

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PERFANE 100 mg/20 ml, solution injectable à diluer pour voie I.V.

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Enoximone..... 100,0 mg

Pour une ampoule.

##### Excipients à effet notoire

Chaque ampoule de 20 ml contient :

- Propylène glycol : 8,67 g
- Ethanol : 1,684 g. 10,4 % v/v d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable à diluer pour voie I. V.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### **Posologie**

###### Traitement initial

Le traitement peut être mis en route à la dose de 0,5- 1,0 mg/kg administrée à une vitesse n'excédant pas 12,5 mg/min ; des doses répétées de 0,5 mg/kg peuvent être administré toutes les 30 minutes jusqu'à ce qu'une réponse hémodynamique satisfaisant soit obtenue ou jusqu'à ce qu'une dose cumulative totale de 3,0 mg /kg soit atteinte.

Le traitement peut également être mis en route à l'aide d'une perfusion à vitesse de 90 µg/kg/min administrée sur 10 à 30 minutes et ce jusqu'à ce que la réponse hémodynamique recherchée soit obtenue.

###### Traitement d'entretien

Le maintien de la réponse hémodynamique peut être obtenue par une injection répétée de solution diluée de PERFANE (4 à 8 fois par 24 heures) à une dose pouvant atteindre la dose initiale efficace (maximum 3,0 mg/kg).

Le traitement peut également être maintenu à l'aide d'une perfusion continue ou intermittente à la dose de 5 à 20 µg/kg/min sur une durée pouvant aller jusqu'à 48 heures.

###### Utilisation chez l'enfant

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant compte-tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

###### **Mode d'administration**

Le pH de la solution étant approximativement de 12 :

- cette solution DOIT ÊTRE DILUÉE avant injection,
- son usage est strictement intraveineux.

La spécialité doit être diluée dans une solution à 0,9 % de chlorure de sodium ou dans de l'eau pour préparation injectable. Ne pas utiliser d'autres solutés et notamment ne pas utiliser de solution de glucose du fait d'un risque de cristallisation. Si la dilution n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée à température ambiante pendant 24 heures au maximum.

SEULS LES FLACONS EN PLASTIQUE devront être utilisés pour préparer les dilutions, afin d'éviter le risque de cristallisation qui se produit dans l'heure qui suit si la solution est laissée dans les flacons ou seringues de verre. NE PAS REFRIGÉRER les dilutions du fait d'un risque de cristallisation.

AUCUN AUTRE PRODUIT OU LIQUIDE NE DOIT ÊTRE MELANGÉ dans le même flacon ou dans la même seringue que la solution ou même administré en même temps dans la même ligne de perfusion.

La procédure suivante est recommandée :

Diluer le produit volume à volume soit avec une solution à 0,9 % de chlorure de sodium, soit avec de l'eau pour préparation injectable.

### **4.3. Contre-indications**

#### **Ce médicament ne doit pas être prescrit dans les cas suivants**

- cardiopathies et valvulopathies obstructives sévères,
- hypovolémie sévère non compensée,
- tachyarythmies supraventriculaires, anévrisme ventriculaire,
- réactions d'hypersensibilité connues à l'énoximone ou aux autres constituants,

En raison de la présence d'alcool, ce médicament est déconseillé en association avec les médicaments provoquant une réaction antabuse (chaleur, rougeur, vomissement, palpitations) avec l'alcool (disulfirame, certains antibactériens, certains antifongiques), les dépresseurs du SNC (antidépresseurs, antihistaminiques, anxiolytiques, neuroleptiques, morphiniques, certains antihypertenseurs), les médicaments destinés au traitement du diabète (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, insuline, metformine, sulfamides hypoglycémifiants).

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde**

Les conditions d'emploi de l'énoximone n'ayant pas encore été déterminées dans l'infarctus du myocarde en phase aiguë et chez l'enfant, l'énoximone n'est par conséquent pas recommandé dans ces cas.

Tenir compte de la présence d'alcool dans ce médicament.

#### **Précaution d'emploi**

La pression artérielle et l'électrocardiogramme devront être suivis de façon étroite pendant l'injection intraveineuse. Chez les patients présentant une hypotension symptomatique, l'énoximone sera administré à vitesse réduite ou, si nécessaire, le traitement sera stoppé.

En cas de rythme ventriculaire rapide, d'extrasystoles ventriculaires nombreuses ou prématurées ou multifocales, on recommandera une surveillance particulière (posologie réduite et contrôle continu électrocardiographique).

La volémie, le bilan hydroélectrolytique et la fonction rénale seront suivis lors du traitement par l'énoximone. L'amélioration du débit cardiaque peut nécessiter une réduction de la posologie des diurétiques.

Une numération des plaquettes est recommandée (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables).

Il est recommandé de suivre les patients afin de détecter les modifications éventuelles des enzymes hépatiques. Si des augmentations des enzymes hépatiques surviennent et si elles ont une traduction clinique, le traitement doit être interrompu.

Des précautions devront être prises pour éviter toute diffusion extraveineuse lors de l'administration du produit.

## Informations sur les excipients

Ce médicament contient 8,67 g de propylène glycol par ampoule de 20 ml équivalent à 434 mg par ml. Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aigue), une insuffisance rénale aigue et une dysfonction hépatique.

Ce médicament contient 10,4 % v/v d'éthanol, c'est-à-dire jusqu'à 1684 mg d'alcool par ampoule de 20 ml. Ceci peut être nocif pour les patients dépendants à l'alcool et il faut en tenir compte chez les femmes enceintes ou chez celles qui allaitent et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

Une ampoule de 20 ml de ce médicament administrée à un adulte de 70 kg entraînerait une exposition à 24 mg/kg d'éthanol susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 4,5 mg/100 ml. À titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, le taux d'alcoolémie devrait être d'environ 50 mg/100 ml.

La co-administration de médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

### Associations déconseillées

- Médicaments entraînant une réaction antabuse avec l'alcool (chaleur, rougeur, vomissement, palpitations) : disulfirame, certains antibactériens, certains antifongiques.
- Dépresseurs du système nerveux central : antidépresseurs, antihistaminiques, anxiolytiques, neuroleptiques, morphiniques, certains antihypertenseurs.

Médicaments destinés au traitement du diabète : chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, insuline, metformine, sulfamides hypoglycémisants.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Bien que les données obtenues après administration orale n'aient pas révélé d'effets tératogènes ou embryotoxiques chez l'animal, l'énoximone sous forme injectable ne sera utilisé au cours de la grossesse ou en période d'allaitement que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel encouru.

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

Sans objet.

## 4.8. Effets indésirables

Des hypotensions et des arythmies peuvent survenir lors du traitement par énoximone.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés. Leur fréquence est indéterminée.

### Affections cardiaques

Hypotensions, extrasystoles, arythmies supraventriculaires et tachyarythmies ventriculaires. Ces arythmies peuvent nécessiter l'arrêt du traitement (cf. rubrique 5.1).

### Affections du système nerveux

Céphalées, insomnies

### Affections gastro-intestinales

Nausées et/ou vomissements, diarrhées pouvant conduire à une réduction de posologie

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Frissons, fièvre et douleurs des extrémités

### Affections hématologiques et du système lymphatique

Thrombopénie modérée sans saignement associé ni purpura ni pétéchies

#### Affections du rein et des voies urinaires

Oligurie et rétention urinaire

#### Affections hépatobiliaires

Augmentation des enzymes hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement.

### **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 le système national de déclaration.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

## **4.9. Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Toutefois, l'administration intraveineuse de solution diluée de PERFANE peut entraîner des réductions de la pression artérielle avec, occasionnellement, des symptômes hypotensifs. Si une hypotension symptomatique est observée, le traitement doit être réduit ou stoppé. Des mesures générales destinées à améliorer la circulation doivent être mises en œuvre.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique Inhibiteurs de la phosphodiesterase. Code ATC : C01CE03**

L'énoximone possède des propriétés inotropes positives et des propriétés vasodilatatrices, tant chez le sujet normal que chez l'insuffisant cardiaque congestif. De par sa structure et son mécanisme d'action, il diffère des glycosides digitaliques et des catécholamines.

L'activité inotrope est directe et résulte, au moins en partie, d'une inhibition sélective de la phosphodiesterase III cardiaque avec une augmentation consécutive de l'AMP cyclique intracellulaire. L'énoximone n'a aucun effet direct significatif sur l'activité de la Na-ATPase, sur l'activité de l'adénylcyclase et sur les canaux sodiques et calciques. L'activité vasodilatatrice n'implique ni blocage ni stimulation des récepteurs adrénergiques.

Des doses cumulatives, allant de 0,5 mg/kg à 3,0 mg/kg, entraînent une augmentation dose dépendante de l'index cardiaque (25 à 75 %) et une réduction maximale de 30 à 40 % de la pression capillaire pulmonaire, de la pression auriculaire droite et des résistances vasculaires systématiques.

La fréquence cardiaque augmente en moyenne de 10 % et la pression artérielle moyenne baisse de 10 %.

Les augmentations de l'index cardiaque atteignent leur maximum en 10 à 30 minutes et durent 3 à 6 heures. Une augmentation significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche a été également rapportée.

L'énoximone injectable s'est montré actif chez les patients digitalisés et cela sans produire ni majorer les signes de toxicité digitalique.

Au cours de l'administration à court terme (48 heures), l'amélioration de la performance du myocarde est maintenue, sans aucun développement apparent de phénomènes d'échappement thérapeutique. Ces variations hémodynamiques n'entraînent pas habituellement d'augmentation cliniquement significative de la consommation en oxygène du myocarde.

L'énoximone n'a entraîné d'arythmie ni chez l'animal ni lors de deux études électrophysiologiques réalisées chez l'homme, l'une chez 10 volontaires sains et l'autre chez 10 insuffisants cardiaques congestifs.

Cependant, des arythmies supra-ventriculaires ou ventriculaires ont été observées chez les insuffisants cardiaques de stade III ou IV.

Aucun effet indésirable sur la fonction rénale n'a été rapporté lors de l'administration de l'énoximone sous forme injectable.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La demi-vie d'élimination moyenne de l'énoximone injectable est de 4,2 heures chez le volontaire sain et 6,2 heures chez l'insuffisant cardiaque.

Chez des sujets en insuffisance cardiaque ayant reçu des doses I.V. comprises entre 0,5 et 3 mg/kg, la clairance corporelle totale apparente varie de 3,7 à 13 ml/min/kg et le volume de distribution au plateau est compris entre 1,1 et 3,6 l/kg.

Lors de perfusion continues aux doses les plus élevées, la clairance moyenne et la demi-vie d'élimination moyenne ont été évaluées respectivement à 6,3 ml/min/kg et à 8 heures.

Chez des insuffisants cardiaques, une dose de charge de 90 µg/kg/min administrée sur 20 à 60 minutes, suivi d'une perfusion d'entretien de 1,0 mg/min (limites 0,5 - 1,25) sur 48 heures, a permis de maintenir de concentrations plasmatiques moyennes à environ 3,6 µg/ml et à 9,7 µg/ml respectivement pour l'énoximone et pour son métabolite sulfoxyde.

L'énoximone est essentiellement biotransformée en sulfoxyde, métabolite 7 fois moins actif. L'élimination est essentiellement rénale et 70 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme de sulfoxyde lors du recueil des urines des 24 heures.

L'énoximone est liée à 85% aux protéines plasmatiques.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Hydroxyde de sodium, alcool éthylique à 100 % V/V, propylène glycol, eau pour préparations injectables

### **6.2. Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 4.2.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

Après ouverture : voir la notice.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de conditions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

20 ml en ampoule (verre), boîte de 10.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

### **CARINOPHARM GMBH**

Unter den Tannen 6  
31036 Eime  
ALLEMAGNE

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- CIP 34009 556 026 4 4 : 20 ml en ampoule (verre), boîte de 10.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 octobre 1987

Date de dernier renouvellement : 27 février 2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

24.09.2021

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier