



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} février 2012

PHENYLEPHRINE RENAUDIN 50 µg/ml, solution injectable
B/10 ampoules de 10 ml (CIP : 580 564-2)

PHENYLEPHRINE RENAUDIN 100 µg/ml, solution injectable
B/10 ampoules de 5 ml (CIP : 580 569-4)

Laboratoire RENAUDIN

phényléphrine (sous forme de chlorhydrate)

Code ATC : C01CA06 (agents dopaminergiques et adrénergiques)

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la santé publique

Date de l'AMM : 25/08/2011 (procédure nationale abrégée)

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate de phényléphrine

1.2. Indications thérapeutiques

- « Traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie générale et de l'anesthésie loco-régionale qu'elle soit rachidienne ou péridurale et pratiquée pour un acte chirurgical ou obstétrical,
- Traitement préventif de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne pour un acte chirurgical ou obstétrical. »

1.3. Posologie

« La phényléphrine devra être uniquement utilisée par ou sous la responsabilité du médecin anesthésiste.

Bolus IV : La dose habituelle est de 50 µg en bolus, renouvelable jusqu'à l'obtention de l'effet recherché.

Les doses peuvent être augmentées en cas d'hypotension sévère, sans dépasser 100 µg en bolus.

Perfusion continue : La dose initiale est de 25 à 50 µg/min. Les doses peuvent être augmentées ou diminuées pour maintenir la pression artérielle systolique proche de sa valeur de base.

Des doses entre 25 et 100 µg/min ont été considérées comme efficaces pour maintenir la pression artérielle maternelle. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

C	Système cardiovasculaire
C01	Médicaments en cardiologie
C01C	Stimulants cardiaques, glucosides cardiotoniques exclus
C01CA	Adrénrgiques et dopaminergiques
C01CA06	Phényléphrine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables :

Spécialités disposant des mêmes indications que PHENYLEPHRINE RENAUDIN :

- EPHEDRINE RENAUDIN 30mg/ml et 3 mg/ml
- EPHEDRINE AGUETTANT 30mg/ml et 3 mg/ml

Ces spécialités ont un SMR important et sont agréées aux Collectivités. Ces spécialités ont un usage bien établi dans leurs indications.

2.2.2 Médicaments non strictement comparables :

- Il existe une spécialité à base de phényléphrine injectable agréée aux Collectivités, NEOSYNEPHRINE AP-HP 5 mg/ml¹ solution injectable, indiquée « dans les états lipothymiques sans cause organique ».

En pratique², les anesthésistes l'utilisent pour éviter les vasodilations induites lors des rachianesthésies et des péridurales, ainsi que chez les coronariens et les sujets âgés.

A la différence de PHENYLEPHRINE RENAUDIN, cette spécialité contient un conservateur anti-oxydant (métabisulfite de sodium) et sa concentration est plus élevée ce qui nécessite plusieurs dilutions avant administration.

- Autres médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique, ayant une indication dans la prise en charge des chutes tensionnelles :
Spécialités à base d'adrénaline, dopamine ou noradrénaline.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des produits de remplissage vasculaire (colloïdes et cristalloïdes) visant à prévenir ou traiter une hypotension artérielle au cours d'une anesthésie.

¹ Agrément aux Collectivités en 1982, sous son ancien nom NEOSYNEPHRINE BADRIAL 5 mg/ml.

² - Communiqué de presse : Rencontres Afssaps - SFAR sur la gestion et l'accompagnement des difficultés d'approvisionnement en médicaments utilisés en anesthésie et en réanimation. Afssaps, 1^{er} septembre 2011. Consultable sur www.afssaps.fr

- « Fiche phényléphrine – Néosynéphrine AP-HP », Afssaps, 1^{er} septembre 2011. Consultable sur www.afssaps.fr

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Données d'efficacité

Le dossier de la firme repose sur des données issues d'une revue de la littérature. L'AMM de PHENYLEPHRINE RENAUDIN a été octroyée sur la base de ces données, la phényléphrine étant reconnue comme d'usage médical bien établi dans le traitement et la prévention de l'hypotension lors d'une anesthésie.

Le laboratoire a cité 15 références bibliographiques : revues générales, rapports de conférences, recommandations pour la pratique clinique et publications d'études cliniques relatives à l'usage de la phényléphrine en chirurgie générale et en obstétrique.

Parmi les études fournies par la firme, une étude³ a évalué l'efficacité de la phényléphrine en prévention des hypotensions au cours d'une anesthésie générale (hors AMM), une étude⁴ avait pour objectif la recherche de dose efficace de phényléphrine en prévention des hypotensions lors d'une rachianesthésie et une étude⁵ avait pour objectif d'évaluer les effets systémiques et pulmonaires de la phényléphrine versus la noradrénaline lors d'une anesthésie générale chez des patients avec une hypertension artérielle pulmonaire.

Deux autres études cliniques avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la phényléphrine dans une de ses indications :

- Une étude⁶ comparative évaluant la phényléphrine versus l'éphédrine dans le traitement de l'hypotension artérielle au cours de la rachianesthésie pour césarienne suggère que la phényléphrine est aussi efficace que l'éphédrine dans cette indication.

- Une étude⁷ comparative évaluant l'efficacité de l'association éphédrine et phényléphrine par rapport à celle de l'éphédrine seule dans la prévention de l'hypotension artérielle au cours de la rachianesthésie pour césarienne a montré une incidence plus faible de l'hypotension dans le groupe éphédrine + phényléphrine que dans le groupe éphédrine seule.

La phényléphrine injectable est déjà disponible en France⁸ depuis de nombreuses années et reconnue d'usage médical bien établi dans la prise en charge des hypotensions sous anesthésie. Ses utilisations dans les indications de PHENYLEPHRINE RENAUDIN sont documentées.

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP, les effets indésirables pouvant survenir avec PHENYLEPHRINE RENAUDIN sont :

- maux de tête
- bradycardie reflexe
- excitabilité
- agitation
- rarement arythmie

³ Imran M., Kahn F.H., Khan M.A. Attenuation of hypotension using phenylephrine during induction of anaesthesia with propofol. Med. Assoc. 2007, vol 57; 543-547

⁴ Tanaka M., Balki M., Parkes R.K., et al. ED95 of phenylephrine to prevent spinal-induced hypotension and/or nausea at elective cesarean delivery. International Journal of Obstetric Anesthesia. 2009; 18, 125-130

⁵ Kwak Y.L., Lee C.S., Park Y.H. et al. The effect of phenylephrine and norepinephrine in patients with chronic pulmonary hypertension. Anesthesia. 2002, 57, 9-14

⁶ Thomas D.G., Robson S.C., Redfern N., Hughes D., Boys R.J. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for caesarean section. British Journal of Anaesthesia. 1996; 76: 61-65

⁷ Mercier F.J., Riley E.T., Frederickson W.L., et al. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. Anesthesiology. 2001; 95: 668-674

⁸ NEOSYNEPHRINE AP-HP 5 mg/ml : agrément Collectivités en 1982 sous son ancien nom NEOSYNEPHRINE BADRIAL 5 mg/ml.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hypotension au cours de l'anesthésie générale ou loco-régionale est une situation grave. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ou préventive. Ces spécialités sont des traitements de première ou deuxième intention. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses. Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités PHENYLEPHRINE RENAUDIN 50 µg/ml et 100 µg/ml n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention et le traitement de l'hypotension artérielle lors d'une anesthésie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{9,10,11,12,13}

La prise en charge thérapeutique des hypotensions sous anesthésie générale ou loco-régionale repose sur l'administration d'agents vasopresseurs sympathomimétiques (principalement éphédrine, phényléphrine, adrénaline, noradrénaline) et/ou de solutés de remplissage vasculaire (cristalloïdes et colloïdes). Des mesures non pharmacologiques sont également utilisées en prévention, telles que le positionnement du patient ou la compression des membres inférieurs.

Anesthésies loco-régionales périmédullaires (rachianesthésie et péridurale)

Le traitement prophylactique repose sur l'administration de solutés de remplissage, de vasopresseurs (principalement éphédrine et phényléphrine) et la contention élastique des membres inférieurs. Dans tous les cas, la prévention passe par l'emploi des doses minimales efficaces d'anesthésique local.

Le traitement de l'hypotension artérielle liée au bloc sympathique fait appel à l'administration de vasopresseurs (éphédrine, phényléphrine, adrénaline) et de solutés de remplissage. Les médicaments sympathomimétiques représentent le traitement le plus adapté pour corriger rapidement l'hypotension liée à la diminution du tonus sympathique. Devant une « relative » inefficacité de l'éphédrine, l'administration d'agents sympathomimétiques d'action directe comme la phényléphrine ou l'adrénaline doit être précoce (grade C).

Anesthésies en obstétrique

La rachianesthésie est devenue la technique de choix pour les césariennes programmées. L'emploi des vasopresseurs est alors recommandé en raison de l'extrême fréquence de l'hypotension et du risque fœtal (diminution de la perfusion placentaire et acidose néonatale) lié à une hypotension maternelle persistante ou profonde (grade A). De nombreuses études

⁹ Recommandations pour la pratique clinique : Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Société française d'anesthésie et de réanimation. 2006

¹⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. Caesarean section (update). Clinical guideline 132. 2011

¹¹ Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD002251

¹² Bonnet M-P., Le Gouez A., Mercier F.J. Hypotension et rachianesthésie pour césarienne : vasopresseurs, amidons et cristalloïdes. MAPAR 2008

¹³ Samain E., Pili-Floury S., Barrucand B. Contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en anesthésie. 51ème Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation. Elsevier Masson. 2009;2-21

cliniques montrent que l'incidence des hypotensions sous anesthésie péridurale est nettement plus faible et leur intensité en moyenne plus modérée.

En prévention de l'hypotension artérielle liée aux anesthésies loco-régionales pour césariennes, le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011) recommande l'administration intraveineuse de phényléphrine ou d'éphédrine, ainsi qu'un pré-remplissage par colloïdes ou cristalloïdes (grade A). Il est également préconisé d'installer la patiente en décubitus latéral à 15° afin de limiter la compression aorto-cave provoquée par l'utérus gravide (grade A).

En traitement de ces hypotensions artérielles, le NICE recommande également l'utilisation intraveineuse d'éphédrine ou de phényléphrine (grade A). En termes d'efficacité, il semble ne pas y avoir de différence entre ces deux vasopresseurs. Comparativement à l'éphédrine, la phényléphrine exposerait à un risque plus important de bradycardie maternelle mais diminuerait le risque d'acidose chez le nouveau-né quand elle est utilisée en curatif. L'éphédrine quant à elle peut conduire à une augmentation de la fréquence cardiaque.

Dans les pratiques actuelles, l'éphédrine est l'agent sympathomimétique le plus couramment utilisé dans le traitement et la prévention des hypotensions sous anesthésie. La phényléphrine est une alternative possible, en pratique souvent utilisée en deuxième intention en cas d'efficacité insuffisante de l'éphédrine. L'association de la phényléphrine à l'éphédrine en prophylactique lors des rachianesthésies pour césariennes programmées est une alternative de plus en plus pratiquée. En effet, le risque de bradycardie maternelle observée avec la phényléphrine seule paraît réduit grâce aux effets chronotropes positifs de l'éphédrine associée.

Il est à noter que PHENYLEPHRINE RENAUDIN n'est pas indiquée dans le traitement préventif de l'hypotension au cours de l'anesthésie générale ou de l'anesthésie péridurale ; le traitement préventif est réservé à la rachianesthésie.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.