

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVOPHED 8 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tartrate de norépinéphrine 8 mg (= 4 mg de norépinéphrine base).

Excipient à effet notoire :

Chaque ampoule de 4 ml contient 34 mg chlorure de sodium équivalent à environ 13,4 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution claire, incolore, sans particules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

LEVOPHED est utilisé dans les urgences pour normaliser la tension artérielle en cas d'hypotension aiguë, par exemple :

En médecine :

Collapsus en cas d'infarctus du myocarde; choc anaphylactique; coma (coma d'Addison, coma dû aux barbituriques, etc.); choc toxi-infectieux; syndrome de Waterhouse-Friderichsen; états de choc en cas de pancréatite aiguë.

En chirurgie :

Choc traumatique, hémorragique et opératoire; traitement de substitution essentiel en cas de sympathectomie étendue ou de déficience hormonale aiguë après exérèse de phéochromocytomes; brûlures graves avec état de choc.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le contenu des ampoules de LEVOPHED doit être dilué avant l'emploi. A cet effet, on utilisera une solution à 5 % de glucose avec ou sans chlorure de sodium. Le glucose est indiqué parce qu'il protège la l-norépinéphrine de l'oxydation. Pour les patients qui suivent un régime sans sel, on n'utilisera que la solution à 5 % de glucose.

LEVOPHED ne peut pas être mélangé à du plasma ou du sang total, mais sera administré séparément. La dilution est effectuée en diluant une ampoule de 4 ml dans un litre de solution. Il est indispensable de contrôler le débit de la perfusion, car la sensibilité de chaque individu est très variable. On commencera par une dose de 2 - 3 ml de solution diluée (soit 8 - 12 µg de norépinéphrine base) par minute. La tension artérielle sera mesurée à plusieurs reprises et le débit

sera réglé en fonction des valeurs tensionnelles obtenues. Un débit de perfusion de 0,5 - 1 ml de solution diluée par minute permet généralement d'obtenir des valeurs tensionnelles satisfaisantes. Ce dosage n'est toutefois pas absolu, mais dépend de l'état cardiovasculaire du patient. Il peut être nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 15 ampoules de LEVOPHED par 24 heures. La durée du traitement peut varier de quelques heures à 6 jours. Il est indispensable de soumettre ces patients à un contrôle permanent : l'administration doit être effectuée rigoureusement par voie intraveineuse (risque de nécrose tissulaire) et il est recommandé d'infuser dans une veine du pli du coude et d'éviter celles des membres inférieurs. La tension artérielle doit être mesurée toutes les deux minutes au début de la perfusion, puis toutes les cinq minutes lorsqu'elle a atteint le niveau souhaité. En cas de perfusion paraveineuse, du mésylate de phentolamine doit être infiltré dans les zones atteintes.

4.3 Contre-indications

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

Angor type Prinzmetal.

LEVOPHED ne sera pas administré aux patients en hypotension due à une diminution du volume sanguin, sauf en cas d'urgence, lorsque la circulation artérielle, coronaire et cérébrale, est maintenue par LEVOPHED dans l'attente d'une thérapie supplétive du volume sanguin. En cas d'administration ininterrompue de LEVOPHED pour maintenir la tension artérielle en l'absence de thérapie supplétive du volume sanguin, les symptômes suivants peuvent se manifester : vasoconstriction périphérique et viscérale sévère, diminution de la perfusion rénale et de la production urinaire, flux sanguin systémique faible en dépit d'une tension artérielle "normale", hypoxie tissulaire et acidose lactique.

LEVOPHED ne sera pas administré aux patients atteints d'une thrombose mésentérique ou vasculaire périphérique (en raison du risque d'ischémie accrue et d'extension du territoire infarcté), sauf si le médecin traitant juge que l'administration de LEVOPHED est nécessaire pour sauver la vie du patient.

LEVOPHED est également contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypoxie ou une hypercapnie sévère, étant donné qu'il peut provoquer des arythmies cardiaques telles qu'une tachycardie ou une fibrillation ventriculaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La norépinéphrine doit être administrée uniquement à l'hôpital par des professionnels de la santé familiarisés avec son utilisation.

LEVOPHED doit être administré avec précaution dans les affections vasculaires avec oblitération (maladie de Buerger, endartérite oblitérante) et ne peut pas être infusé dans une veine des membres inférieurs.

L'hypertension est à éviter. En raison de la puissante action de LEVOPHED et de la réponse variable aux substances vasopresseurs, il est toujours possible que la tension artérielle augmente à un niveau dangereux en cas de surdosage de ce médicament.

L'utilisation prolongée d'un vasopresseur, quel qu'il soit, peut provoquer une déplétion du volume plasmatique, qui doit être rétabli continuellement par une thérapie de substitution hydro-électrolytique. Lorsque les volumes plasmatique ne sont pas adaptés, l'hypotension peut à nouveau survenir lorsque l'administration de LEVOPHED est arrêtée ou la tension artérielle peut être maintenue avec le risque de vasoconstriction périphérique sévère aboutissant à une baisse du flux sanguin et de la perfusion tissulaire.

Une attention particulière est exigée chez les patients présentant une thrombose vasculaire périphérique, coronarienne ou mésentérique, la norépinéphrine pouvant accroître l'ischémie et étendre le territoire infarcté. Des précautions identiques doivent être prises chez les patients présentant une hypotension consécutive à un infarctus du myocarde, chez les patients présentant un angor de Prinzmetal (angine variante) et chez les patients souffrant de diabète, d'hypertension ou

d'hyperthyroïdie.

La norépinéphrine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une hypoxie sévère ou une hypercapnie.

La norépinéphrine doit être uniquement utilisée associée à une thérapie supplétive du volume sanguin appropriée. Au cours de la perfusion de norépinéphrine, la tension artérielle et le débit doivent être fréquemment vérifiés afin d'éviter une hypertension.

L'administration prolongée d'un vasopresseur puissant peut entraîner une déplétion du volume plasmatique qui doit être adaptée continuellement par une thérapie de substitution hydro-électrolytique appropriée. Si les volumes plasmatiques ne sont pas adaptés, l'hypotension peut réapparaître à l'arrêt de la perfusion. Il est également possible que la tension artérielle soit maintenue avec le risque d'une sévère vasoconstriction viscérale et périphérique (par exemple, diminution de la perfusion rénale) associée à une diminution du flux sanguin et de la perfusion tissulaire, entraînant une hypoxie tissulaire et une acidose lactique et, peut-être, une lésion ischémique.

Le débit de la perfusion de norépinéphrine doit être diminué graduellement car un arrêt brutal peut entraîner une hypotension aiguë.

Une extravasation de la solution peut provoquer une nécrose locale des tissus. Le site de perfusion doit être fréquemment vérifié. En cas d'extravasation, la perfusion doit être arrêtée et la zone doit être infiltrée immédiatement avec de la phentolamine.

Ce médicament contient 13,4 mg de sodium par ampoule, ce qui équivaut à 0,67%-10,05% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. En effet, la posologie requise peut varier entre 1 et 15 ampoules.

Utilisation chez les personnes âgées

Les patients âgés peuvent être particulièrement sensibles aux effets de la norépinéphrine.

Population pédiatrique

L'utilisation de norépinéphrine chez les enfants n'est pas recommandée.

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

L'utilisation de la norépinéphrine est déconseillée avec les anesthésiques volatiles halogénés, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, le linézolide, les antidépresseurs tricycliques, les médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques ou tout autre stimulant cardiaque parce que la combinaison peut entraîner une hypertension sévère et prolongée et d'arythmies.

Des arythmies peuvent également survenir chez les patients qui reçoivent des doses élevées de digitales ou de quinidine.

L'administration concomitante de propofol et de la norépinéphrine peut provoquer le « syndrome de perfusion du propofol » (PRIS).

Les effets de LEVOPHED peuvent être renforcés par la réserpine, la guanéthidine et la cocaïne.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La norépinéphrine peut diminuer la perfusion placentaire et donner lieu à une bradycardie fœtale. Elle peut aussi avoir un effet contractile sur l'utérus gravide et conduire à une asphyxie fœtale au dernier stade de la grossesse. Pour cette raison, ces risques éventuels pour le fœtus doivent être mis en balance avec les avantages thérapeutiques potentiels pour la mère.

Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de la norépinéphrine pendant l'allaitement.

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

Aucune information n'est disponible concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Classe de systems d'organes	Effets indésirables
Affections psychiatriques	Anxiété
Affections du système nerveux	Céphalées
Affections cardiaques	Arythmies (en cas d'utilisation en association avec des stimulants cardiaques), bradycardie, choc cardiogénique, cardiomyopathie de stress
Affections vasculaires	Hypertension, ischémie périphérique, y compris gangrène des mains et des pieds, diminution du volume plasmatique en cas d'utilisation prolongée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Nécrose due à une extravasation au site de perfusion

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, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be).

4.9 Surdosage

Un surdosage de LEVOPHED provoquer une hypertension sévère associée à des céphalées, ainsi qu'une bradycardie réflexe, une augmentation sensible de la résistance périphérique et une diminution du débit cardiaque.

Ces symptômes peuvent s'accompagner de maux de tête violents, œdème pulmonaire, photophobie, douleur rétrosternale, pâleur, sudation intense et vomissements. En cas de surdosage, le traitement doit être interrompu et un traitement approprié adapté doit être initié.

Les effets hypertenseurs de LEVOPHED peuvent être traités par un inhibiteur de la MAO tel que le mésylate de phentolamine (5 à 10 mg) par voie intraveineuse. Cette dose peut être répétée si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: substances adrénérgiques et dopaminérgiques, code ATC: C01CA03.

LEVOPHED est l'hormone vasoconstrictrice de la médullosurrénale et le neurotransmetteur du système nerveux orthosympathique. Il entraîne une vasoconstriction généralisée au niveau des artères et des artéioles périphériques, sans effet sur le débit cardiaque et sans provoquer de vasoconstriction des artères coronaires ; à ce niveau, il a une action plutôt vasodilatatrice.

Son action vasopressive est immédiate et réversible. Dans certains cas, LEVOPHED entraîne une bradycardie en tant que conséquence indirecte de l'augmentation de la tension artérielle et provoque également une dilatation des artères coronaires, ce qui est particulièrement favorable au métabolisme du myocarde.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

LEVOPHED est presque totalement inactif lors d'une administration par voie orale.

Par voie parentérale, les nerfs adrénergiques absorbent rapidement LEVOPHED à partir des vaisseaux sanguins. Il est rapidement inactivé au niveau de ces nerfs, essentiellement par l'enzyme catéchol-O-méthyltransférase (= COMT); la monoamine-oxydase(= MAO) intervient probablement aussi dans l'inactivation de LEVOPHED, quoique dans une mesure limitée. Moins de 5 % d'une dose infusée de LEVOPHED est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de données.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Eau pour injection q.s. ad 4 ml.

6.2 Incompatibilités

LEVOPHED ne peut pas être mélangé à du plasma ou du sang total mais sera administré séparément.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 10 ampoules de 4 ml de norépinéphrine base.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Hospira Benelux BVBA
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

Belgique

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

BE043635

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

- A. Date de première autorisation:
- B. Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2021

Date d'approbation du texte : 11/2021

BEL 21K09