

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Phenylephrine Unimedic 10 mg/ml, solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de Phenylephrine Unimedic 10 mg/ml, solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, contient du chlorhydrate de phényléphrine équivalent à 10 mg de phényléphrine.

Chaque ampoule de 2 ml (contenant 1 ml de solution) de Phenylephrine Unimedic 10 mg/ml contient du chlorhydrate de phényléphrine équivalent à 10 mg de phényléphrine.

Excipient à effet notoire :

Chaque ampoule de 2 ml (contenant 1 ml de solution) contient 0,2 mmol (3,7 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion [solution à diluer stérile].

Solution claire et incolore. pH 4,5-6,5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne, péridurale ou générale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

A administrer par injection ou perfusion intraveineuse. Chaque fois que la solution et le contenant le permettent, les médicaments pour administration parentérale doivent, avant l'administration, être inspectés visuellement pour rechercher la présence de particules ou d'une décoloration.

Ce produit doit être administré après dilution adéquate. Voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant la dilution.

Adultes

Bolus IV

D'abord des doses de bolus répétées de 50 à 100 microgrammes (1-2 ml de la solution diluée à 50 microgrammes/ml ou 0,5-1 ml de la solution diluée à 100 microgrammes/ml), sont administrées jusqu'à l'obtention de l'effet recherché et avant le début de la perfusion continue. (Voir les instructions de dilution dans la rubrique 6.6).

Perfusion continue

Des variations de dose importantes se produisent. La dose initiale est normalement dans l'ordre de 25 à 50 microgrammes/min. Les doses peuvent ensuite être augmentées ou diminuées pour maintenir la pression artérielle systolique proche de sa valeur (cible) de base. Des doses de 25 à 100 microgrammes/min ont été considérées comme efficaces.

Si des doses supérieures à 50 microgrammes/minute sont requises ou s'il y a une tendance à la bradycardie réflexe, il convient de passer à un autre vasopresseur.

La tension artérielle doit être surveillée régulièrement.

Insuffisance rénale

Une dose de phényléphrine plus faible peut être nécessaire chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Des doses plus élevées de phényléphrine peuvent être nécessaires chez des patients présentant une cirrhose du foie.

Patients âgés

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la phényléphrine chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration parentérale.

10 mg/ml : solution à diluer pour injections ou perfusion.

Phényléphrine Unimedic 10 mg/ml doit être administré uniquement par un professionnel de santé avec une formation appropriée et une expérience pertinente des soins de santé.

Veiller à ce que l'aiguille soit correctement insérée et éviter l'extravasation en raison du risque de dommage tissulaire/d'ischémie.

Pour les instructions de dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

La phényléphrine ne doit pas être utilisée :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- chez les patients souffrant d'hypertension sévère ou une maladie vasculaire périphérique en raison du risque de gangrène ischémique ou thrombose vasculaire,
- en association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs (ou lors des 2 semaines suivant l'arrêt) en raison du risque d'hypertension paroxystique et d'hyperthermie pouvant être fatale (voir rubrique 4.5),
- chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveiller la pression artérielle au cours du traitement.

La phényléphrine doit être administrée avec précaution en cas de:

- diabète mellites,
- hypertension artérielle,
- hyperthyroïdie non contrôlée,
- insuffisance coronarienne et pathologies cardiaques chroniques,
- insuffisance vasculaire périphérique,
- bradycardie,
- bloc cardiaque partiel,
- tachycardie,
- arythmies,
- l'angine de poitrine (la phényléphrine peut précipiter ou aggraver l'angine de poitrine chez les patients présentant une maladie coronarienne et des antécédents d'angine de poitrine),
- anévrisme,

- glaucome à angle fermé.

La phényléphrine peut induire une diminution du débit cardiaque. Par conséquent, elle doit être administrée avec une extrême précaution chez des patients atteints d'athérosclérose, chez des patients âgés et/ou chez des patients avec une circulation cérébrale ou coronarienne compromise. Chez les patients avec réduction du débit cardiaque ou de maladie vasculaire coronaire, fonctions organes vitaux doivent être étroitement surveillés et la réduction de dose devrait être envisagée lorsque la pression artérielle systémique est près de l'extrémité inférieure de la fourchette cible.

En cas d'insuffisance cardiaque sévère ou de choc cardiogénique, la phényléphrine peut provoquer une aggravation de l'insuffisance cardiaque en raison de la vasoconstriction qu'elle entraîne (augmentation de la post-charge).

Une attention particulière devrait être accordée à l'injection de phényléphrine pour éviter l'extravasation, car cela pourrait provoquer une nécrose des tissus.

Chaque ampoule de 2 ml (contenant 1 ml de solution) contient 0,2 mmol (3,7 mg) de sodium et est considérée comme « sans sodium ».

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

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

- Inhibiteurs de la monamine oxydase (IMAO) non-sélectifs (iproniazide, nialamide)

Hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale. Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

Associations déconseillées

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergometrine, méthysergide)

Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

- Antidépresseurs tricycliques (imipramine)

Hypertension paroxystique avec une possibilité d'une arythmie cardiaque (inhibition de l'adrénaline ou la noradrénaline entrée en fibres sympathiques).

- Antidépresseurs noradrénergique et sérotoniérgique (milnacipran, venlafaxine)

Hypertension paroxystique avec une possibilité d'une arythmie cardiaque (inhibition de l'adrénaline ou la noradrénaline entrée en fibres sympathiques).

- IMAO sélectifs de type (moclobémide, toloxatone)

Risque de vasoconstriction et/ou de crise hypertensive.

- Linézolide

Risque de vasoconstriction et/ou de crise hypertensive.

- Guanéthidine et dérivés de guanéthidine

Augmentation substantielle de la pression artérielle (hyper-réactivité liée à la réduction du tonus sympathique et/ou à l'inhibition de l'adrénaline ou la noradrénaline dans l'entrée de fibres sympathiques). Si l'association ne peut être évitée, utiliser avec précaution des agents sympathomimétiques à doses faibles.

- Glycosides cardiaques, quinidine

Risque accru d'arythmie cardiaque.

- Anesthésiques volatils halogénés (desflurane, enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane, sevoflurane)

Risque de crise hypertensive périopératoire et d'arythmie cardiaque.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Agents ocytotiques

L'effet des amines sympathomimétiques pressor-actives se trouve potentialisé. Ainsi, certains ocytotiques peuvent provoquer des hypertensions persistantes sévères et des AVC peuvent survenir pendant la période post-partum.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données de toxicité sur la reproduction et sur la tératogénèse chez l'animal sont insuffisantes (voir rubrique 5.3). L'administration de phényléphrine en fin de grossesse ou lors de l'accouchement peut potentiellement causer des hypoxies fœtales et des bradycardies. L'utilisation de Phényléphrine Unimedic n'est pas recommandée pendant la grossesse.

L'association à certains ocytotiques peut entraîner une hypertension sévère (voir rubrique 4.5).

Allaitement

De petites quantités de phényléphrine sont excrétées dans le lait maternel humain et la biodisponibilité par voie orale peut être réduite. L'administration à la mère de vasoconstricteurs expose à un risque d'effets cardiovasculaires et neurologiques chez le nourrisson. Cependant, dans le cas d'une administration unique au cours de l'accouchement, l'allaitement est possible.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité après une exposition à la phényléphrine (voir rubrique 5.3).

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les événements indésirables les plus fréquents de la phényléphrine rapportés en littérature sont bradycardie, épisodes d'hypertension, nausées et vomissements. La plupart des effets indésirables de la phényléphrine sont dose-dépendants.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par la classe et la fréquence des organes du système. Fréquences : fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : liste tabulée des effets indésirables

Affections du système immunitaire	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Anxiété, excitabilité, agitation, troubles psychotiques, confusion
Affections du système nerveux	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Maux de tête, nervosité, insomnie, paresthésie, tremblements
Affections oculaires	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Mydriase, aggravation de glaucome à angle fermé préexistante
Affections cardiaques	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Bradycardie réflexe, tachycardie, palpitations, l'hypertension, arythmie,

	angine de poitrine, ischémie myocardique
Affections vasculaires	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Hémorragie cérébrale, crise hypertensive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Dyspnée, oedème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Transpiration, pâleur ou blanchiment de la peau, horripilation, nécrose de la peau avec extravasation
Affections musculo-squelettiques et tissu conjonctif	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Rétention urinaire et troubles de la miction

Description d'effets indésirables sélectionnés

Comme la phényléphrine a été fréquemment utilisée dans le contexte de soins intensifs chez les patients souffrant d'hypotension et de choc, certains des événements indésirables graves et de décès notifiés sont probablement liés à la maladie sous-jacente et non liés à l'utilisation de la phényléphrine.

Autres populations particulières

Personnes âgées : le risque de toxicité de la phényléphrine est augmenté chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

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

Les symptômes de surdose comprennent des maux de tête, des nausées, des vomissements, de la psychose paranoïaque, des hallucinations, de l'hypertension et de bradycardie réflexe. Des arythmies cardiaques telles que les extrasystoles ventriculaires (ESV) et de courts épisodes paroxystiques de tachycardie ventriculaire peuvent se produire.

Le traitement doit consister en des mesures symptomatiques et de soutien. Les effets hypertenseurs peuvent être traités avec un médicament alpha bloquant des récepteurs adrénergiques, comme la phentolamine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents adrénergiques et dopaminergiques, code ATC : C01CA06

Mécanisme d'action

La phényléphrine est un puissant vasoconstricteur agissant par stimulation quasi exclusive des récepteurs alpha-1-adrénergiques. Cette vasoconstriction artérielle s'accompagne également d'une vasoconstriction veineuse. Elle entraîne une augmentation de la pression artérielle, et une bradycardie réflexe. La puissante vasoconstriction artérielle provoque une augmentation des résistances à l'éjection ventriculaire (augmentation de la post-charge), entraînant une diminution du débit cardiaque, peu

marquée chez le sujet sain, mais pouvant être responsable d'une aggravation en cas d'insuffisance cardiaque préexistante.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sa durée d'action est de 20 minutes après administration intraveineuse.
La liaison aux protéines plasmatiques est inconnue.

Distribution

Le volume de distribution après une dose unique est de 340 litres.

Élimination et Biotransformation

La phényléphrine est éliminée essentiellement par voie rénale sous forme d'acide m-hydroxymandélique et de conjugués phénoliques.

Populations particulières

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles chez les populations particulières de patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données de sécurité préclinique, en plus de celle déjà présentées dans ce résumé des caractéristiques du produit.

Les études animales sont insuffisantes pour évaluer les effets sur la fertilité et la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Citrate de sodium

Acide citrique

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Non ouvert :

2 ans.

Après ouverture et dilution :

La stabilité chimique et physique en usage est démontrée pendant 7 jours à une température ambiante (20-25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas où le produit n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur et le produit ne doit pas être conservé plus de 24 heures à une température de 2 à 8°C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Résumé des caractéristiques du produit

Pour les conditions de conservation après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules de verre de 2 ml en boîtes de 5, 10, 20, 50 ou 100 ampoules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Solution hautement concentrée, doit être diluée avant l'administration.

Reconstitution/dilution:

Phenylephrine Unimedic 10 mg/ml sera administré en injection ou perfusion intraveineuse après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (ou de glucose à 50 mg/ml).

- Dilution à la concentration de 100 microgrammes/ml: 1 ml de la solution à 10 mg/ml sera dilué dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (ou de glucose à 50 mg/ml).

- Dilution à la concentration de 50 microgrammes/ml: 1 ml de la solution à 10 mg/ml sera dilué dans 200 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml ou de glucose à 50 mg/ml.

D'autres concentrations sont également possibles.

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

Unimedic Pharma AB
Box 6216
102 34 Stockholm
Suède

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE515262

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation :