Papaverine HCL Sterop

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PAPAVERINE HCl STEROP 40 mg/2 ml solution injectable
PAPAVERINE HCl STEROP 100 mg/3 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule de 2 ml contient 40 mg de chlorhydrate de papavérine (soit 20 mg de chlorhydrate de papavérine par ml).
Chaque ampoule de 3 ml contient 100 mg de chlorhydrate de papavérine (soit 33 mg de chlorhydrate de papavérine par ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution aqueuse, limpide, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des spasmes de l'estomac, des spasmes intestinaux, biliaires, bronchiques et urogénitaux (action spasmolytique).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
L'administration de papavérine doit être effectuée par ou sous la surveillance d'un médecin.
S'il apparaît un signe ou un symptôme d'une sensibilité hépatique chez le patient traité, l'administration de papavérine doit être arrêtée.
Il est préférable d'instaurer une surveillance par ECG et une surveillance de la tension artérielle avant et pendant le traitement par voie parentérale.

Adultes :
De 30 à 120 mg peuvent être injectés en 1 ou 2 minutes, avec répétition toutes les 3 heures si nécessaire.

Population pédiatrique :
La dose usuelle est de 1,5 mg/kilo 4 fois par jour en injection, soit une dose de 6 mg/kilo par jour.
L'injection intraveineuse est déconseillée chez les enfants de moins de 15 ans.

Mode d'administration
Voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.
Les injections intraveineuse et intramusculaire doivent être lentes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la papavérine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Injection intraveineuse : contre-indiquée chez les patients présentant un bloc atrioventriculaire complet.
- Insuffisance cardiaque grave.
- Infarctus du myocarde récent.
- Attaque cardiaque récente.
- Troubles du rythme cardiaque (Bradycardie).
- En cas d'hypertension intracrânienne.
- Maladie hépatique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Une injection intraveineuse trop rapide peut provoquer des arythmies et des apnées fatales.
- La prudence est de rigueur en présence de troubles de la conductivité cardiaque ou de maladies cardiovasculaires instables en raison du risque de troubles du rythme cardiaque.
- La prudence est de rigueur chez les patients atteints de glaucome.
- L'administration de papavérine doit être arrêtée en cas d'apparition de symptômes de toxicité au niveau du foie.
- Les patients sous traitement chronique de papavérine doivent être régulièrement contrôlés au niveau du foie et de l'analyse sanguine.
- La papavérine doit être administrée avec précaution aux patients souffrant d'une motilité gastro-intestinale réduite car ils sont plus facilement exposés aux troubles digestifs.
- L'injection intraveineuse est déconseillée chez les enfants de moins de 15 ans.
- La voie d'administration intracaverneuse non autorisée est associée à un risque de priapisme.
- La voie d'administration intracoronaire non autorisée est associée à un risque d'allongement de l'intervalle QT et de fibrillation ventriculaire (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Interférence avec les tests de laboratoire
L'utilisation de la papavérine peut fausser le résultat de test d'urine pour la présence des opiacés.

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

Associations déconseillées
La voie d'administration intracoronaire non autorisée est associée à un risque d'allongement de l'intervalle QT et de fibrillation ventriculaire (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante de la papavérine avec d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT peut potentialiser cet effet et augmenter le risque de torsades de pointe. L'association de ces médicaments avec la papavérine est déconseillée à moins que les bénéfices pour le patient l'emportent sur les risques. Dans ce cas, il est recommandé de surveiller le rythme cardiaque à l'aide d'un ECG. Ces médicaments sont :

- Certains anti-arythmiques et antihypertenseurs (par ex. amiodarone, sotalol).
- Les dépresseurs du système nerveux central (par ex. amisulpride, hydroxyzine, sulpiride).
- Autres médicaments (par ex. dabrafenib, vemurafenib, vinflunine, efavirenz).

Autres interactions

- L'effet thérapeutique de la lévodopa (antiparkinsonien) est diminué en présence de papavérine. Si l'administration concomitante des deux médicaments est nécessaire, le patient doit être surveillé pour la baisse de la réponse thérapeutique. L'augmentation de la posologie du traitement antiparkinsonien doit être considérée.
- L'administration concomitante de la papavérine et des antagonistes du calcium peut augmenter l'effet de la papavérine.
- Les effets de la papavérine peuvent être légèrement potentialisés par l'administration concomitante de dépresseurs du système nerveux central et un synergisme peut résulter de la combinaison avec la morphine.
- La nicotine peut diminuer voire annuler les effets vasodilatateurs de la papavérine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité
Il n'y a pas d'études adéquates chez les humains ou chez les animaux concernant les effets de la papavérine sur la fertilité ou les performances de la reproduction.

Grossesse
Il n'y a pas de données sur l'utilisation de la papavérine chez la femme enceinte. Des études menées sur l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le passage de la papavérine à travers la barrière placentaire n'est pas connu.
La papavérine n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes pouvant être enceintes et n'utilisant pas de contraception. Ce médicament sera administré uniquement si les bénéfices potentiels pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus.

Allaitement
L'excrétion éventuelle de la papavérine ou de ses métabolites dans le lait maternel est inconnue. Un risque pour l'enfant allaité n'est pas exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par la papavérine, ou de s'en abstenir, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

La prudence s'impose en ce qui concerne la capacité de conduire un véhicule et l'usage de machines car l'administration de chlorhydrate de papavérine peut entraîner des effets indésirables de somnolence et de vertige.

4.8 Effets indésirables

Les doses parentérales élevées peuvent provoquer une arythmie cardiaque.
Le risque de certains effets indésirables est plus élevé chez les patients souffrant de maladies cardiaques et/ou vasculaires et avec une motilité gastrique réduite (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables de la papavérine décrits dans la littérature sont présentés ci-dessous et sont classés par système d'organe et selon leur fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents (≥ 1/10) ; fréquents (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rares (≥ 1/10 000, < 1/1000) ; très rares (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Tableau : Effets indésirables connus		
Système d'organe	**Effets indésirables**	**Fréquence**
Affections du système nerveux	Augmentation de la profondeur de la respiration, dépression, vertiges, étourdissements, maux de tête, somnolence, sédation, lassitude, trouble de la vigilance, malaise, faiblesse et léthargie.	Rare
Affections cardiaques	Arythmies (injection trop rapide ou injection de trop fortes doses), bloc auriculo-ventriculaire, tachycardie	Rare
	Fibrillation ventriculaire[a], allongement de l'intervalle QT[a] (voir aussi rubriques 4.4 et 4.5)	Indéterminée
Affections vasculaires	Hypotension ou hypertension	Rare
Affections gastro-intestinales[b]	Constipation, nausées, diarrhée, détresse abdominale et anorexie, vomissements	Rare
Affections hépatobiliaires	Hépatotoxicité : hépatites et augmentation d'enzymes hépatiques (phosphatases alcalines, SGOT).	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruption cutanée	Rare
Affections de l'appareil reproducteur et des seins	Priapisme[a] (voir aussi rubrique 4.4)	Indéterminée
Troubles généraux et anomalie au site d'injection	Réactions d'hypersensibilité	Très rare
	Inconfort général, flushing du visage, transpiration, bouche et gorge sèches	Rare
	Thrombose au site d'injection.	Indéterminée

a. Risque associé à une voie d'administration non autorisée

b. Les sujets souffrant de troubles du transit sont plus facilement exposés aux troubles digestifs.

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
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes
Un surdosage peut provoquer une instabilité vasomotrice avec nausées, vomissements, faiblesse, dépression du système nerveux central, flushing, étourdissements, attaques d'apoplexie, troubles du rythme cardiaque et tachycardie.
Un surdosage aigu se manifeste par une hypotension et une dépression cardiorespiratoire.

Traitement
Dès les premiers signes de surdosage, il faut arrêter le traitement et prévenir le médecin traitant qui jugera d'une hospitalisation éventuelle.

En cas de surdosage, le traitement symptomatique consiste à soutenir la ventilation et la circulation sanguine chez le patient.
Les paramètres vitaux (gaz sanguins et conductivité cardiaque) doivent être suivis.
En cas de convulsions, une administration parentérale de diazépam, de phénytoïne ou de phénobarbital sera instaurée.
En cas de convulsions réfractaires, le thiopental et l'halothane peuvent être utilisés pour induire une anesthésie générale et un agent bloquant neuromusculaire peut être utilisé pour produire une paralysie.
Pour traiter l'hypotension, on procédera à l'administration de fluides intraveineux et si nécessaire de sympathomimétiques (noradrénaline).
Pour le traitement des troubles cardiaques, l'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut s'avérer utile en concomitance avec le suivi de l'ECG.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Spasmolytique de la musculature lisse, notamment du système gastro-intestinal et urogénital.
Code ATC : A03AD01.

La papavérine est un relaxant direct et non spécifique de la musculature lisse avec, en conséquence, une action sur les vaisseaux sanguins (action vasodilatatrice) et autres systèmes à musculature lisse. La papavérine peut également déprimer la conduction dans le muscle cardiaque et prolonger la période diastolique.
La circulation cérébrale est augmentée dans la plupart des cas, et cette action est de courte durée. L'effet vasodilatateur périphérique est d'intensité variable et probablement fonction de l'état d'évolution du processus sclérotique des parois des artères et artérioles, et donc l'effet vasodilatateur est probablement inversement proportionnel à la gravité de la pathologie vasculaire. La papavérine est efficace dans le traitement symptomatique ou la prévention des spasmes.
La papavérine bloque dans une certaine mesure le flux des ions Ca^{++} au niveau de la paroi cellulaire, ce qui explique l'activité antitachyarythmique.
L'intensité de ce blocage peut varier d'un site vasculaire à un autre de même que d'un individu à l'autre.
Il est clair que le large éventail d'activités pharmacologiques fait que la papavérine est utilisable dans une grande variété d'affections concernant les vaisseaux et/ou les viscères. L'activité est évidente dans la plupart des cas, de courte durée et non curative.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après injection, le chlorhydrate de papavérine est rapidement distribué dans l'organisme.
Le temps de demi-vie est de 90 à 130 minutes et le volume apparent de distribution est de 0,99 à 1,52 l/kilo. La substance est fortement liée aux protéines plasmatiques (87%). Après administration par voie intraveineuse d'une dose de 1 mg/kilo, un taux sanguin de 1 mg/litre est atteint en 5 minutes.

Métabolisme
Le chlorhydrate de papavérine est métabolisé dans le foie à raison de 90% en quelques heures.
La première étape de la métabolisation est une déméthylation conduisant à la 6-hydroxypapavérine ou la 4-hydroxypapavérine qui sont à leur tour glucurono- ou sulfoconjugés au niveau du groupe phénolique ainsi produit. A noter que la 4-hydroxypapavérine possède également une activité inhibitrice de la phosphodiestérase cliniquement significative.

Elimination
L'élimination s'effectue par voie rénale sous forme de papavérine non métabolisée (moins de 1% est retrouvé inchangé dans les urines) et sous forme de métabolites (plus de 50%). Le reste est éliminé par la bile.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le traitement de souris et de rates gestantes par la papavérine n'a pas augmenté la fréquence de malformations congénitales.
D'autres données de toxicité sur la reproduction et le développement fœtal selon des études standardisées chez l'animal ne sont pas disponibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glucose
Edétate disodique
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ne pas ajouter la solution de papavérine à une solution de lactate de Ringer car il pourrait se former un précipité.

6.3 Durée de conservation

3 ans.
Le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule de 2 ml en verre de type I.
Ampoule de 3 ml en verre de type I.
Conditionnées en boîtes de 10 ampoules (public) et 100 ampoules (usage hospitalier).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant administration, la PAPAVERINE HCl STEROP doit être prélevée selon les règles de bonnes pratiques cliniques, de la manière la plus aseptique possible, dans une seringue stérile, immédiatement après ouverture de l'ampoule. La solution médicamenteuse prélevée sera ensuite administrée immédiatement.

Il est préférable de ne pas réfrigérer ni congeler les ampoules afin d'éviter tout risque de formation de précipité.

La solution doit être inspectée visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules.
Ne pas utiliser la solution si le liquide n'est pas limpide. Jeter les ampoules contenant des particules visibles.

Cette solution ne contient pas de conservateur antimicrobien et est donc une solution à usage unique qui n'est pas susceptible d'empêcher la croissance des microorganismes.
Ne pas conserver de reste de médicament non utilisé pour une administration ultérieure.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

De manière générale, il existe un risque d'irritation ou de nécrose au site d'injection en cas d'administration trop rapide ou d'injection d'un volume trop important.

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

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PAPAVERINE HCl STEROP 40 mg/2 ml : BE429082
PAPAVERINE HCl STEROP 100 mg/3 ml : BE429091

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2024

Date d'approbation du texte : 04/2025