Adrenaline (Tartrate) Sterop

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ADRENALINE (TARTRATE) STEROP 1 mg/1ml

Solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active :
ADRENALINE (TARTRATE) STEROP 1 mg/1ml contient 1 mg d'Epinéphrine base sous forme de tartrate d'Epinéphrine 1,8 mg par ml.

Excipients à effets notoires : chaque ampoule de 1ml de ce médicament contient maximum 1mg de métabisulfite de sodium (E223).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable SC – IM – IV.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'Epinéphrine est indiquée dans le traitement d'urgence :
• du choc anaphylactique ou anaphylactoïde à la suite d'une réaction d'hypersensibilité sévère provoquée par un médicament, un aliment ou par une piqûre d'hyménoptère (frelon, guêpe, abeille).
• de l'arrêt cardiaque.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration intraveineuse devra être pratiquée dans une unité de soins spécialisée par des personnes expérimentées et sous surveillance.

Que ce soit dans le traitement d'un choc anaphylactique ou en réanimation, l'Epinéphrine ne sera pas utilisée seule, mais fera partie d'un protocole

bien spécifique. Dans le traitement du choc anaphylactique, lorsqu'une hypotension est présente, la solution à 1 mg/1ml (1:1000) d'Epinéphrine sera administrée de préférence par voie I.M vu qu'elle présente un rapport risque/bénéfice acceptable dans pareilles situations, et qu'elle s'accompagne d'une bonne résorption.

POSOLOGIE CHEZ L'ADULTE

Posologie en cas de réaction anaphylactique

par voie I.M. : posologie de 10 microgramme/kg **par voie I.V. : dilution à 1:10.000, voire plus (1:100.000) de la solution d'Epinéphrine.** **Posologie préconisée : jusqu'à 5 microgramme/kg en 5 à 10 minutes.**	

En cas de réaction d'anaphylaxie modérée (pouvant se manifester par des signes cliniques de choc, un œdème pulmonaire ou des difficultés respiratoires caractéristiques), l'Epinéphrine sera administrée par voie I.M. à la posologie de 10 microgramme/kg. En l'absence d'amélioration, cette dose pourra être répétée après 5 à 10 minutes.

Dans des situations plus sévères ou menaçant le pronostic vital (avec des manifestations telles que stridor inspiratoire, respiration sifflante, cyanose, tachycardie prononcée ou diminution du remplissage capillaire), en particulier en cas de choc, l'Epinéphrine sera administrée de préférence par voie intraveineuse.
L'administration intraveineuse d'Epinéphrine devra être pratiquée dans une unité de soins spécialisée, par des personnes expérimentées, et sous une surveillance hémodynamique continue.
Une dilution à 1:10.000, voire plus (1:100.000) de la solution d'Epinéphrine est recommandée dans ce cas, car elle permet de mieux ajuster la dose en fonction de la réponse du patient et de diminuer le risque de surdosage ou d'effets indésirables. La posologie préconisée par cette voie peut aller jusqu'à 5 microgramme/kg. On peut commencer en administrant la moitié de cette dose avec prudence, aussi lentement que possible (par ex. en 5 à 10 minutes), et en surveillant étroitement les signes vitaux ; ensuite, le reste de la dose peut être administré par petites fractions, en surveillant toute survenue d'effets indésirables.
Alternativement, certains cliniciens recommandent **l'administration I.V. lente et prudente** (par ex. en 5 à 10 minutes) d'une dose initiale de 0,1 mg d'Epinéphrine (soit 1 ml d'une solution injectable à 1:10.000 directement disponible dans le commerce ou obtenue en diluant une solution disponible à 1:1000 par de l'eau pour injection ou du NaCl 0.9 % pour injection). Cette dose peut ensuite être répétée après 15 minutes si nécessaire, ou être suivie d'une perfusion I.V. continue, à la vitesse initiale de 1 microgramme/min., laquelle peut ensuite être progressivement augmentée jusqu'à 4 microgramme/min. si nécessaire.
Dans les situations d'urgence où le patient qui se trouve éloigné de tout centre médical est amené à s'auto-injecter l'Epinéphrine, il doit consulter un médecin dans les meilleurs délais qui suivent l'auto-injection.

Posologie en cas d'arrêt cardiaque

Posologie usuelle adulte : 1 mg en I.V., à répéter toutes les 3 à 5 minutes si nécessaire	

La posologie usuelle chez l'adulte est de 1 mg en I.V., à répéter toutes les 3 à 5 minutes si nécessaire. L'injection sera faite de préférence via une veine périphérique, et elle sera suivie d'un « flush » d'au moins 20 ml de NaCl pour injection, ce qui permettra une meilleure distribution de l'Epinéphrine dans le compartiment central. Le fait de lever le bras après l'injection favorisera également la distribution du produit dans le compartiment central.
Il peut être utile d'installer un cathéter veineux pour l'administration du bolus initial (p.e. 2 mg) et les doses subséquentes (p.e. 1 mg toutes les 3 à 5 minutes) jusqu'à une dose totale de 5 mg. L'administration d'un flush de NaCl favorise la répartition de l'Epinéphrine dans la circulation sanguine.
Quoique ce ne soit pas recommandé comme traitement standard, il peut être nécessaire dans des cas exceptionnels d'administrer une dose massive (de l'ordre de 5 mg) par voie intracardiaque.
Alternativement, l'administration pourra également se faire directement via une veine centrale.
Par ailleurs, étant donné la bonne résorption de l'Epinéphrine par les muqueuses trachéale et bronchique, son administration via le tube endotrachéal constitue également une alternative valable en cas de réanimation. Dans ce dernier cas cependant, la posologie usuelle sera doublée.
Il y a lieu de diluer la solution d'Epinéphrine par 1 à 2 ml de NaCl 0,9%. Ne pas utiliser de solution de bicarbonate de sodium pour cette dilution étant donné le risque de provoquer des lésions aux muqueuses.
La posologie optimale d'Epinéphrine en réanimation n'a pas été établie. Dans certains cas, l'administration de plus fortes doses peut s'avérer nécessaire.
En effet, dans certaines situations tout à fait particulières, notamment lors de tentatives de réanimation prolongées, l'utilisation de doses élevées (> à 1 mg) peut être envisagée, mais il faut alors tenir compte du risque réel de lésions cérébrales graves et irréversibles auquel est exposé le patient.

POPULATION PEDIATRIQUE

Pour toute indication : administration initiale : 10 microgramme/kg ou 0,01 mg/kg ou 0,01 ml/kg/dose de la solution à 1:1000 **Pour choc anaphylactique : voie IM** **Pour arrêt cardiaque : voie IV.**	

L'administration initiale d'Epinéphrine chez l'enfant sera de 10 microgramme/kg ou 0,01 mg/kg, quelle que soit l'indication.
Pour le choc anaphylactique, cette administration sera par voie intramusculaire. Pour l'arrêt cardiaque, la voie d'administration sera intraveineuse.
Une autre manière d'exprimer la dose pédiatrique est de 0,01 ml/kg/dose de la solution à 1:1000.
La dose de 100 microgramme/kg n'est jamais une dose initiale ! Cette dose sera employée uniquement en cas d'arrêt cardiaque persistant en IV rapide si la dose initiale de 10 microgramme/kg n'a pas provoqué d'amélioration de l'état de l'enfant.
La vitesse de perfusion préconisée pour l'enfant est de 0,1 à 1 microgramme/kg/minute en fonction de la réponse.

4.3 Contre-indications

Vu l'urgence, aucune contre-indication en cas d'arrêt cardiaque.

En cas de réactions allergiques sévères ou de suspicion de telles réactions, ainsi que dans toute autre situation d'urgence, le médecin devra tenir compte du rapport effet bénéfique potentiel/ risques potentiels dans le choix de la médication à administrer ou à prescrire.

L'injection d'Epinéphrine est contre-indiquée chez les patients atteints d'affections cardio-vasculaires telles que cardiopathie organique, dilatation cardiaque, arythmie, insuffisance coronarienne, altérations organiques au niveau cérébral, artériosclérose cérébrale.

L'injection d'Epinéphrine est également contre-indiquée dans les cas suivants :
• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
• Patients hypertendus, hyperthyroïdiens ou souffrant d'un glaucome à angle fermé;
• Anesthésie générale par des hydrocarbures halogénés ou par du cyclopropane (car risque d'arythmies ventriculaires potentiellement fatales);
• Choc cardiogénique (car l'Epinéphrine augmente les besoins en oxygène du myocarde);
• Collapsus circulatoire ou hypotension provoqués par des phénothiazines (car risque d'effet inverse);
• Hémorragie par rupture de gros vaisseau (choc hémorragique) ou choc traumatique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

• L'Epinéphrine doit être utilisée avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'affections cardio-vasculaires incluant l'angine de poitrine, la tachycardie ou l'infarctus du myocarde. Elle sera administrée ou prescrite dans ces cas uniquement si l'effet bénéfique escompté est nettement supérieur aux risques potentiels pour le patient.
• L'Epinéphrine sera administrée avec prudence chez les patients âgés, chez les patients diabétiques, ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité aux amines sympathomimétiques.
• L'Epinéphrine sera administrée avec la plus grande prudence en cas d'anesthésie générale par des hydrocarbures halogénés tels que l'halothane (risque de fibrillation ventriculaire). Dans ce cas, il faudra éviter l'utilisation de doses élevées d'Epinéphrine (la concentration de la solution administrée ne devra pas dépasser 1:100.000, et la vitesse d'administration ne devra pas dépasser 1 ml/minute); il faudra également éviter la présence d'autres facteurs susceptibles d'augmenter l'irritabilité myocardique tels que l'hypoxie ou l'utilisation concomitante de cocaïne. Une administration de lidocaïne ou de propranolol à 0.05 mg/kg à titre prophylactique pourra prévenir l'irritabilité ventriculaire. Néanmoins, l'association d'anesthésiques halogénés et d'Epinéphrine reste dangereuse, et des cas ayant eu une issue fatale ont été rapportés.
• La prudence s'impose également en cas de troubles psychoneurotiques, d'asthme chronique ou d'emphysème associés à une maladie cardiaque dégénérative.
• L'association avec les I.M.A.O nécessite également des précautions d'emploi.
• Comme pour les autres agents sympathomimétiques, en cas d'hypovolémie (ou de collapsus hypovolémique), celle-ci doit être corrigée avant d'administrer l'Epinéphrine.
• En cas de suspicion de gangrène gazeuse après administration d'Epinéphrine, un traitement adéquat doit être immédiatement institué.
• L'administration d'agent sympathomimétique possédant une activité agoniste sur les récepteurs α-1 adrénergiques à des patients atteints d'une vasculopathie occlusive constitue également un facteur de risque de nécrose ou de gangrène. Une surveillance étroite de la circulation au niveau des extrémités est donc recommandée dans ces cas.
• Il est également recommandé d'éviter toute extravasation lors d'une administration par voie I.V., car elle peut provoquer une nécrose des tissus environnants. Si malgré tout une extravasation devait survenir, il y aura lieu de procéder à une infiltration de la région concernée avec 10 à 15 ml de solution injectable de NaCl à 0.9 % contenant 5 à 10 mg de phentolamine, en utilisant une seringue à aiguille hypodermique fine. Cette posologie sera réduite proportionnellement chez l'enfant.
• Les patients traités pendant de longues périodes par des ß-bloquants non cardiosélectifs peuvent être relativement réfractaires aux effets de l'Epinéphrine dans le traitement de l'anaphylaxie; il faut donc envisager dans ce cas une administration I.V. d'un ß2-agoniste plus sélectif, tel que le salbutamol, voire un remplissage vasculaire.
• La présence de sulfites dans les solutions d'Epinéphrine peut provoquer des réactions d'hypersensibilité parfois sérieuses incluant l'anaphylaxie ou des épisodes d'asthme chez les patients très sensibles (notamment les patients asthmatiques). Néanmoins, la présence de sulfites, et donc l'éventualité de réactions de type allergique, ne doivent pas faire renoncer systématiquement à l'utilisation du produit en cas de réactions allergiques sérieuses ou d'autres situations d'urgence. Le risque de réactions indésirables dues à la présence de sulfites sera surtout pris en considération chez les patients asthmatiques présentant une aggravation paradoxale de la fonction respiratoire ou une aggravation des symptômes après l'utilisation du médicament, ainsi que chez les patients chez qui une augmentation de la dose entraîne une diminution de l'effet bronchodilatateur.
• Il est recommandé aux personnes susceptibles de faire un choc anaphylactique à la suite d'une piqûre d'hyménoptère et qui sont éloignées de tout centre médical, de disposer, dans leur trousse d'urgence, d'une solution injectable d'Epinéphrine à 0.1%. Cette solution ne remplace pas le traitement médical, mais permet aux sujets à risques de s'auto-administrer ou de se faire administrer de l'Epinéphrine en cas de besoin, et ce, dès l'apparition des signes avant-coureurs d'une réaction allergique sérieuse (prurit des muqueuses ou érythème, œdème labial ou oro-pharyngé, oppression thoracique, sueurs profuses). Lors de la prescription de l'Epinéphrine à de tels patients, il est très important que le médecin leur explique clairement le maniement de la seringue, de même que les effets de l'Epinéphrine.
• Les symptômes peuvent varier de l'urticaire, troubles gastro-intestinaux (pouvant inclure : nausées, crampes, vomissements, voire défécation involontaire), conjonctivite, rhinite, asthme, angioedème au choc anaphylactique; et ce dernier peut aller du simple malaise avec hypotension au choc mortel en quelques secondes.
Les patients présentant des signes d'anaphylaxie vraie, avec ou sans urticaire ou bouffées vasomotrices, doivent être mis sous surveillance étroite, afin de détecter précocement tout signe d'aggravation pouvant mettre la vie en danger. La prise en charge des cas sévères doit se faire dans un service spécialisé. Et, dès que le patient est stabilisé, son observation doit être maintenue durant les 24 heures qui suivent car, dans 20 % des cas, une rechute peut survenir 4 à 8 heures après une première réponse au traitement.
• **La solution d'Epinéphrine ne sera pas utilisée si elle présente une coloration rose ou brune [signe d'oxydation de l'Epinéphrine] ou contient un précipité.**
• Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions avec d'autres agents sympathomimétiques
L'utilisation concomitante d'Epinéphrine et d'autres agents sympathomimétiques doit être évitée à cause du risque d'effets additifs et donc d'augmentation de la toxicité.

Interactions avec les agents α- et ß-bloquants
Les effets cardiaques et broncho-dilatateurs de l'Epinéphrine sont antagonisés par les agents ß-bloquants tels que le propranolol; il a été démontré que le propranolol inhibe les effets hypertenseur et broncho-dilatateur favorables de l'Epinéphrine administrée en cas de réaction d'anaphylaxie. C'est ainsi que les patients traités à long terme par certains ß-bloquants non sélectifs qui développent une réaction d'anaphylaxie peuvent être relativement réfractaires au traitement par l'Epinéphrine. La vasoconstriction et l'hypertension provoquées par des doses élevées d'Epinéphrine sont antagonisées par les agents α-bloquants tels que la phentolamine.
Par ailleurs, de par leurs propriétés α-bloquantes, les alcaloïdes de l'ergot du seigle peuvent aussi antagoniser l'effet hypertenseur de l'Epinéphrine.

Interactions avec les anesthésiques généraux
L'administration d'Epinéphrine à des patients sous cyclopropane ou sous anesthésique halogéné augmente l'irritabilité cardiaque et semble sensibiliser le myocarde à l'Epinéphrine, avec comme résultat l'apparition d'arythmies (voir aussi les rubriques 4.3 « Contre-indications » et 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»)

Interactions avec d'autres substances
• L'administration d'Epinéphrine doit être évitée chez des patients recevant de fortes doses d'autres substances arythmogènes, telles que par exemple les glucosides cardiotoniques ou la quinidine.
• Les antidépresseurs tricycliques (tels que l'imipramine), la maprotiline, certains antihistaminiques (en particulier la diphenhydramine, la tripelennamine et la dexchlorphéniramine), de même que les hormones thyroïdiennes peuvent potentialiser les effets de l'Epinéphrine, particulièrement sur le rythme cardiaque.
• L'utilisation concomitante d'agents sympathomimétiques et d'I.M.A.O. peut prolonger et intensifier la stimulation cardiaque et les effets vasopresseurs avec comme conséquence : céphalées, arythmies, vomissements, crises hypertensive et/ou hyperpyrétique sévères. Ainsi, chez les patients ayant reçu un traitement par I.M.A.O. 2 à 3 semaines auparavant, la posologie initiale d'agent sympathomimétique sera diminuée de 10 %.
• L'utilisation concomitante d'agent sympathomimétique et de cocaïne peut augmenter les effets cardio-vasculaires des 2 substances, et donc aussi le risque d'effets indésirables.
De même, l'utilisation concomitante d'agent sympathomimétique et de doxapram peut augmenter les effets hypertenseurs des 2 substances.
Des effets additifs peuvent également être observés en cas d'utilisation concomitante d'un agent sympathomimétique et d'une des substances suivantes : ergonovine, méthylergonovine, méthysergide, ergotamine, ocytocine, methyldopa et methylphenidate.
• En cas d'utilisation simultanée, les agents sympathomimétiques peuvent diminuer l'efficacité des dérivés nitrés. Réciproquement, les dérivés nitrés peuvent antagoniser l'effet hypertenseur des agents sympathomimétiques. Cette association reste néanmoins possible.
• En plus du fait que la phenoxybenzamine peut antagoniser l'effet vasoconstricteur des agents sympathomimétiques, l'utilisation simultanée peut provoquer une hypotension exagérée ainsi que de la tachycardie.
• En cas d'utilisation simultanée, l'Epinéphrine peut diminuer l'efficacité des médicaments antihypertenseurs.
• L'Epinéphrine ne sera pas utilisée pour combattre un collapsus circulatoire ou une hypotension qui seraient provoqués par des phénothiazines (car risque d'effet inverse).
• L'Epinéphrine pouvant provoquer de l'hyperglycémie (par inhibition de la sécrétion d'insuline), en particulier en cas d'administrations répétées, une adaptation des doses d'insuline ou d'antidiabétiques oraux peut être nécessaire en cas d'administration concomitante.
• L'action des catécholamines étant rapidement neutralisée en milieu alcalin, il y aura lieu d'éviter d'administrer des solutions de bicarbonate de sodium et d'Epinéphrine par la même ligne intraveineuse (voir aussi la rubrique 6.2. « Incompatibilités »).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'Epinéphrine inhibe les contractions utérines spontanées ou induites chez la femme enceinte et peut ainsi retarder la deuxième partie du travail de l'accouchement, et provoquer une atonie utérine prolongée avec hémorragie. En cas d'utilisation pendant la grossesse, l'Epinéphrine peut provoquer une anoxie chez le fœtus. Par ailleurs, l'administration parentérale d'Epinéphrine pour maintenir la pression sanguine au cours d'une anesthésie spinale peut également provoquer une accélération de la fréquence cardiaque chez le fœtus. L'Epinéphrine ne sera donc pas utilisée si la pression sanguine de la mère dépasse 130/80 mmHg. Dans tous les cas, l'Epinéphrine ne sera utilisée pendant la grossesse que si, de l'avis du praticien, le bénéfice attendu pour la mère justifie les risques possibles pour le fœtus.

L'Epinéphrine passe dans le lait maternel. Son utilisation chez la femme qui allaite peut provoquer des réactions indésirables sérieuses chez le nourrisson. En cas de traitement par l'Epinéphrine, l'allaitement doit être interrompu.

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

Sans objet. Ce médicament est destiné aux situations d'urgence.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont essentiellement d'ordre cardio-vasculaire (tachycardie et hypertension), mais ils sont également ressentis au niveau du S.N.C.

Les effets indésirables de l'épinéphrine décrits dans la littérature sont présentés dans le tableau suivant.
Sur base des données disponibles, aucune fréquence ne peut être estimée. La fréquence des effets indésirables est définie comme « fréquence indéterminée » (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Système d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique	Indéterminée
Affections psychiatriques	Anxiété, agitation psychomotrice, confusion, altération de la mémoire, agressivité, panique, hallucinations, tendances au suicide ou à l'homicide, psychose et paranoïa (Induction ou aggravation chez certains patients)	Indéterminée
Affections du système nerveux	Maux de tête, vertiges, tremblements (Tremblements accrus chez les patients atteints du syndrome de Parkinson), syncope, engourdissements, nervosité, insomnie, irritabilité	Indéterminée
Affections cardiaques	Tachycardie, arythmies, palpitations, angine de poitrine, cardiomyopathie de stress (Takotsubo), refroidissements des extrémités et modifications électrocardiographiques (même à faibles doses)	Indéterminée
Affections vasculaires	Hypertension, vasoconstriction, ischémie périphérique	Indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme, difficultés respiratoires et apnée	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse	Indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hyperhidrose, asthénie, pâleur	Indéterminée

Acidose métabolique : l'utilisation prolongée ou le surdosage par l'Epinéphrine peut provoquer une acidose métabolique (par une augmentation des concentrations sanguines d'acide lactique). Par ailleurs, un phénomène de tolérance, et donc une diminution de l'efficacité, peut se développer après une administration prolongée ou excessive d'Epinéphrine. Cette tolérance disparaît lorsque le traitement est interrompu pendant quelques jours.

Des injections répétées d'Epinéphrine peuvent provoquer une nécrose (par vasoconstriction) au site d'injection. Une nécrose tissulaire peut également survenir au niveau des extrémités, des reins et du foie.

Arythmies : des arythmies ventriculaires potentiellement fatales, incluant la fibrillation, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie organique ou recevant d'autres substances arythmogènes (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »).

Angine de poitrine : aggravation ou précipitation d'une angine de poitrine chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne ou de cardiopathie ischémique, obtenue en augmentant le travail du cœur et en accentuant ainsi l'insuffisance de la circulation coronaire.

Hypertension : peut apparaître en cas de surdosage ou d'injection I.V. accidentelle de doses qui sont normalement destinées à la voie I.M. (voir aussi rubrique 4.9 « Surdosage »). Une hypertension pouvant aller jusqu'à l'hémorragie sous-arachnoïdienne ou cérébrale et à l'hémiplégie peut également survenir après administration de doses usuelles.

L'injection d'Epinéphrine peut provoquer une cardiomyopathie aiguë réversible (Takotsubo) caractérisée par une dysfonction du ventricule gauche (gonflement).

ADRENALINE (TARTRATE) STEROP contient du métabisulfite de sodium qui peut, dans de rares cas, provoquer des réactions allergiques sévères ou un bronchospasme (voir rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance – EUROSTATION II – Place Victor Horta, 40/40 – B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9 Surdosage

Symptômes
Le surdosage peut être dû :
- à une administration de trop fortes doses,
- à une administration I.V. accidentelle de doses habituellement destinées à la voie I.M.

Il se manifeste par :
- Une hypertension sévère, susceptible d'entraîner des hémorragies (cérébrovasculaire ou autre) et de l'hémiplégie, surtout chez les patients gériatriques;
- Un œdème pulmonaire dû à une augmentation de la tension artérielle au niveau pulmonaire;
- Des difficultés respiratoires, parmi lesquelles une hyperventilation parfois précédée d'une brève période d'apnée;
- Une bradycardie transitoire suivie d'une tachycardie ainsi que d'autres arythmies potentiellement fatales;
- Une atteinte myocardique se manifestant par des modifications de l'ECG et par des variations significatives de la concentration sérique de la SGOT;
- De la pâleur, des frissons, une insuffisance rénale et une acidose métabolique.

Traitement
L'Epinéphrine étant rapidement métabolisée, le traitement d'un surdosage aigu sera surtout symptomatique.
Si l'œdème pulmonaire entrave la respiration, une assistance respiratoire peut être nécessaire.
Les arythmies peuvent être combattues par l'administration d'un ß-bloquant tel que le propranolol.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agent adrénergique et dopaminergique.
Code ATC: C01 CA 24

L'Epinéphrine est un sympathomimétique produit par la zone médullaire de la glande surrénale et ayant des effets aussi bien sur les récepteurs alpha- que bêta-adrénergiques :
Effets alpha (α) :
• Constriction des vaisseaux sanguins;
• Contraction des muscles lisses : utérus et vessie;
• Dilatation de la pupille.
Effets bêta (β) :
• Vasodilatation aux niveaux splanchnique, coronarien et des muscles squelettiques;
• Action chronotrope positive (càd augmentation du rythme cardiaque) via le nœud sinusal et inotrope positive sur le myocarde (càd augmentation de la force de contraction cardiaque);
• Relaxation des muscles lisses non vasculaires : utérus et vessie et dilatation des sphincters intestinaux;
• Relaxation bronchique.

L'effet vasoconstricteur l'emporte sur l'effet vasodilatateur. En agissant directement sur les récepteurs bêta-1 du myocarde, et, en fonction de la dose et de la vitesse d'administration, l'Epinéphrine peut notamment stimuler le cœur, et ainsi, augmenter le rythme cardiaque, le débit cardiaque et la circulation coronaire.
L'action métabolique de l'Epinéphrine permet d'expliquer une grande partie des effets bêta. On observe notamment une activation de l'adénylcyclase qui transforme l'ATP en AMP cyclique, ainsi qu'une augmentation de la glycogénolyse hépatique, et donc de la glycémie.

L'emploi d'Epinéphrine dans le traitement d'urgence du choc anaphylactique repose essentiellement sur les propriétés suivantes :
• Vasoconstriction périphérique;
• Action relaxante sur la musculature bronchique et inhibition de la libération des médiateurs de l'inflammation et de l'allergie;
• Action cardiaque bathmotrope positive et inotrope positive.

En cas d'arrêt cardiaque, ce sont essentiellement les propriétés α-stimulantes de l'Epinéphrine qui jouent un rôle important. Les propriétés β-stimulantes d'Epinéphrine sont dans ce cas moins favorables car, elles aboutissent en effet à une augmentation de l'utilisation d'oxygène par le myocarde et à une diminution du flux sanguin sous-endocardique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'Epinéphrine administrée par voie parentérale a un pic d'action rapide et une demi-vie moyenne comprise entre 2,5 et 10 minutes.

Après administration par voie I.M., l'absorption de l'Epinéphrine est ralentie suite à la vasoconstriction locale qui se produit au site d'injection, de telle sorte que les effets attendus n'apparaissent que progressivement et durent plus longtemps que ce que laisse présager le temps de demi-vie. Un léger massage au site d'injection permet d'améliorer l'absorption.
Les concentrations plasmatiques d'Epinéphrine endogène varient de 30 à 160 microgramme/ml. La liaison plasmatique est d'environ 50%.
L'Epinéphrine est rapidement inactivée, principalement par capture et métabolisation dans les terminaisons nerveuses sympathiques. La fraction circulante est métabolisée au niveau du foie et des autres tissus par une association de réactions impliquant les enzymes catéchol-o-méthyltransférase et monoamine-oxydase. L'Epinéphrine subit plus précisément des désaminations oxydatives et une o-déméthylation suivies soit de réduction, soit de glucurono- ou sulfo-conjugaison. 70 à 95% de la dose administrée par voie intraveineuse sont excrétés dans les urines, dont 80% sous forme de o-méthyl- métabolite, 2% sous forme de catéchol- métabolite et seulement 1 % sous forme inchangée.
Le principal métabolite excrété par les urines est l'acide 4-hydroxy-3-méthoxymandélique (HMMA). Les autres métabolites sont l'acide 4-hydroxy-3-méthoxyphénylacétique (HVA), la métanéphrine conjuguée, le 4-hydroxy-3-méthoxyphénylglycol, la N-méthyl-Epinéphrine ainsi que de faibles quantités d'acide 3,4 dihydroxymandélique sous forme conjuguée ou inchangée.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'Epinéphrine s'est montrée mutagène dans les tests d'Ames (sur Salmonella typhimurium souche TA 100) aux doses de 3 333 microgramme et 10 000 microgramme par boite.
Elle s'est révélée mutagène dans le test sur cellules L5178Y du lymphome de souris à partir de 100 microgramme/ml (plus petite dose avec effet).
Les études sur la reproduction chez le rat ont montré qu'à la dose de 0,72 mg/kg/jour administrée par perfusion IV continue les jours 13 à 19 de la gestation, l'Epinéphrine entraîne une diminution du débit sanguin de l'utérus et du placenta sans effet sur le poids de la mère et du fœtus et sans effet létal sur le fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium,
Métabisulfite de sodium (E223),
Acide tartrique,
Eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

La molécule d'Epinéphrine étant très susceptible de se dégrader et en l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être injecté avec d'autres médicaments.
Ne pas diluer dans des solutions alcalines.

L'Epinéphrine peut être mélangée avec les solutions de NaCl à 0.9 % (solutions isotoniques), mais est incompatible avec des solutions plus concentrées. La stabilité d'Epinéphrine en solution glucosée à 5 % diminue lorsque le pH est supérieur à 5,5.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) à l'abri de la lumière. Conserver la solution à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période n'excédant pas 6 mois.

Ne pas conserver la solution au congélateur (cela peut ralentir l'effet de l'Epinéphrine).
Ne pas utiliser si la solution est rose ou brunâtre, si elle n'est pas limpide ou si elle contient un précipité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre de 1 ml, emballées par 1, 5 ampoules (public) et 10, 50, 100 ampoules (à usage hospitalier).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Laboratoires STEROP S.A., Avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE325701

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

20/10/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2015
Date d'approbation : 05/2015