



CODE À BARRES 3 SUR 9

6933180G

POINTS SAILLANTS DES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Ces points saillants ne comprennent pas tous les renseignements nécessaires pour utiliser l'ÉPINÉPHRINE INJECTABLE, USP de façon sécuritaire et efficace. Voir les renseignements thérapeutiques complets pour l'ÉPINÉPHRINE INJECTABLE, USP.

ÉPINÉPHRINE INJECTABLE, USP pour administration par voie intraveineuse
Approbation initiale aux États-Unis : 1939

INDICATIONS ET UTILISATION

L'épinéphrine est un agoniste alpha et bêta adrénergique non sélectif indiqué pour augmenter la tension artérielle moyenne chez les patients adultes souffrant d'hypotension associée au choc septique. (1.1)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- Hypotension associée au choc septique (2.2)
 - Diluer l'épinéphrine dans une solution de dextrose avant la perfusion.
 - Injecter l'épinéphrine dans une grosse veine.
 - Augmenter la dose de 0,05 mcg/kg/min à 2 mcg/kg/min pour atteindre la tension artérielle souhaitée.
 - Sevrer graduellement.

FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Injection : seringue préremplie à dose unique de 1 mg/10 mL (0,1 mg/mL). (3)

CONTRE-INDICATIONS

Aucune. (4)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Surveiller fréquemment la tension artérielle. (5.1)
- Augmente le débit cardiaque et provoque une vasoconstriction périphérique. (5.2)
- Peut provoquer des arythmies cardiaques et une ischémie myocardique. (5.3)
- Éviter l'extravasation dans les tissus, ce qui peut causer une nécrose locale. (5.4)
- Constriction des vaisseaux sanguins rénaux pouvant entraîner une oligurie ou une insuffisance rénale. (5.5)
- Avertissement concernant les sulfites. (5.6)

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents de l'épinéphrine administrée par voie générale sont les maux de tête, l'anxiété, l'appréhension, l'agitation, les tremblements, la faiblesse, les étourdissements, la transpiration, les palpitations, la pâleur, le froid périphérique, les nausées/vomissements et/ou les difficultés respiratoires. Des arythmies, y compris une fibrillation ventriculaire fatale, des augmentations rapides de la tension artérielle provoquant une hémorragie cérébrale et une angine ont été observées. (6.1)

Pour déclarer des EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS, communiquez avec Amphastar Pharmaceuticals, Inc. au 1 800 423-4136 ou avec la FDA au 1 800 FDA-1088 ou à l'adresse www.fda.gov/medwatch.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Les médicaments qui contrent les effets vasopresseurs de l'épinéphrine comprennent les alfabloquants, les vasodilatateurs comme les nitrates, les diurétiques, les antihypertenseurs et les alcaloïdes de l'ergot. (7.1)
- Les médicaments qui potentialisent les effets de l'épinéphrine comprennent les sympathomimétiques, les bêtabloquants, les antidépresseurs tricycliques inhibiteurs de la monoamine oxydase, les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase, la clonidine, le doxapram, l'oxytocine, la lévothyroxine sodique et certains antihistaminiques. (7.2)
- Les médicaments qui augmentent l'effet arythmogène de l'épinéphrine comprennent les bêtabloquants, les anesthésiques au cyclopropane et aux hydrocarbures halogénés, la quinidine, les antihistaminiques, les hormones thyroïdiennes exogènes, les diurétiques et les glycosides cardiaques. Surveiller l'apparition d'arythmies cardiaques. (7.3)
- Les médicaments provoquant une déplétion potassique (hypokaliémiants), y compris les corticostéroïdes, les diurétiques et la théophylline, potentialisent les effets hypokaliémiques de l'épinéphrine. (7.4)

UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

- Grossesse : Peut nuire au fœtus (8.1)
- Les patients âgés et les femmes enceintes peuvent présenter un risque plus élevé de présenter des effets indésirables lorsque l'épinéphrine est administrée par voie parentérale. (8.1, 8.5)

Révisé : Août 2022**RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS : CONTENU*****1 INDICATIONS ET UTILISATION**

1.1 Hypotension associée au choc septique

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Considérations générales

2.2 Hypotension associée au choc septique

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS**4 CONTRE-INDICATIONS****5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

5.1 Hypertension

5.2 Œdème pulmonaire

5.3 Arythmies cardiaques et ischémie

5.4 Extravasation et nécrose tissulaire en cas de perfusion intraveineuse

5.5 Insuffisance rénale

5.6 Réactions allergiques associées au sulfite

6 EFFETS INDÉSIRABLES**7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

7.1 Médicaments antagonisant les effets vasopresseurs de l'épinéphrine

7.2 Médicaments potentialisant les effets vasopresseurs de l'épinéphrine

7.3 Médicaments potentialisant les effets arythmogènes de l'épinéphrine

7.4 Médicaments potentialisant les effets hypokaliémiques de l'épinéphrine

8 UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

8.1 Grossesse

8.2 Allaitement

8.4 Utilisation chez les enfants

8.5 Utilisation chez les personnes âgées

10 SURDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

12.1 Mode d'action

12.2 Pharmacodynamique

12.3 Pharmacocinétique

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fertilité

13.2 Toxicologie ou pharmacologie animale

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Hypotension associée au choc septique

16 CONTENU DE LA TROUSSE/CONSERVATION ET MANIPULATION

* Les sections ou sous-sections omises dans les renseignements thérapeutiques complets ne sont pas énumérées.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS**1 INDICATIONS ET UTILISATION****1.1 Hypotension associée au choc septique**

Épinéphrine injectable, USP, 1 mg/10 mL (0,1 mg/mL) est indiquée pour augmenter la tension artérielle moyenne chez les patients adultes souffrant d'hypotension associée au choc septique.

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**2.1 Considérations générales**

Inspecter visuellement pour déceler toute particule ou décoloration, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser si la solution est colorée ou trouble, ou si elle contient des particules. Jeter toute portion inutilisée.

2.2 Hypotension associée au choc septique

Diluer l'épinéphrine dans du dextrose injectable à 5 %, USP, ou dans une solution de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium. Ces liquides contenant du dextrose offrent une protection contre une perte importante d'efficacité thérapeutique par oxydation. La dilution dans une solution saline seulement est déconseillée. Si cela est indiqué, administrer le sang entier ou le plasma séparément.

Ajouter tout le contenu de la seringue préremplie d'épinéphrine à 1 000 mL d'une solution contenant du dextrose à 5 %. Chaque mL de cette dilution contient 1 mcg d'épinéphrine. Dans la mesure du possible, administrez des perfusions d'épinéphrine dans une grosse veine. Éviter d'utiliser une technique de raccordement du cathéter, car toute obstruction de la circulation sanguine autour de la tubulure pourrait causer une stase et une augmentation de la concentration locale du médicament. Éviter les veines de la jambe chez les patients âgés ou ceux souffrant de maladies vasculaires occlusives.

Afin de fournir un soutien hémodynamique en cas d'hypotension associée au choc septique chez les patients adultes, la vitesse de perfusion suggérée de l'épinéphrine administrée par voie intraveineuse est de 0,05 mcg/kg/min à 2 mcg/kg/min, et elle est titrée pour atteindre la pression artérielle moyenne (PAM) souhaitée. La posologie peut être ajustée périodiquement, par exemple toutes les 10 à 15 minutes, par paliers de 0,05 mcg/kg/min à 0,2 mcg/kg/min, pour atteindre la valeur cible de tension artérielle souhaitée.

Après la stabilisation hémodynamique, le sevrage se fait progressivement, par exemple en diminuant les doses d'épinéphrine toutes les 30 minutes sur une période de 12 à 24 heures.

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Injection : seringue préremplie à dose unique de 10 mL contenant 1 mg/10 mL (0,1 mg/mL) d'épinéphrine sous forme de chlorhydrate dans une solution stérile, limpide et incolore.

4 CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**5.1 Hypertension**

Comme la réponse individuelle à l'épinéphrine peut varier considérablement, il convient de surveiller fréquemment la tension artérielle et de la titrer afin d'éviter des augmentations excessives de la tension artérielle.

Les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou des antidépresseurs de type triptyline ou imipramine peuvent présenter une hypertension grave et prolongée lorsqu'ils reçoivent de l'épinéphrine.

5.2 Œdème pulmonaire

L'épinéphrine augmente le débit cardiaque et provoque une vasoconstriction périphérique, ce qui peut entraîner un œdème pulmonaire.

5.3 Arythmies cardiaques et ischémie

L'épinéphrine peut provoquer des arythmies cardiaques et une ischémie myocardique chez les patients, en particulier chez les patients souffrant de maladie coronarienne ou de cardiomyopathie [voir la section Effets indésirables (6) et la section Interactions médicamenteuses (7.3)].

5.4 Extravasation et nécrose tissulaire en cas de perfusion intraveineuse

Éviter l'extravasation de l'épinéphrine dans les tissus pour éviter une nécrose locale. Lorsque l'épinéphrine injectable est administrée par voie intraveineuse, vérifier fréquemment le point de perfusion afin de s'assurer qu'elle s'écoule librement. Le blémissement de la peau le long de la veine perfusée, parfois sans extravasation évidente, peut être attribué à la constriction du vasa vasorum avec une perméabilité accrue de la paroi veineuse, entraînant une fuite. Dans de rares cas, ces effets peuvent aussi évoluer vers une escarre superficielle. Par conséquent, si un blémissement se produit, il faut envisager de changer le point de perfusion à intervalles réguliers

pour permettre aux effets de la vasoconstriction locale de s'estomper.

Les perfusions de catécholamines dans la veine de la cheville peuvent provoquer une gangrène dans un membre inférieur.

Antidote contre l'ischémie secondaire à l'extravasation : Pour prévenir la formation l'escarrification et la nécrose dans les zones d'extravasation, procéder à l'infiltration dans la zone, de 10 à 15 mL de solution saline contenant de 5 à 10 mg de phentolamine, un agent bloquant adrénergique. Utiliser une seringue munie d'une aiguille hypodermique fine et infiltrer généreusement la solution dans toute la zone concernée, qui est facilement identifiable par son aspect froid, dur et pâle. Le blocage sympathique causé par la phentolamine entraîne une hyperémie locale immédiate et visible si la zone est infiltrée après 12 heures.

5.5 Insuffisance rénale

L'épinéphrine rétrécit les vaisseaux sanguins rénaux, ce qui peut entraîner une oligurie ou une insuffisance rénale.

5.6 Réactions allergiques associées au sulfite

Contient du bisulfite de sodium, qui peut provoquer des réactions allergiques légères à graves, y compris des épisodes d'anaphylaxie ou d'asthme, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'allergies. La présence de bisulfite de sodium dans ce produit ne doit pas empêcher son utilisation pour le traitement de l'hypotension associée au choc septique, même si le patient est sensible aux sulfites, car les solutions alternatives à l'épinéphrine dans une situation potentiellement mortelle peuvent ne pas être satisfaisantes. Chez les patients vulnérables, envisager d'utiliser une préparation d'épinéphrine ou un autre vasoconstricteur qui ne contient pas de bisulfite de sodium.

6 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants sont abordés dans d'autres parties de l'étiquette :

- Hypertension [voir le point (5.1) de la section Mises en garde et précautions]
- Œdème pulmonaire [voir le point (5.2) de la section Mises en garde et précautions]
- Arythmies cardiaques et ischémie [voir le point (5.3) de la section Mises en garde et précautions]
- Extravasation et nécrose tissulaire en cas de perfusion intraveineuse [voir le point (5.4) de la section Mises en garde et précautions]
- Insuffisance rénale [voir le point (5.5) de la section Mises en garde et précautions]
- Réactions allergiques associées au sulfite [voir le point (5.6) de la section Mises en garde et précautions]

Les effets indésirables suivants associés à la perfusion d'épinéphrine ont été signalés dans la littérature. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire et qu'on ignore la taille de la population, il n'est pas toujours possible d'évaluer précisément leur fréquence ou d'établir une relation de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles cardiovasculaires : tachycardie, tachycardie supraventriculaire, arythmie ventriculaire, ischémie myocardique, infarctus du myocarde, ischémie des membres, œdème pulmonaire

Troubles gastro-intestinaux: Nausée, vomissement

Troubles généraux et affection au point d'injection : Douleur thoracique, extravasation

Troubles métaboliques : hypoglycémie, hyperglycémie, résistance à l'insuline, hypokaliémie, acidose lactique

Troubles du système nerveux: Maux de tête, nervosité, paresthésie, tremblements, AVC,

Troubles du système nerveux central

Troubles psychiatriques : Excitabilité

Troubles rénaux : Insuffisance rénale

Troubles respiratoires: Œdème pulmonaire, râles

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés: Diaphorèse, pâleur, horripilation, blémissement de la peau, nécrose cutanée avec extravasation

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**7.1 Médicaments antagonisant les effets vasopresseurs de l'épinéphrine**

- Alpha-bloquants, tels que la phentolamine
- Vasodilatateurs, tels que les nitrates
- Diurétiques
- Antihypertenseurs
- Alcaloïdes de l'ergot
- Antipsychotiques à base de phénothiazine

7.2 Médicaments potentialisant les effets vasopresseurs de l'épinéphrine

- Sympathomimétiques
- Bêta-bloquants, tels que le propranolol
- Antidépresseurs tricycliques
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)
- Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT), tels que l'entacapone
- Clonidine
- Doxapram
- Oxytocine

7.3 Médicaments potentialisant les effets arythmogènes de l'épinéphrine

Les patients qui reçoivent de manière concomitante l'un des médicaments suivants doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler l'apparition d'arythmies cardiaques [*voir le point (5.6) de la section Mises en garde et précautions et la section Effets indésirables (6)*].

- Bêta-bloquants, tels que le propranolol
- Cyclopropane ou anesthésiques à base d'hydrocarbures halogénés, tels que l'halothane
- Antihistaminiques
- Hormones thyroïdiennes
- Diurétiques
- Glycosides cardiaques, tels que les glycosides digitaliques
- Quinidine

7.4 Médicaments potentialisant les effets hypokaliémiques de l'épinéphrine

- Diurétiques, agents appauvrissant le potassium
- Corticostéroïdes
- Théophylline

8 UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

8.1 Grossesse

Résumé des risques

Les données limitées publiées sur l'utilisation d'épinéphrine chez les femmes enceintes ne suffisent pas pour déterminer un risque de malformations congénitales majeures ou de fausses couches associé au médicament. Cependant, l'utilisation d'épinéphrine pendant le travail ou l'accouchement comporte des risques pour la mère et le fœtus, ainsi que des risques liés à une hypotension non traitée associée au choc septique (*voir la section Considérations cliniques*). Des études sur la reproduction animale ont montré que l'épinéphrine avait des effets indésirables sur le développement des lapines gravides (gastroschisis), des souris (effets tératogéniques, mort de l'embryon et retard de l'ossification) et des hamsters (mort de l'embryon et retard de l'ossification) pendant l'organogenèse, après l'administration de doses environ 15 fois, 3 fois et 2 fois, respectivement, la dose journalière maximale recommandée par voie intramusculaire ou sous-cutanée (voir la section Données).

Le risque naturel estimé d'anomalies congénitales majeures et de fausse couche pour la population indiquée est inconnu. Toutes les grossesses présentent un risque naturel d'anomalie congénitale, de perte ou d'autres résultats négatifs. Au sein de la population générale des États-Unis, le risque naturel estimé d'anomalies congénitales majeures et de fausses couches dans les cas de grossesses cliniquement reconnues est de 2 à 4 % et de 15 à 20 %, respectivement.

Considérations cliniques

L'hypotension associée au choc septique est une urgence médicale liée à la grossesse qui peut être fatale si elle n'est pas traitée. Retarder le traitement chez les femmes enceintes présentant une hypotension associée au choc septique peut augmenter le risque de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale. Ne pas différer un traitement de maintien de la vie à une femme enceinte.

Travail ou accouchement

L'épinéphrine inhibe habituellement les contractions spontanées ou induites par l'ocytocine de l'utérus humain gravide et peut retarder la deuxième phase du travail. Éviter l'épinéphrine pendant la deuxième phase du travail. À des doses suffisantes pour réduire les contractions utérines, le médicament peut causer une période prolongée d'atonie utérine accompagnée d'une hémorragie. Éviter l'épinéphrine en obstétrique lorsque la tension artérielle maternelle dépasse 130/80 mmHg.

Bien que l'épinéphrine puisse améliorer l'hypotension associée au choc septique et à l'anaphylaxie chez la femme enceinte, elle peut entraîner une vasoconstriction utérine, une diminution du débit sanguin utérin et une anoxie fœtale.

Données

Données sur les animaux

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal chez des lapines gravides ayant reçu des doses pendant la période d'organogenèse (jours 3 à 5, 6 à 7 ou 7 à 9 de gestation), l'épinéphrine a causé des effets tératogènes (y compris un gastroschisis) à des doses environ 15 fois supérieures à la dose intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse maximale recommandée (à une dose sous-cutanée chez la mère de 1,2 mg/kg/jour, pendant 2 à 3 jours, en mg/m²). Les animaux traités aux jours 6 et 7 présentaient un nombre réduit d'implantations.

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal, des souris gravides ont reçu de l'épinéphrine (0,1 à 10 mg/kg/jour) du 6e au 15e jour de la gestation. Des effets tératogènes, la mort de l'embryon et des retards dans l'ossification squelettique ont été observés à des doses environ 3 fois supérieures à la dose intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse maximale recommandée (à une dose sous-cutanée chez la mère de 1 mg/kg/jour pendant 10 jours, sur une base de mg/m²). Ces effets n'ont pas été observés chez les souris à des doses environ 2 fois supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée par voie intramusculaire ou sous-cutanée (à une dose sous-cutanée chez la mère de 0,5 mg/kg/jour pendant, 10 jours, sur une base de mg/m²).

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal chez des hamsters gravides ayant reçu des doses pendant la période d'organogenèse du 7e au 10e jour de la gestation, l'épinéphrine a entraîné une réduction de la taille de la portée et un retard de l'ossification squelettique à des doses environ 2 fois supérieures à la dose intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse maximale recommandée (à une dose sous-cutanée chez la mère de 0,5 mg/kg/jour, sur une base de mg/m²).

8.2 Allaitement

Résumé des risques

Il n'existe aucune donnée concernant la présence d'épinéphrine dans le lait maternel ou les effets de l'épinéphrine sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. Cependant, en raison de sa faible biodisponibilité orale et de sa courte demi-vie, l'exposition à l'épinéphrine devrait être très faible chez le nourrisson allaité. Le manque de données cliniques pendant l'allaitement ne permet pas de déterminer clairement les effets de l'épinéphrine chez un nourrisson allaité.

8.4 Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de l'épinéphrine n'ont pas été établies chez les enfants en état de choc septique.

8.5 Utilisation chez les personnes âgées

Les études cliniques sur l'épinéphrine pour le traitement de l'hypotension associée au choc septique ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes. En général, la sélection de la dose pour un patient âgé doit être effectuée avec prudence, en commençant habituellement à l'extrémité inférieure du dosage, ce qui reflète la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux.

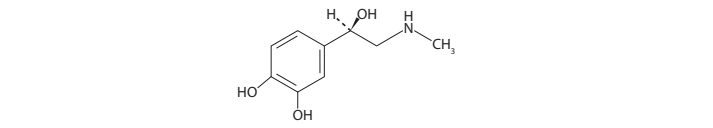
10 SURDOSAGE

Le surdosage d'épinéphrine peut entraîner une hausse très marquée de la tension artérielle, ce qui risque de provoquer une hémorragie vasculaire cérébrale, en particulier chez les patients âgés. Le surdosage peut également entraîner un œdème pulmonaire en raison de la constriction vasculaire périphérique associée à une stimulation cardiaque. Le surdosage d'épinéphrine peut également causer une bradycardie transitoire suivie d'une tachycardie, qui peut s'accompagner d'arythmies cardiaques potentiellement mortelles. Des contractions ventriculaires prématurées peuvent apparaître dans la minute suivant l'injection et peuvent être suivies d'une tachycardie ventriculaire multifocale (rythme prébrillation). L'atténuation des effets ventriculaires peut être suivie d'une tachycardie auriculaire et parfois d'un bloc auriculoventriculaire. Des cas d'ischémie et d'infarctus du myocarde, de cardiomyopathie, de pâleur extrême et de froideur de la peau, d'acidose métabolique due à des taux élevés d'acide lactique dans le sang et d'insuffisance rénale ont également été signalés.

L'épinéphrine est rapidement inactivée dans l'organisme et le traitement en cas de surdosage consiste principalement en des soins de soutien. Le traitement de l'œdème pulmonaire consiste en l'administration des alphabloquants adrénergiques d'action rapide (comme le mésylate de phentolamine) et d'une assistance respiratoire. Le traitement des arythmies consiste en l'administration de bêtabloquants (comme le propranolol). Au besoin, les effets vasopresseurs peuvent être contrés par des vasodilatateurs (comme les nitrites) ou des alphabloquants adrénergiques d'action rapide. Si l'hypotension persiste après de telles mesures, il peut être nécessaire d'administrer un autre agent vasopresseur.

11 DESCRIPTION

L'épinéphrine, USP, est un agoniste alpha et bêta-adrénergique non sélectif dont le nom chimique est (*R*)-4-(1-hydroxy-2-(méthylamino)éthyl)benzène-1,2-diol, une poudre microcristalline blanche. Sa formule structurelle est la suivante :



La masse moléculaire de l'épinéphrine est de 183,2.

La solution d'épinéphrine se détériore rapidement en cas d'exposition à l'air ou à la lumière, elle devient rose en raison de l'oxydation l'adrénochrome et brune en raison de la formation de mélanine.

Épinéphrine injectable, USP, 1 mg/10 mL (0,1 mg/mL) est fournie sous forme de solution aqueuse stérile limpide, incolore et apyrogène. Chaque mL de solution contient de l'épinéphrine (0,1 mg) comme ingrédient actif et les ingrédients inactifs suivants : acide citrique monohydraté (3,3 mg), EDTA disodique dihydraté (0,004 mg), chlorure de sodium (8,2 mg), citrate de sodium dihydraté (1,5 mg), métabisulfite de sodium et eau pour préparations injectables. Une solution d'acide chlorhydrique est ajoutée pour dissoudre l'ingrédient actif. Une solution d'hydroxyde de sodium est ajoutée pour ajuster le pH. L'azote est utilisé pour la protection de la couverture.

La solution doit être diluée avant son administration par voie intraveineuse.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mode d'action

L'épinéphrine agit sur les récepteurs alpha (α)- et bêta (β)-adrénergiques. Le mécanisme de l'augmentation de la tension artérielle est triple : une stimulation directe du myocarde qui augmente la force de la contraction ventriculaire (action inotrope positive), une augmentation de la fréquence cardiaque (action chronotrope positive) et une vasoconstriction périphérique.

12.2 Pharmacodynamique

Utilisation intraveineuse pour l'hypotension associée au choc septique

L'administration intraveineuse d'épinéphrine entraîne une augmentation de la tension artérielle systolique et de la fréquence cardiaque. Des diminutions de la résistance vasculaire systémique et de la tension artérielle diastolique sont observées à de faibles doses d'épinéphrine en raison de la vasodilatation médiée par les récepteurs β₂, mais elles sont supplantées par la vasoconstriction périphérique médiée par les récepteurs α₁ à des doses plus élevées, ce qui entraîne une augmentation de la tension artérielle diastolique. Le délai d'augmentation de la tension artérielle après une dose intraveineuse d'épinéphrine est inférieur à 5 minutes et la compensation de la tension artérielle se produit dans les 20 minutes. La plupart des lits vasculaires sont rétrécis, notamment les lits rénaux, splanchniques, muqueux et cutanés.

12.3 Pharmacocinétique

Après une injection intraveineuse, l'épinéphrine est rapidement éliminée du plasma avec une demi-vie efficace inférieure à 5 minutes. Après une perfusion intraveineuse continue, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en 10 à 15 minutes. Chez les patients en état de choc septique, l'épinéphrine affiche une pharmacocinétique proportionnelle à la dose dans la plage posologique de perfusion de 0,03 à 1,7 mcg/kg/min.

L'épinéphrine est largement métabolisée et seule une petite quantité est excrétée sous forme inchangée.

L'épinéphrine est rapidement dégradée en acide vanillylmandélique, un métabolite inactif, par la monoamine-oxydase et la catéchol-O-méthyltransférase qui sont exprimées abondamment dans le foie, les reins et d'autres tissus extraneuronaux. Les tissus qui contribuent le plus à l'élimination de l'épinéphrine exogène en circulation sont le foie (32 %), les reins (25 %), les muscles squelettiques (20 %) et les organes mésentériques (12 %).

Populations spécifiques

Personnes âgées

Dans une étude pharmacocinétique portant sur des perfusions d'épinéphrine de 45 minutes administrées à des hommes en bonne santé âgés de 20 à 25 ans et à des hommes en bonne santé âgés de 60 à 65 ans, la clairance plasmatique métabolique moyenne de l'épinéphrine à l'état d'équilibre était plus élevée chez les hommes plus âgés (144,8 contre 78 mL/kg/min pour une perfusion de 14,3 ng/kg/min).

Poids corporel

Il a été démontré que le poids corporel influe sur la pharmacocinétique de l'épinéphrine. Un poids corporel plus élevé était associé à une clairance plasmatique plus élevée de l'épinéphrine et à un plateau de concentration plus bas.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Aucune étude à long terme n'a été réalisée pour évaluer la carcinogénicité de l'épinéphrine. Il a été démontré que l'épinéphrine et d'autres catécholamines présentent un potentiel mutagène *in vitro*. L'épinéphrine s'est révélée positive dans le test de mutation inverse de la bactérie *Salmonella*, *positive dans le test de lymphome de souris et négative dans le test de micronoyau in vivo*. L'épinéphrine est un mutagène oxydatif d'après l'essai de mutation inverse (test de mutagénicité WP2) sur les bactéries *E. coli*. Cela ne devrait pas empêcher l'utilisation de l'épinéphrine dans les conditions indiquées à la section Indications et utilisation.

La capacité de l'épinéphrine à altérer les performances de reproduction n'a pas été évaluée, mais il a été démontré que l'épinéphrine diminue l'implantation chez les lapines ayant reçu une dose sous-cutanée de 1,2 mg/kg/jour (15 fois la dose quotidienne intramusculaire ou sous-cutanée maximale chez l'homme) au cours des jours 3 à 9 de gestation.

13.2 Toxicologie ou pharmacologie animale

L'épinéphrine a été associée à des effets métaboliques, à une diminution de la conductivité du mésentère, des coronaires et des reins dans un modèle ovin de choc septique. Les données de l'étude sur l'hémolyse ont montré que l'épinéphrine à une dilution de 1:1000 n'est pas hémolytique. La perfusion d'épinéphrine a augmenté de façon significative la PAM (69 contre 86 mmHg) et le débit cardiaque (6,4 contre 7,1 L/min) et a diminué le débit sanguin rénal (330 contre 247 mL/min).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Hypotension associée au choc septique

Quatorze études cliniques tirées de la littérature documentent le fait que l'épinéphrine augmente la pression artérielle moyenne (PAM) chez les patients souffrant d'hypotension associée au choc septique.

16 CONTENU DE LA TROUSSE/CONSERVATION ET MANIPULATION

Épinéphrine injectable, USP, 1 mg/10 mL (0,1 mg/mL) est une solution transparente incolore offerte dans une seringue préremplie Luer-Jet™ Luer-Lock conditionnée dans une boîte.

Elle est fournie avec la présentation suivante.

Unité de vente	Concentration
NDC 76329-3318-1	(Stock No. 3318)
Emballage sous film de 10 boîtes individuelles (10 ml chacune)	1 mg/10 mL (0,1 mg/mL)

L'épinéphrine est sensible à la lumière. Conserver à l'abri de la lumière jusqu'à l'utilisation. Ne pas réfrigérer. Protéger du gel. Conserver à température ambiante, entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F). (Voir la température ambiante contrôlée de l'USP.) Protéger des alcalis et des agents oxydants.

Sur ordonnance seulement

Fabriqué par :

INTERNATIONAL MEDICATION SYSTEMS, LIMITED

So. EL MONTE, CA 91733, ÉTATS-UNIS

Une société d'Amphastar Pharmaceuticals

©INTERNATIONAL MEDICATION SYSTEMS, LIMITED 2022

RÉV. 22 AOÛT

CC File no.: 6933180/8-22

Date: 8/10/22

Product: Epinephrine Inj., USP

Flat Size: 8" x 15"

Folded size: 4" x 3"

Scale: 100%

Color: Black