniques. Cependant, dans l'organisme, les solutions contenant du glucose peuvent devenir extrêmement hypotoniques sur le plan physiologique en raison de la métabolisation rapide du glucose (voir rubrique 4.2).
- En fonction de la tonicité de la solution, du volume et de la vitesse de perfusion, ainsi que de l'état clinique sous-jacent du patient et de sa capacité à métaboliser le glucose, l'administration de glucose par voie intraveineuse peut entraîner des déséquilibres

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.

électrolytiques, dont le plus important est une hyponatrémie hypo-osmotique ou hyperosmotique.

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 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.

Rubrique Fertilité, grossesse et allaitement :

- Ce produit peut être administré pendant la grossesse ou l'allaitement si besoin. Des précautions particulières s'imposent lors de l'administration de la solution de Glucose 5% à des femmes enceintes pendant le travail, en particulier s'il est administré en combinaison avec de l'ocytocine, en raison du risque d'hyponatrémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

Rubrique Effets indésirables :

- trouble du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie nosocomiale* (fréquence indéterminée)
 - affections du système nerveux : encéphalopathie hyponatrémique* (fréquence indéterminée)
- *L'hyponatrémie nosocomiale peut causer des lésions cérébrales irréversibles et entraîner le décès en raison du développement d'une encéphalopathie hyponatrémique aiguë (voir rubriques 4.2 et 4.4). »

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité est modifié. L'ANSM et le PRAC (EMA) ont réévalué les données de sécurité en prenant en compte notamment le risque de complications liées à l'hyponatrémie induite par l'administration de solutions hypotoniques chez l'enfant.

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% MACOPHARMA est estimé à 366.

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 09/05/2012, la place de GLUCOSE 5% MACOPHARMA, 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)^{4,5,6,7,8}. 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 identifiées qu'une fois les complications déjà survenues⁹.

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 occasionnelle¹⁰.

Compte tenu de l'existence de recommandations datant des années 50 et plus récentes^{11,12} encore favorables à l'administration chez l'enfant de solutions hypotoniques, des pratiques 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-Uni¹³), au Canada (Institute for Safe Medication Practices au Canada¹⁴) et aux USA¹⁵ 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 2013¹⁶, le NICE au Royaume-Uni en décembre 2015¹⁷ ainsi que très récemment en Allemagne en 2017¹⁸.

⁴ Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-1222.

⁵ 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.

⁶ Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-230.

⁷ Hoorn EJ et al. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-1284.

⁸ 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.

⁹ Moritz M, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2015;373:1350-60.

¹⁰ Way C et al. Perioperative fluid therapy in children: a survey of current prescribing practice. *Br J Anaesth* 2006;97:371-9.

¹¹ Padhi S, Bullock I, Li L, Stroud M. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. *BMJ* 2013; 347: f7073.

¹² Shafiee MA, Bohn D, Hoorn EJ, Halperin ML. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. *QJM* 2003; 96: 601-10.

¹³ National Patient Safety Agency (NPSA). Patient safety alert: reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous infusions to children. 2007.

¹⁴ Hospital-acquired acute hyponatremia: two reports of pediatric deaths. *ISMP Canada Safety Bulletin* 2009; 9: 1-4. 34.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ IV fluids in children Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. NICE Guideline NG29 Methods, evidence and recommendations, December 2015.

¹⁸ Sümpelmann 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.

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

Place du GLUCOSE MACOPHARMA 5 POUR CENT, solution injectable (IV) 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 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 G5% comme « garde-veine » en pédiatrie devrait être proscrit. Chez l'adulte, ce risque est négligeable.
- 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.

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 09/05/2012 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.

- **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% MACOPHARMA**, 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 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.**