

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mivuxin 5 microgrammes/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution injectable/pour perfusion contient 10 microgrammes de tartrate de noradrénaline (norépinéphrine) monohydraté, équivalent à 5 microgrammes de noradrénaline (norépinéphrine) anhydre.

Chaque flacon de 20 ml contient 200 microgrammes de tartrate de noradrénaline (norépinéphrine) monohydraté, équivalent à 100 microgrammes de noradrénaline (norépinéphrine) anhydre.

Chaque flacon de 50 ml contient 500 microgrammes de tartrate de noradrénaline (norépinéphrine) monohydraté, équivalent à 250 microgrammes de noradrénaline (norépinéphrine) anhydre.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient du sodium.

Chaque ml de solution injectable/pour perfusion contient 3,54 mg de sodium équivalent à 0,15 mmol.

Chaque flacon de 20 ml contient environ 71 mg de sodium équivalent à 3 mmol.

Chaque flacon de 50 ml contient environ 177 mg de sodium équivalent à 7,5 mmol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution limpide et incolore, pratiquement exempte de particules visibles.

pH : 3,7 - 4,1

Osmolalité : 260-320 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Restauration et maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Cette présentation convient aux applications péri-opératoires, la concentration n'est pas adaptée aux situations de soins critiques.

Posologie

Ce médicament ne doit pas être dilué avant utilisation : il est fourni prêt à l'emploi et ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Il est utilisable en injection ou en perfusion continue par une voie veineuse périphérique.

Le patient doit être étroitement surveillé pendant la durée du traitement par noradrénaline.

La noradrénaline doit être administrée uniquement par des professionnels de santé familiarisés avec son utilisation et disposant des installations appropriées pour surveiller le patient de façon adéquate.

Dose initiale

La dose initiale en cas de perfusion est comprise entre 0,02 µg/kg/min et 0,05 µg/kg/min de noradrénaline (équivalent à 0,04 µg/kg/min et 0,1 µg/kg/min de tartrate de noradrénaline). Un bolus intraveineux initial de 5 µg à 10 µg de noradrénaline (10 µg à 20 µg de tartrate de noradrénaline) peut

être administré avant le début de la perfusion, après une rachianesthésie ou l'induction d'une anesthésie générale.

Titration de la dose

Une fois la perfusion de noradrénaline mise en place, la dose peut être augmentée ou diminuée selon la décision du médecin traitant pour maintenir une pression artérielle cible appropriée pendant la période péri-opératoire. La dose doit être ajustée en fonction de l'âge, du poids et de l'état clinique du patient. Un bolus intraveineux de 5 µg à 10 µg de noradrénaline (10 µg à 20 µg de tartrate de noradrénaline) peut être administré si la pression artérielle a besoin d'être augmentée rapidement.

Solution pour perfusion de noradrénaline (norépinéphrine) à 5 microgrammes/ml de noradrénaline base			
Poids du patient	Posologie (µg/kg/min) en noradrénaline base	Posologie (µg/kg/min) en tartrate de noradrénaline	Débit de perfusion (ml/h)
50 kg	0,01	0,02	6
	0,02	0,04	12
	0,03	0,06	18
	0,04	0,08	24
	0,05	0,1	31
	0,06	0,12	36
	0,07	0,14	42
	0,08	0,16	48
60 kg	0,01	0,02	7,2
	0,02	0,04	14,4
	0,03	0,06	21,6
	0,04	0,08	28,8
	0,05	0,1	36
	0,06	0,12	43,2
	0,07	0,14	50,4
	0,08	0,16	57,6
70 kg	0,01	0,02	8,4
	0,02	0,04	16,8
	0,03	0,06	25,2
	0,04	0,08	33,6
	0,05	0,1	42
	0,06	0,12	50,4
	0,07	0,14	58,8
	0,08	0,16	67,2
80 kg	0,01	0,02	9,6
	0,02	0,04	19,2
	0,03	0,06	28,8
	0,04	0,08	38,4
	0,05	0,1	48
	0,06	0,12	57,6
	0,07	0,14	67,2
	0,08	0,16	76,8
90 kg	0,01	0,02	10,8
	0,02	0,04	21,6
	0,03	0,06	32,4
	0,04	0,08	43,6
	0,05	0,1	54
	0,06	0,12	64,8
	0,07	0,14	75,6
	0,08	0,16	86,4

Durée du traitement et surveillance

L'administration de la noradrénaline doit être poursuivie pendant toute la période péri-opératoire aussi longtemps que cela est jugé nécessaire pour maintenir une pression artérielle et une perfusion tissulaire adéquates.

Arrêt du traitement

Les perfusions doivent être réduites progressivement, en évitant un arrêt brutal qui pourrait entraîner une hypotension aiguë.

Insuffisance hépatique/rénale

Il n'existe aucune expérience de traitement chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique.

Patients âgés

En général chez le patient âgé, la dose à administrer doit être choisie avec précautions, en commençant par la limite inférieure de l'intervalle de dose, de manière à prendre en compte les cas les plus fréquents de diminution de fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ou les autres traitements médicamenteux les plus fréquents.

Population pédiatrique

Ce médicament est indiqué uniquement chez l'adulte.

La sécurité et l'efficacité de la noradrénaline chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Ce médicament est une solution prête à l'emploi, réservée à un usage unique, qui ne doit pas être diluée avant utilisation.

Elle peut être administrée en perfusion continue ou injectée en bolus par une voie veineuse périphérique. La perfusion peut être administrée à un débit contrôlé à l'aide d'un pousse-seringue, d'une pompe à perfusion ou d'une chambre compte-gouttes.

Site de perfusion

Ce médicament doit être perfusé via un cathéter veineux périphérique ou central.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Ne pas utiliser avec les anesthésiques cyclopropane et halothane. Pour les interactions, voir rubrique 4.5.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament peut être utilisé en injection/perfusion par un cathéter veineux périphérique.

La perfusion doit se faire à un débit contrôlé à l'aide d'un pousse-seringue, d'une pompe à perfusion ou d'une chambre compte-gouttes. Cette présentation convient aux applications péri-opératoires, la concentration n'est pas adaptée aux situations de soins critiques.

La noradrénaline ne doit être utilisée qu'en association avec un remplacement approprié du volume sanguin.

En l'absence d'un remplacement du volume sanguin, l'administration continue de noradrénaline pour maintenir la pression artérielle peut faire apparaître les symptômes suivants : vasoconstriction périphérique et viscérale sévère, diminution de la perfusion rénale et du débit urinaire, mauvaise circulation sanguine systémique malgré une pression artérielle « normale », hypoxie tissulaire et acidose lactique. Le remplacement du volume sanguin peut se faire avant et/ou en même temps que l'administration de ce médicament ; toutefois, si du sang total ou du plasma sanguin est indiqué pour

augmenter le volume sanguin, il doit être administré de manière séparée (par exemple, s'il est administré simultanément, utiliser des tubulures en Y et des récipients individuels).

Une administration prolongée de tout vasopresseur puissant peut entraîner une diminution du volume plasmatique qui doit être corrigée en continu par un remplissage hydroélectrolytique approprié. Si les volumes plasmatiques ne sont pas corrigés, soit il peut réapparaître une hypotension à l'arrêt de la noradrénaline, soit la pression artérielle peut être maintenue avec le risque d'une vasoconstriction sévère, périphérique et viscérale (par exemple, diminution de la perfusion rénale), associée à une diminution du flux sanguin et de la perfusion tissulaire, ce qui entraîne une hypoxie tissulaire et une acidose lactique ultérieures et une éventuelle lésion ischémique ; une gangrène des extrémités a rarement été signalée.

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une thrombose vasculaire coronarienne, mésentérique ou périphérique, car la noradrénaline peut accroître l'ischémie et étendre la zone d'infarctus, à moins que l'administration de noradrénaline soit jugée nécessaire par le médecin traitant pour sauver la vie du patient. Des précautions particulières doivent être prises chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dysfonction rénale sévère, des cardiopathies ischémiques et une pression intracrânienne élevée.

Des précautions similaires doivent être prises chez les patients présentant une hypotension suite à un infarctus du myocarde et chez ceux atteints d'un angor, en particulier d'un angor de Prinzmetal, de diabète, d'hypertension ou d'hyperthyroïdie (voir rubrique 4.8).

Les personnes âgées peuvent être particulièrement sensibles aux effets de la noradrénaline en raison de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

L'utilisation de la noradrénaline chez les enfants n'est pas recommandée (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

La noradrénaline ne doit être administrée que par des médecins familiarisés avec son utilisation et disposant des installations appropriées pour surveiller le patient de façon adéquate. Lorsque cela est indiqué, une thérapie appropriée de remplacement du sang ou des liquides, ainsi que l'adoption de la position couchée avec élévation des jambes, doivent être instituées et maintenues avant et/ou pendant le traitement avec ce produit. Lors de la perfusion de noradrénaline, la pression artérielle et le débit doivent être vérifiés fréquemment pour éviter une hypertension. Il est donc souhaitable d'enregistrer la pression artérielle toutes les deux minutes à partir du début de l'administration jusqu'à l'obtention de la pression artérielle souhaitée, puis toutes les cinq minutes par la suite si l'administration doit être poursuivie. Le débit doit être surveillé en permanence et le patient ne doit jamais être laissé sans surveillance lorsqu'il reçoit la noradrénaline. Une hypertension peut éventuellement entraîner un œdème pulmonaire aigu, une arythmie ou un arrêt cardiaque.

Des arythmies cardiaques peuvent apparaître lorsque la noradrénaline est utilisée en association avec des agents sensibilisateurs cardiaques, et peuvent être plus probables chez les patients présentant une hypoxie ou une hypercapnie.

La perfusion de noradrénaline doit être arrêtée progressivement, car un arrêt brutal peut entraîner une chute dramatique de la pression artérielle.

L'administration dans les veines des membres inférieurs des personnes âgées et des patients atteints de maladies occlusives dues à une éventuelle vasoconstriction doit être évitée (voir rubrique 4.2 – Site de perfusion).

Extravasation

Le site de perfusion doit être vérifié fréquemment pour s'assurer de l'écoulement libre du liquide de perfusion. Des précautions doivent être prises pour éviter une extravasation de la noradrénaline dans les tissus, car il peut s'ensuivre une nécrose locale en raison de l'action vasoconstrictrice du médicament. Un blanchiment le long de la veine perfusée, parfois sans extravasation évidente, a été attribué à une constriction du vasa vasorum avec perméabilité accrue de la paroi veineuse, permettant une certaine fuite. Dans de rares cas, cela peut évoluer vers une escarrification superficielle, en particulier lors de la perfusion dans les veines des jambes chez les patients âgés ou chez ceux souffrant

d'une maladie vasculaire oblitérante. En cas de blanchiment, il faut envisager de changer le site de perfusion à intervalles réguliers pour permettre aux effets de la vasoconstriction locale de s'estomper.

IMPORTANT - Antidote pour l'ischémie d'extravasation

Pour prévenir l'apparition d'une escarre et d'une nécrose dans les zones où l'extravasation a eu lieu, la zone doit être infiltrée le plus rapidement possible avec 10 ml à 15 ml de solution saline contenant de 5 mg à 10 mg de phentolamine, un agent bloquant adrénergique. À cet effet, il est nécessaire d'utiliser une seringue munie d'une aiguille fine hypodermique et d'infiltrer la solution généreusement dans toute la zone, qui est facilement identifiée par son aspect froid, dur et pâle. Un blocage des récepteurs sympathiques par la phentolamine entraîne des modifications hyperémiques locales immédiates et visibles si la zone est infiltrée dans les 12 heures. Après constatation d'une extravasation, la phentolamine doit être administrée dès que possible et la perfusion de noradrénaline doit être arrêtée.

Ce médicament contient 71 mg de sodium par flacon de 20 ml, ce qui équivaut à 3,6 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 177 mg de sodium par flacon de 50 ml, ce qui équivaut à 8,9 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Associations à éviter

- Anesthésiques volatils halogénés : arythmie ventriculaire sévère (augmentation de l'excitabilité cardiaque).
- Antidépresseurs imipraminiques, guanéthidine, réserpine : hypertension paroxystique avec possibilité d'arythmie (inhibition de l'entrée des sympathomimétiques dans les fibres sympathiques).
- Antidépresseurs sérotoninergiques-adrénergiques : hypertension paroxystique avec possibilité d'arythmie (inhibition de l'entrée des sympathomimétiques dans les fibres sympathiques).

Associations nécessitant des précautions d'utilisation

- IMAO non-sélectifs : augmentation de l'action pressive, habituellement modérée, du sympathomimétique. À n'utiliser que sous contrôle médical strict.
- IMAO-A sélectifs, linézolide et bleu de méthylène : par extrapolation à partir des IMAO non sélectifs, risque d'augmentation de l'action pressive. À n'utiliser que sous contrôle médical strict.

La prudence est de mise lorsque la noradrénaline est utilisée avec des bêta-bloquants car il peut apparaître une hypertension sévère.

La noradrénaline doit être utilisée avec précautions avec les médicaments suivants car ils peuvent provoquer une augmentation des effets cardiaques : hormones thyroïdiennes, glycosides cardiaques, antiarythmiques.

Les alcaloïdes de l'ergot de seigle ou l'ocytocine peuvent amplifier les effets vasopresseurs et vasoconstricteurs.

L'administration concomitante de propofol et de noradrénaline peut conduire au syndrome de perfusion du propofol (PRIS).

Les solutions pour perfusion de noradrénaline ne doivent pas être mélangées avec d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la noradrénaline chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction. La noradrénaline peut altérer la perfusion placentaire et induire une

bradycardie fœtale. Elle peut également exercer un effet contractile sur l'utérus de la femme enceinte et conduire à une asphyxie fœtale en fin de grossesse. Ces risques possibles pour le fœtus doivent toutefois être comparés au bénéfice potentiel pour la mère.

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si la situation clinique de la femme justifie un traitement par la noradrénaline.

Allaitement

On ne sait pas si la noradrénaline est excrétée dans le lait maternel. La noradrénaline n'est toutefois pas absorbée par voie orale et une exposition par le lait maternel ne devrait donc pas avoir d'effets néfastes pour le nourrisson. Ce médicament peut être utilisé avec précautions pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée pour recueillir des données sur la fertilité avec la noradrénaline.

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

Aucune information n'est disponible. Les conditions dans lesquelles la noradrénaline est utilisée excluent la possibilité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le Tableau 1 énumère les effets indésirables qui ont été observés à la suite d'un traitement par noradrénaline. Ces données ont été recueillies en grande partie à partir de déclarations spontanées et, en raison des difficultés à calculer des fréquences à partir des déclarations spontanées, la fréquence des effets indésirables énumérés n'est pas connue (elle ne peut être estimée à partir des données disponibles). Les effets indésirables sont répertoriés par ordre décroissant de fréquence pour chaque classe de systèmes d'organes (CSO).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec la noradrénaline par le biais des déclarations spontanées

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Effets indésirables
Affections psychiatriques	Anxiété, insomnie.
Affections du système nerveux	Céphalées transitoires, tremblements, confusion.
Affections oculaires	Glaucome aigu.
Affections cardiaques	Bradycardie ¹ , arythmie, modifications de l'électrocardiogramme, tachycardie, choc cardiogénique, cardiomyopathie de stress.
Affections vasculaires	Hypertension, ischémie périphérique ² , y compris gangrène des extrémités, déplétion du volume plasmatique en cas d'utilisation prolongée.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Nausées et vomissements.
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention d'urine.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Extravasation, nécrose au site d'injection

¹ Bradycardie, probablement due à un réflexe d'augmentation de la pression artérielle.

² Ischémie, due à une puissante action vasoconstrictrice et à une hypoxie tissulaire.

Des surdosages ou des doses conventionnelles chez des personnes hypersensibles (par ex. patients présentant une hyperthyroïdie) peuvent entraîner une hypertension sévère avec céphalées violentes, photophobie, douleur rétrosternale lancinante, pâleur, fièvre, sudation intense et vomissements. Une hypertension peut éventuellement entraîner un œdème pulmonaire aigu, une arythmie ou un arrêt cardiaque.

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 :

Belgique

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

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage peut entraîner des céphalées, une hypertension sévère, une bradycardie réflexe, une augmentation marquée des résistances périphériques et une diminution du débit cardiaque. Ces symptômes peuvent s'accompagner de violents maux de tête, d'une hémorragie cérébrale, de photophobie, d'une douleur rétrosternale, d'une pâleur, de fièvre, d'une sudation intense, d'un œdème pulmonaire et de vomissements.

Prise en charge

En cas de surdosage accidentel, mis en évidence par une élévation excessive de la pression artérielle, réduire la vitesse de perfusion ou arrêter l'administration de ce médicament jusqu'à stabilisation de l'état du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents adrénergiques et dopaminergiques, code ATC : C01CA03.

Les effets vasculaires de la noradrénaline aux doses habituellement utilisées en clinique sont dus à la stimulation simultanée des récepteurs alpha et bêta adrénergiques du système cardio-vasculaire. Sauf dans le cœur, la noradrénaline agit principalement sur les récepteurs alpha. Il en résulte une augmentation de la force et (en l'absence d'inhibition vagale) de la vitesse de contraction du myocarde. Les résistances périphériques augmentent et les pressions diastolique et systolique sont augmentées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration intraveineuse, la noradrénaline a une demi-vie plasmatique d'environ 1 à 2 minutes.

Distribution

La noradrénaline est rapidement éliminée du plasma par la combinaison de la recapture et du métabolisme cellulaire. Elle ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

- Méthylation par la catéchol-o-méthyltransférase.
- Désamination par la monoamine oxydase (MAO).
- Le métabolite ultime de ces deux voies de biotransformation est l'acide 4-hydroxy-3-

- méthoxymandélique.
- Les métabolites intermédiaires comprennent la normétanéphrine et l'acide 3,4-dihydroxymandélique.

Élimination

Les métabolites de la noradrénaline sont excrétés dans les urines principalement sous forme de sulfoconjugués et, dans une moindre proportion, sous forme de glycuronoconjugués. Seules de faibles quantités de noradrénaline sont excrétées sous forme inchangée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée préclinique importante pour le prescripteur ne vient s'ajouter à celles déjà incluses dans les autres rubriques du RCP.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Édetate disodique

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 30°C dans une seringue en polypropylène. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8°C, sauf si la manipulation a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 ml ou 50 ml en verre transparent de type II, fermé par un bouchon en chlorobutyle et une capsule en aluminium.

Boîte de 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Réservé à un usage unique. Jeter tout contenu non utilisé.

Ce médicament est déjà dilué et prêt à l'emploi. Il doit être utilisé sans dilution préalable. Il peut être administré à l'aide d'un pousse-seringue, d'une pompe à perfusion ou d'une chambre compte-gouttes

capable de délivrer de manière précise et constante le volume minimum spécifié à un débit de perfusion strictement contrôlé, conformément aux instructions de dosage spécifiées dans la rubrique 4.2. Ce médicament se présente sous la forme d'une solution claire et incolore, pratiquement exempte de particules visibles. La solution ne doit pas être utilisée si elle apparaît légèrement jaune ou rose, ou de couleur brune, ou si elle contient des particules ou un précipité.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

- BE589404 (20 ml)
- BE600711 (50 ml)

LU :2021110220

- 0917959 : boîte de 1 flacon de 20ml
- 0917962 : boîte de 10 flacons de 20ml
- 0973152 : boîte de 1 flacon de 50 ml
- 0973166 : boîte de 10 flacons de 50 ml

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

Date de première autorisation : 25/08/2021

Date de renouvellement de l'autorisation : 05/11/2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2025

Approbation : 11/2025