

RENSEIGNEMENTS THERAPEUTIQUES

ÉPINÉPHRINE INJECTABLE USP

1 mg / mL (ampoule)
0.1 mg / mL (seringue uniservice)
Solution stérile

Sympathomimétique

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de révision: 16 mars 2018

No de contrôle : 213923

NOM DU MÉDICAMENT**ÉPINÉPHRINE INJECTABLE USP**

1 mg / mL (ampoule)

0.1 mg / mL (seringue uniservice)

Solution stérile

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Sympathomimétique

L'épinéphrine injectable USP est un agent adrénergique (sympathomimétique) et un stimulant cardiaque que l'on administre par voie parentérale.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'épinéphrine mime l'action que provoque l'excitation des nerfs adrénergiques. Elle exerce son effet à la fois sur les sites récepteurs alpha et bêta des cellules effectrices du système sympathique. Elle agit surtout sur les récepteurs bêta du cœur, des vaisseaux et d'autres muscles lisses. Lorsqu'on l'administre par injection intraveineuse rapide, elle élève soudainement la pression artérielle, principalement la pression systolique, 1) en stimulant directement le muscle cardiaque, ce qui augmente la force de contraction ventriculaire, 2) en accroissant la fréquence cardiaque et 3) en produisant la vasoconstriction des artérioles de la peau, des muqueuses et des viscères.

Lorsqu'on l'administre par injection intraveineuse lente, l'épinéphrine provoque habituellement une élévation modérée de la pression systolique et une chute de la pression diastolique. Bien qu'il se produise une certaine augmentation de la pression différentielle, la pression artérielle moyenne ne s'accroît généralement pas beaucoup. Par conséquent, les mécanismes réflexes de compensation qui entrent en jeu en présence d'une élévation marquée de la pression artérielle ne s'opposent pas autant à l'action cardiaque directe de l'épinéphrine qu'à celle des catécholamines, qui interviennent principalement au niveau des récepteurs alpha.

La résistance périphérique totale diminue sous l'action de l'épinéphrine sur les récepteurs bêta du réseau vasculaire des muscles squelettiques, ce qui accroît le débit sanguin. Habituellement, cet effet vasodilatateur prédomine de façon que la légère augmentation de la pression systolique qui suit l'injection lente ou l'absorption du médicament est principalement le résultat de la stimulation directe du cœur et de l'élévation du débit cardiaque. Dans certains cas, la résistance périphérique n'est pas réduite: elle peut même s'accroître étant donné que l'activité des récepteurs alpha prédomine sur celle des récepteurs bêta dans les différentes zones vasculaires.

L'épinéphrine relâche les muscles lisses des bronches et dilate l'iris; il s'agit en fait d'un antagoniste physiologique de l'histamine. Ce médicament accroît également la glycémie et la glyco-génolyse hépatique.

Pharmacocinétique

Par suite d'une injection intraveineuse, l'épinéphrine entraîne une réponse immédiate et intense et s'élimine rapidement de la circulation sanguine.

L'épinéphrine est rapidement inactivée et dégradée par des enzymes dans le foie et d'autres tissus. Elle est principalement excrétée dans l'urine sous forme de composés inactivés, le reste étant éliminé sous forme en partie inchangée ou conjuguée.

Le médicament se fixe dans les tissus et est inactivé surtout par transformation enzymatique en métanéphrine ou normétanéphrine, l'une et l'autre étant par la suite conjuguées et excrétées dans l'urine sous forme de sulfates et de glycuconjugués. Elles entraînent toutes deux la formation d'acide 3-méthoxy-4-hydroxy-mandélique (acide vanillylmandélique) que l'on retrouve également dans l'urine.

Le chlorure de sodium que l'on ajoute à la solution pour la rendre isotonique, permettant ainsi l'injection de l'ingrédient actif, est présent en quantité insuffisante pour modifier l'équilibre électrolytique sérique des ions sodium (Na⁺) et chlorure (Cl⁻).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

En général, on administre l'épinéphrine par voie parentérale pour enrayer la détresse respiratoire due au bronchospasme, pour soulager rapidement l'hypersensibilité (réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes) aux médicaments, aux sérums d'animaux et à d'autres allergènes et pour prolonger l'action des infiltrations anesthésiques. Grâce à ses effets sur le cœur, l'épinéphrine peut être utile pour rétablir le rythme cardiaque par suite d'un arrêt cardiaque d'étiologie variée, dans les cas d'épisodes transitoires de bloc auriculo-ventriculaire et d'accès syncopaux (maladie d'Adams-Stokes); elle n'est cependant pas indiquée en présence d'insuffisance cardiaque ni de choc hémorragique, traumatique ou cardiogène.

Dans les épisodes aigus de paralysie ventriculaire, il faut d'abord procéder à la réanimation du patient. Lorsque le massage cardiaque externe et les tentatives de rétablissement de la circulation à l'aide d'un défibrillateur ou d'un stimulateur ont échoué, la ponction intracardiaque et l'injection intramyocardique d'épinéphrine peuvent se révéler efficaces.

On utilise l'épinéphrine comme hémostatique. On l'emploie également pour décongestionner les muqueuses dans le rhume des foins, la rhinite et la sinusite aiguë, soulager les crises paroxystiques d'asthme bronchique, remédier à la syncope provoquée par un bloc cardiaque complet ou par l'hypersensibilité du sinus carotidien, alléger les symptômes de la maladie sérique, de l'urticaire et de l'œdème angioneurotique, réanimer le patient qui subit un arrêt cardiaque au cours de l'anesthésie, traiter le glaucome simple (à angle ouvert), relâcher les muscles utérins et inhiber les contractions de l'utérus. L'épinéphrine injectable USP peut être

utilisée pour prolonger l'action de l'anesthésie locale ou rachidienne (voir CONTRE-INDICATIONS).

CONTRE-INDICATIONS

L'épinéphrine est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité reconnue aux aminés sympathomimétiques ou un glaucome à angle fermé, ou qui sont en état de choc (non anaphylactique). On ne doit pas administrer ce médicament aux patients anesthésiés à l'aide de cyclopropane ou d'halothane, ces agents pouvant sensibiliser le cœur à l'action arythmisanse des sympathomimétiques.

On ne doit habituellement pas employer l'épinéphrine dans les cas où les vasopresseurs sont contre-indiqués, par exemple en présence de thyrotoxicose, de diabète, d'hypertension et d'autres troubles cardiovasculaires, chez les patients recevant des inhibiteurs de la MAO, au cours d'un accouchement si la pression artérielle de la mère est supérieure à 130/80 ou durant le travail.

MISES EN GARDE

Une hypertension artérielle provoquée accidentellement par l'épinéphrine peut causer une angine de poitrine, une rupture de l'aorte ou une hémorragie cérébrale.

L'épinéphrine entraîne parfois des arythmies pouvant être graves chez les sujets ne souffrant pas de cardiopathies et chez les patients atteints d'un trouble cardiaque organique ou qui reçoivent des médicaments qui sensibilisent le myocarde.

Administrée par voie parentérale, l'épinéphrine peut d'abord produire une vasoconstriction des vaisseaux sanguins rénaux et réduire la formation d'urine. À fortes doses, ce médicament peut entraîner une anurie totale.

Épinéphrine et Bêta-bloquants

Il peut être difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients recevant des bêta-bloquants. Chez ces patients, la réaction peut être plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêta-bloquants et des problèmes que provoquent les modifications du volume des fluides (**voir PRÉCAUTIONS - Interactions médicamenteuses**).

L'ÉPINÉPHRINE EST LE TRAITEMENT DE PRÉDILECTION DANS LES CAS D'ALLERGIES GRAVES OU DANS D'AUTRES SITUATIONS D'URGENCE, MÊME SI CE PRODUIT CONTIENT DU MÉTABISULFITE DE SODIUM, SULFITE QUI PEUT CAUSER DES RÉACTIONS DE TYPE ALLERGIQUE, Y COMPRIS, CHEZ CERTAINES PERSONNES SENSIBLES, DES SYMPTÔMES ANAPHYLACTIQUES OU DES CRISES D'ASTHME POUVANT ALLER JUSQU'À METTRE LA VIE DU PATIENT EN DANGER.

LES TRAITEMENTS DANS LESQUELS ON REMPLACE L'ÉPINÉPHRINE PEUVENT NE PAS ÊTRE EFFICACES LORSQUE LA VIE DU PATIENT EST EN DANGER. LE FAIT QUE CE PRODUIT RENFERME DU SULFITE NE DOIT PAS EN EMPÊCHER L'ADMINISTRATION DANS LES CAS D'ALLERGIES GRAVES OU DANS D'AUTRES SITUATIONS URGENTES.

PRÉCAUTIONS

Bien que l'épinéphrine puisse provoquer la fibrillation ventriculaire, il existe de nombreuses preuves qu'elle rétablit l'activité électrique du cœur lorsqu'une asystole se produit et qu'elle accentue la défibrillation lorsqu'il y a fibrillation ventriculaire. On doit cependant user de précautions lorsqu'on administre ce médicament à un sujet présentant une fibrillation ventriculaire.

Chez les patients dont le rythme cardiaque laisse présager le déclenchement d'une fibrillation, il faut faire preuve d'une extrême prudence quand on administre l'épinéphrine par voie intraveineuse étant donné son effet stimulant sur le cœur. Comme de nombreux anesthésiques sensibilisent le myocarde à cette action de l'épinéphrine, ce dernier médicament peut transformer l'asystole en fibrillation ventriculaire s'il est utilisé dans le traitement d'accidents cardiaques attribuables aux anesthésiques.

Employer l'épinéphrine avec circonspection chez les gens âgés et les sujets atteints d'hyperthyroïdie, d'hypertension, de diabète et de cardiopathies ou d'arythmies. Il faut user d'une extrême prudence lorsqu'on administre ce médicament aux sujets qui souffrent depuis longtemps d'asthme bronchique ou d'emphysème chez qui l'on retrouve une cardiopathie dégénérative.

La vasoconstriction des vaisseaux périphériques et la stimulation cardiaque causées par l'épinéphrine peuvent entraîner un œdème pulmonaire fatal. Des vasodilatateurs à action rapide, tels que les dérivés nitrés ou les alpha-bloquants, peuvent contrer l'effet hypertensif marqué de l'épinéphrine.

Interactions médicamenteuses

Bêta-bloquants

Il peut être difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients recevant des bêta-bloquants. Chez ces patients, la réaction peut être plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêta-bloquants et des problèmes que provoquent les modifications du volume des fluides. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on leur administre de l'épinéphrine, car elle peut ne pas avoir l'effet qui se produit généralement lorsqu'on traite l'anaphylaxie. D'une part, il peut être nécessaire d'administrer de plus fortes doses d'épinéphrine que d'habitude pour vaincre le bronchospasme; d'autre part, ces doses peuvent donner lieu à une stimulation alpha-adrénergique excessive se traduisant par de l'hypertension, une bradycardie réflexe et un bloc cardiaque ainsi qu'une intensification possible du bronchospasme. Au lieu

d'employer de fortes doses d'épinéphrine, on peut instituer des mesures de soutien vigoureuses, telles que l'administration de liquides et de bêta-adrénergiques, y compris le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour vaincre le bronchospasme et la norépinéphrine pour vaincre l'hypotension.

Médicaments sympathomimétiques

Il ne faut pas administrer l'épinéphrine en association avec d'autres médicaments sympathomimétiques (comme l'isoprotérénol), étant donné que leurs effets peuvent être cumulatifs, augmentant ainsi les risques d'intoxication. Leur action combinée peut provoquer des arythmies graves. On peut les administrer en alternance, lorsque l'effet du médicament employé précédemment a disparu.

Cyclopropane ou hydrocarbures halogénés

L'administration d'épinéphrine aux sujets recevant du cyclopropane ou des anesthésiques généraux à base d'hydrocarbures halogénés comme l'halothane, qui sensibilisent le myocarde, peut entraîner des arythmies (voir CONTRE-INDICATIONS). Lorsqu'elles se produisent, on peut les traiter avec un bêta-bloquant.

Diurétiques

Les diurétiques peuvent réduire la réponse des vaisseaux aux médicaments hypertensifs comme l'épinéphrine.

Guanéthidine

L'épinéphrine peut s'opposer au blocage neuronal que provoque la guanéthidine, ce qui réduit l'effet hypotensif de ce dernier médicament et commande une augmentation de sa dose.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

Tous les vasopresseurs doivent être administrés avec prudence chez les patients recevant des inhibiteurs de la MAO (voir CONTRE-INDICATIONS).

Autres

Les antidépresseurs tricycliques et certains antihistaminiques, par exemple la diphényldramine, la tripélenamine, la chlorphéniramine et la lévothyroxine sodique, peuvent potentialiser les effets de l'épinéphrine.

Il faut également user de prudence lorsqu'on donne l'épinéphrine en association avec d'autres médicaments (par exemple, les glucosides digitaliques) qui sensibilisent le myocarde à l'action des sympathomimétiques.

Grossesse

Il a été démontré que l'épinéphrine est tératogène chez le rat à des doses environ 25 fois plus élevées que celles que l'on administre à l'humain. De plus, on ne sait pas si l'épinéphrine peut porter atteinte au fœtus lorsqu'elle est administrée à la femme enceinte ni si elle peut nuire à la capacité de reproduction. Par conséquent, on ne doit administrer l'épinéphrine à la femme enceinte que si on a clairement établi qu'elle en a besoin.

Travail et accouchement

L'administration d'épinéphrine par voie parentérale pour maintenir la pression artérielle au cours d'une rachianesthésie de la partie inférieure du corps ou de toute autre rachianesthésie dans le cadre d'un accouchement peut accélérer la fréquence cardiaque du bébé. C'est pourquoi on ne doit pas l'employer au moment d'un accouchement si la pression artérielle de la mère dépasse 130/80 (voir CONTRE-INDICATIONS). L'épinéphrine peut retarder la deuxième phase du travail.

EFFETS SECONDAIRES

Des réactions bénignes et passagères, telles que l'anxiété, les céphalées, l'inquiétude et les palpitations, se produisent lorsqu'on administre l'épinéphrine par voie générale à des doses thérapeutiques, particulièrement dans les cas d'hyperthyroïdie. Des effets défavorables, comme l'arythmie et une élévation excessive de la pression artérielle, peuvent également avoir lieu aux doses thérapeutiques administrées par voie générale ou par suite d'un surdosage accidentel. Il existe d'autres réactions défavorables, notamment l'hémorragie cérébrale, l'hémiplégie, l'hémorragie sous-arachnoïdienne, les douleurs angineuses chez les sujets atteints d'angine de poitrine, l'anxiété, l'agitation, les céphalées pulsatiles, les tremblements, la faiblesse, les étourdissements, la pâleur et la difficulté à respirer.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

L'administration accidentelle de fortes doses d'épinéphrine peut provoquer une précordialgie, des vomissements, des céphalées, de la dyspnée ainsi qu'une élévation inhabituelle de la pression artérielle (voir MISES EN GARDE). Les effets toxiques du surdosage peuvent être contrés par l'injection d'alpha- et de bêta-bloquants. Dans le cas d'une élévation brusque de la pression artérielle, on peut administrer des vasodilatateurs à action rapide comme les dérivés nitrés ou les alpha-bloquants pour neutraliser l'effet hypertenseur marqué que provoque l'épinéphrine administrée à fortes doses.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

L'épinéphrine injectable USP s'administre par voie intraveineuse, intracardiaque (cavité ventriculaire gauche), sous-cutanée ou intramusculaire et par sonde endotrachéale dans l'arbre bronchique.

Nota : La voie sous-cutanée est le mode d'administration par excellence. Lorsqu'on retient la voie intramusculaire, il faut éviter d'injecter le médicament dans les fesses étant donné le risque de mauvaise absorption.

Réactions d'hypersensibilité

Adultes :

Pour traiter l'asthme bronchique et certaines manifestations allergiques, par exemple l'œdème angio-neurotique, l'urticaire, la maladie sérique et le choc anaphylactique, on administrera de 0,2 à 1 mg [de 0,2 à 1 mL d'une solution à 1 mg/mL] par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Chez les patients présentant un choc anaphylactique, on peut répéter l'injection sous-cutanée toutes les 10 à 15 minutes. Chez les patients souffrant d'asthme, l'intervalle entre les injections sous-cutanées peut varier de 20 minutes à 4 heures, selon la gravité de l'affection et la réponse du patient. En cas de choc anaphylactique grave, il peut être nécessaire d'employer la voie intraveineuse, car le médicament pourrait ne pas être absorbé adéquatement par les voies sous-cutanée ou intramusculaire. S'il le faut, on peut administrer de 0,1 à 0,25 mg d'épinéphrine [de 1 à 2,5 mL d'une solution à 0,1 mg/mL] par injection intraveineuse lente (sur une période de 5 à 10 minutes) et recommencer l'opération toutes les 5 à 15 minutes selon les besoins. On commencera le traitement en administrant de faibles doses que l'on augmentera au besoin.

Enfants :

Pour traiter l'asthme bronchique et d'autres manifestations allergiques chez l'enfant, on administrera par voie sous-cutanée 0,01 mg/kg [0,01 mL/kg d'une solution à 1 mg/mL] ou 0,3 mg/m² [0,3 mL/m² d'une solution à 1 mg/mL] jusqu'à concurrence de 0,5 mg [0,5 mL d'une solution à 1 mg/mL]. On peut répéter l'injection à intervalles de 20 minutes à 4 heures, selon la gravité de l'affection et la réponse du patient. En cas de choc anaphylactique grave, il peut être nécessaire d'employer la voie intraveineuse, car le médicament pourrait ne pas être absorbé adéquatement par la voie sous-cutanée. Quand c'est nécessaire, certains cliniciens recommandent de donner une dose initiale d'épinéphrine par voie i.v. de 0,1 mg [10 mL d'une solution préparée en diluant 0,1 mL d'une solution à 1 mg/mL] dans 10 mL de chlorure de sodium à 0,9% injectable sur une période de 5 à 10 minutes (il peut être nécessaire de réduire la dose initiale chez les jeunes enfants), suivie par une perfusion continue au débit initial de 0,1 mcg/kg à la minute (jusqu'à un maximum de 1,5 mcg/kg à la minute).

Réanimation cardiaque

Adultes :

0,5 mg i.v. [gamme posologique variant entre 0,1 et 1 mg, généralement sous forme de 1 à 10 mL d'une solution à 0,1 mg/mL]. Au besoin, on peut répéter les doses i.v. aux cinq minutes. On a recommandé d'administrer par voie intracardiaque aux adultes des doses de 0,1 à 1 mg [généralement de 1 à 10 mL d'une solution à 0,1 mg/mL]. Il faut procéder à un massage cardiaque externe après l'administration intracardiaque du médicament pour lui permettre d'atteindre la circulation coronarienne.

Enfants :

La dose i.v. habituelle **en pédiatrie** est de 0,01 mg/kg [0,1 mL/kg d'une solution à 0,1 mg/mL]. Au besoin, on peut répéter les doses i.v. aux cinq minutes.

La dose i.v. habituelle **chez les nouveau-nés** est de 0,01 à 0,03 mg/kg [de 0,1 à 0,3 mL/kg d'une solution à 0,1 mg/mL]. Au besoin, on peut répéter les doses i.v. aux cinq minutes.

Posologie pour administration endotrachéale

Si on ne peut avoir accès aux vaisseaux sanguins et si le patient est intubé, on peut, comme traitement de rechange et pour l'assistance cardiaque avancée, administrer l'épinéphrine par la sonde endotrachéale directement dans l'arbre bronchique. Pour faciliter l'administration du médicament de cette manière, on peut diluer la dose dans du chlorure de sodium à 0,9%.

Adultes : 1 mg [10 mL d'une solution à 0,1 mg/mL].

Enfants : 0,01 mg/kg [0,1 mL/kg d'une solution à 0,1 mg/mL].

Nouveau-nés : de 0,01 à 0,03 mg/kg [de 0,1 à 0,3 mL/kg d'une solution à 0,1 mg/mL].

Anesthésie régionale

On recommande l'utilisation d'une solution d'épinéphrine injectable USP dont la concentration finale serait de 0,01 mg/mL à 0,02 mg/mL pour les anesthésies d'infiltration, par blocage nerveux, anesthésie caudale ou toute autre anesthésie épidurale. De 0,2 à 0,4 mg d'épinéphrine [de 0,2 à 0,4 mL d'une solution à 1 mg/mL] peut être ajouté à l'anesthésique injecté dans la colonne vertébrale.

PRÉSENTATION

L'épinéphrine injectable USP est une solution stérile et apyrogène d'épinéphrine dans de l'eau pour préparations injectables USP.

Un millilitre de solution de 1 mg/mL contient 1 mg d'épinéphrine dans de l'eau pour préparations injectables, du chlorure de sodium pour rajuster la tonicité, 0,90 mg de métabisulfite de sodium comme antioxydant et de l'acide chlorhydrique pour rajuster le pH.

Un millilitre de solution de 0,1 mg/mL renferme 0,1 mg d'épinéphrine dans de l'eau pour préparations injectables, 8,16 mg de chlorure de sodium, 0,46 mg de métabisulfite de sodium comme antioxydant, 2 mg d'acide citrique anhydre et 0,6 mg de citrate de sodium dihydraté comme tampons. Peut contenir un supplément d'acide citrique et (ou) de citrate de sodium pour l'ajustement du pH. Le pH est de 3,3 (2,2 - 5,0).

La solution ne contient aucun agent bactériostatique ni antimicrobien et est conçue pour être administrée en dose unique seulement. Lorsqu'on a besoin d'une dose moindre, il faut jeter le reste de la solution.

NOTA : CE PRODUIT RENFERME DU MÉTABISULFITE DE SODIUM : EMPLOYER AVEC PRUDENCE (VOIR MISES EN GARDE).

Si la nature de la solution et du contenant le permet, il faut inspecter les solutions parentérales avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particules et n'ont pas changé de couleur.

Entreposage: Conserver entre 20 et 25 °C. Craint la lumière, le gel et la chaleur intense.

PROTÉGER DE LA LUMIÈRE EN CONSERVANT LE PRODUIT DANS SA BOÎTE JUSQU'À L'UTILISATION.

NOTA : N'UTILISER QUE SI LA SOLUTION EST INCOLORE OU JAUNE PÂLE ET EXEMPTÉ DE PRÉCIPITÉ. N'ADMINISTRER QUE SI LA SOLUTION EST LIMPIDE ET LE SCEAU INTACT. JETER TOUT RESTE.

Conditionnement	Format (mL)	Concentration (mg / mL)	Teneur totale (mg épinéphrine)	Aiguille
Ampoule	1	1 (adultes)	1.00	s.o
Seringue LifeShield ^{MD} Abboject ^{MD}	10	0.1 (adultes ou enfants)	1.00	cal. 20-G