1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ADRENALINE STEROP 0,5mg /1ml solution injectable
ADRENALINE STEROP 1mg /1ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ADRENALINE STEROP 0,5mg /1ml contient 0,5 mg d'adrénaline (épinéphrine) base par ml, en solution sous forme de chlorhydrate.
ADRENALINE STEROP 1mg /1ml contient 1 mg d'adrénaline (épinéphrine) base par ml, en solution sous forme de chlorhydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'adrénaline (épinéphrine) 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'adrénaline 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/ml (1:1000) d'adrénaline sera administrée de préférence par voie IM 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 IM : posologie de 10 microgrammes/kg
par voie IV : dilution à 1:10.000, voire plus (1:100.000) de la solution d'adrénaline.
Posologie préconisée : jusqu'à 5 microgrammes/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'adrénaline sera administrée par voie IM à la posologie de 10 microgrammes/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'adrénaline sera administrée de préférence par voie intraveineuse.
L'administration intraveineuse d'adrénaline 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'adrénaline 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 microgrammes/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 IV lente et prudente** (par ex. en 5 à 10 minutes) d'une dose initiale de 0,1 mg d'adrénaline (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 IV continue, à la vitesse initiale de 1 microgramme/min., laquelle peut ensuite être progressivement augmentée jusqu'à 4 microgrammes/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'adrénaline, 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 IV, à répéter toutes les 3 à 5 minutes si nécessaire.

La posologie usuelle chez l'adulte est de 1 mg en IV, 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'adrénaline 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'adrénaline 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'adrénaline 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'adrénaline 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'adrénaline 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.

Posologie chez la population pédiatrique

Pour toute indication : administration initiale : 10 microgrammes/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'adrénaline chez l'enfant sera de 10 microgrammes/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 microgrammes/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 microgrammes/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'adrénaline 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'adrénaline 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'adrénaline 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'adrénaline 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'adrénaline sera administrée avec prudence chez les patients âgés, chez les patients diabétiques, ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité aux amines sympathicomimétiques.
- L'adrénaline 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'adrénaline (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 hydrocarbures halogénés et d'adrénaline 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 sympathicomimétiques, en cas d'hypovolémie (ou de collapsus hypovolémique), celle-ci doit être corrigée avant d'administrer l'adrénaline.
- En cas de suspicion de gangrène gazeuse après administration d'adrénaline, un traitement adéquat doit être immédiatement institué.
- L'administration d'agent sympathicomimétique 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 IV, 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 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'adrénaline dans le traitement de l'anaphylaxie ; il faut donc envisager dans ce cas une administration IV d'un ß2-agoniste plus sélectif tel que le salbutamol, voire un remplissage vasculaire.
- 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'adrénaline 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'adrénaline 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'adrénaline 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'adrénaline.
- 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 du patient 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'adrénaline ne sera pas utilisée si elle présente une coloration rose [signe d'oxydation de l'adrénaline] ou un précipité.**

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

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

Interactions avec d'autres agents sympathicomimétiques
L'utilisation concomitante d'adrénaline et d'autres agents sympathicomimétiques 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'adrénaline 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'adrénaline 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'adrénaline. La vasoconstriction et l'hypertension provoquées par des doses élevées d'adrénaline 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'adrénaline.

Interactions avec les anesthésiques généraux
L'administration d'adrénaline à des patients sous cyclopropane ou sous anesthésique hydrocarbure halogéné augmente l'irritabilité cardiaque et semble sensibiliser le myocarde à l'adrénaline, avec comme résultat l'apparition d'arythmies (voir aussi les rubriques 4.3 et 4.4).

Interactions avec d'autres substances

- L'administration d'adrénaline 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'adrénaline, particulièrement sur le rythme cardiaque.
- L'utilisation concomitante d'agents sympathicomimétiques 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 sympathicomimétique sera diminuée de 10 %.
- L'utilisation concomitante d'agent sympathicomimétique 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 sympathicomimétique 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 sympathicomimétique et d'une des substances suivantes : ergonovine, méthylergonovine, méthysergide, ergotamine, oxytocine, methyldopa et methylphenidate.
- En cas d'utilisation simultanée, les agents sympathicomimétiques peuvent diminuer l'efficacité des dérivés nitrés. Réciproquement, les dérivés nitrés peuvent antagoniser l'effet hypertenseur des agents sympathicomimétiques. Cette association reste néanmoins possible.
- En plus du fait que la phenoxybenzamine peut antagoniser l'effet vasoconstricteur des agents sympathicomimétiques, l'utilisation simultanée peut provoquer une hypotension exagérée ainsi que de la tachycardie.
- En cas d'utilisation simultanée, l'adrénaline peut diminuer l'efficacité des médicaments antihypertenseurs.
- L'adrénaline ne sera pas utilisée pour combattre un collapsus circulatoire ou une hypotension qui seraient provoqués par des phénothiazines (car risque d'effet inverse).
- L'adrénaline 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 et d'adrénaline par la même ligne intraveineuse (voir aussi la rubrique 6.2.).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
L'adrénaline 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'adrénaline peut provoquer une anoxie chez le fœtus. Par ailleurs, l'administration parentérale d'adrénaline pour maintenir la pression sanguine au cours d'une anesthésie spinale peut également provoquer une accélération de la fréquence cardiaque chez le fœtus. L'adrénaline ne sera donc pas utilisée si la pression sanguine de la mère dépasse 130/80 mmHg. Dans tous les cas, l'adrénaline 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.

Allaitement
L'adrénaline 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'adrénaline, 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. :

- Sueurs, raideur, tremblements, vertiges, étourdissements, syncope, nervosité, anxiété, insomnie, excitabilité, faiblesse, hyperglycémie, palpitations, tachycardie, mal de tête, refroidissements des extrémités et modifications électrocardiographiques, même aux faibles doses.
- Hypertension en cas de surdosage ou injection IV accidentelle de doses usuelles destinées à la voie IM (voir aussi la rubrique 4.9). Une hypertension pouvant aller jusqu'à l'hémorragie sous-arachnoïdienne ou cérébrale et à l'hémiplégie peut également survenir après administration de doses usuelles.
- 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.
- 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).
- Augmentation de la rigidité et des tremblements chez les patients présentant un syndrome parkinsonien.
- Induction ou aggravation des manifestations suivantes chez certains patients : agitation psychomotrice, désorientation, altération de la mémoire, agressivité, panique, hallucinations, tendances au suicide ou à l'homicide, psychoses et paranoïa.
- Nausées, vomissements, pâleur, difficultés respiratoires et apnée. Il peut être utile de prévenir le patient de la survenue possible de telles manifestations.
- Des injections répétées d'adrénaline 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. L'injection de doses élevées d'adrénaline, de même que l'injection de faibles doses d'adrénaline à des patients atteints de vasculopathie périphérique peuvent également provoquer une nécrose ou une gangrène.
- L'utilisation prolongée ou le surdosage par l'adrénaline 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'adrénaline. Cette tolérance disparaît lorsque le traitement est interrompu pendant quelques jours.
- Hypokaliémie.

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
Le surdosage peut être dû

- à une administration de trop fortes doses.
- à une administration IV accidentelle de doses habituellement destinées à la voie IM

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'adrénaline 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: C01CA24

L'adrénaline est un sympathicomimétique 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'adrénaline peut notamment stimuler le cœur, et ainsi, augmenter le rythme cardiaque, le débit cardiaque et la circulation coronaire.
L'action métabolique de l'adrénaline 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'adrénaline 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'adrénaline qui jouent un rôle important. Les propriétés β-stimulantes d'adrénaline 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'adrénaline 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 IM, l'absorption de l'adrénaline 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'adrénaline endogène varient de 30 à 160 microgramme/ml. La liaison plasmatique est d'environ 50%.

L'adrénaline 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'adrénaline 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-épinéphrine ainsi que de faibles quantités d'acide 3,4 dihydroxymandélique sous forme conjuguée ou inchangée.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'adrénaline s'est montrée mutagène dans les tests d'Ames (sur Salmonella typhimurium souche TA 100) aux doses de 3 333 microgrammes et 10 000 microgrammes par boite.
Elle s'est révélée mutagène dans le test sur cellules L5178Y du lymphome de souris à partir de 100 microgrammes/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'adrénaline 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

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).
Chlorure de sodium.
Edétate de disodium.
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

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

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique et physico-chimique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule. Tout reste de solution non utilisée doit être rapidement jeté et détruit.

Dans le cadre de l'usage dans les services d'urgences, les études de stabilité ont démontré que le produit peut être transporté hors du frigo et supporter des écarts de température de courte durée lors du transport ou de la manipulation pour une durée de maximum 6 mois à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler (cela peut ralentir l'effet de l'adrénaline).

Ne pas utiliser si la solution est rose ou brunâtre, si elle n'est pas limpide ou si elle contient un précipité.

Pour les conditions de conservation du médicament pour une utilisation en ambulatoire, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre de 1 ml, emballées par 5, 10 et 100 ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament 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 NV, Avenue de Scheut 46-50, B-1070 Bruxelles.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ADRENALINE STEROP 0,5 mg /1ml : BE585706
ADRENALINE STEROP 1 mg /1ml : BE585715

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2025

Date d'approbation du texte : 05/2025