



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 juin 2018

*Date d'examen par la Commission : 13 juin 2018*

**salbutamol**

### **SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, solution injectable**

**B/6 ampoules en verre de 1 ml (34009 329 932 4 6)**

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	<b>Pas de classification dans les indications gynécologiques</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« Traitement à court terme du travail prématuré sans complication</b> Pour arrêter un travail prématuré entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée chez les patientes sans contre-indication médicale ou obstétricale à un traitement tocolytique. <b>Utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	3 décembre 1987 (procédure nationale)	
	Rectificatif du 18 décembre 2014 (cf annexe 1)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	liste I	
Classification ATC	2017	Le salbutamol est classé en R (système respiratoire) en fonction de ses indications en pneumologie. Les autres bêta-2 agonistes indiqués en gynécologie sont classés en G02CA :
	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G02	Autres médicaments gynécologiques
	G02C	Autres médicaments gynécologiques
	G02CA	Sympathomimétiques, inhibiteurs du travail

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 11 juin 2014, la Commission a considéré que le SMR de SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, solution injectable était modéré dans les indications «menace d'accouchement prématuré», «dystocie dynamique de démarrage», «hypercinésie lors du travail» et «tocolyse précésarienne». Le SMR de SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, solution injectable était insuffisant dans l'indication «prophylaxie des contractions lors d'interventions chirurgicales sur l'utérus gravide au-delà de la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée».

**Les médicaments contenant des bêta-2-mimétiques d'action courte utilisés en obstétrique, notamment dans la prévention des accouchements prématurés, ont fait l'objet d'une réévaluation de leur rapport bénéfice-risque par l'Agence européenne des médicaments en 2013<sup>1</sup>.**

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles, l'Agence européenne a estimé que les médicaments contenant des bêta 2 mimétiques d'action courte administrés par voie orale ou rectale ne devaient plus être utilisés dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré au regard de leur efficacité thérapeutique limitée dans cette indication et des risques cardiovasculaires graves associés à la prise de ces médicaments (arythmie cardiaque, ischémie myocardique, infarctus du myocarde ou œdème pulmonaire) pouvant être fatals aussi bien pour la mère que pour le fœtus. En conséquence, les AMM des formes comprimé et suppositoire ont été abrogées par l'ANSM le 13 novembre 2013.

Pour les formes injectables, en raison de leur efficacité démontrée, le rapport bénéfice/risque restait favorable dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré sous réserve d'une restriction de leur utilisation afin de limiter les risques encourus par les patientes, à savoir :

- Une durée d'utilisation limitée à 48h en milieu hospitalier sous surveillance médicale,
- Une restriction de l'indication à la prise en charge des menaces d'accouchement prématuré non compliquées entre 22 et 37 semaines de gestation chez les patientes sans contre-indications médicales ou obstétricales,

<sup>1</sup> Point d'information de l'ANSM du 3 décembre 2013 sur les bêta-2 mimétiques sur les conclusions du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) sur les bêta-2 mimétiques utilisés en obstétrique.

- Une contre-indication pour les âges gestationnels inférieurs à 22 semaines, en cas de facteurs de risque cardiovasculaires et en cas de menace d'avortement du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> trimestre.

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a également considéré que :

- le rapport bénéfice/risque pour les formes injectables restait favorable dans les anomalies de la contraction utérine durant le travail (dystocie dynamique de démarrage, hypercinésie lors du travail) et en prévention des contractions utérines avant une césarienne.
- Inversement, il a jugé le rapport bénéfice/risque défavorable dans la prévention des contractions utérines lors d'interventions chirurgicales sur l'utérus chez la femme enceinte, en l'absence d'efficacité démontrée dans cette indication.

Ces données ont été prises en compte dans le précédent avis de la Commission de la transparence.

A la suite de cette réévaluation par l'EMA, le RCP de cette spécialité a été modifié, notamment le libellé des indications (cf annexe 1). Cependant cette modification (rectificatif du 18 décembre 2014) est intervenue plus tard et n'a pas pu être pris en compte dans l'avis du 11 juin 2014.

Le laboratoire sollicite un SMR modéré dans les indications actuelles de l'AMM.

## 03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### « Traitement à court terme du travail prématuré sans complication

Pour arrêter un travail prématuré entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée chez les patientes sans contre-indication médicale ou obstétricale à un traitement tocolytique.

**Utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières. »**

### 03.2 Posologie

Paragraphe ajouté lors du rectificatif du 18 décembre 2014 (cf annexe 1) :

#### **Traitement à court terme du travail prématuré sans complication et traitement d'urgence :**

Le traitement par SALBUMOL 0,5 mg/1 ml doit être initié seulement par des obstétriciens/médecins expérimentés dans l'utilisation des agents tocolytiques. Il doit être mené dans des établissements pourvus d'équipements adéquats afin d'effectuer une surveillance continue de l'état de santé de la mère et du fœtus.

La durée de traitement ne doit pas excéder 48 heures car les données montrent que le principal effet du traitement tocolytique est de retarder l'accouchement jusqu'à 48 heures ; aucun effet statistiquement significatif sur la mortalité ou la morbidité périnatale n'a été observé dans les essais randomisés contrôlés. Ce délai de courte durée peut être utilisé pour mettre en œuvre d'autres mesures connues pour améliorer la santé périnatale.

SALBUMOL 0,5 mg/1 ml doit être administré le plus tôt possible après le diagnostic d'un travail prématuré, et après un examen de la patiente pour éliminer les contre-indications à l'usage du sulfate de salbutamol (voir rubrique 4.3). Cela doit inclure une évaluation adéquate de l'état cardiovasculaire de la patiente avec une surveillance de la fonction cardiorespiratoire et un contrôle continu par ECG durant le traitement (voir rubrique 4.4).

Mises en garde spéciales pour la perfusion : la dose permettant la suppression des contractions doit être ajustée individuellement en fonction de l'augmentation de la fréquence cardiaque et des modifications de la pression artérielle, qui sont des facteurs limitants. Ces paramètres doivent être

étroitement surveillés pendant le traitement. Une fréquence cardiaque maternelle maximum de 120 battements /min ne doit pas être dépassée.

Un contrôle attentif du niveau d'hydratation est essentiel pour éviter le risque d'œdème pulmonaire chez la mère (voir rubrique 4.4). Le volume de liquide dans lequel le médicament est administré doit donc être maintenu à un minimum. Un dispositif de perfusion contrôlé doit être utilisé, de préférence un pousse seringue électrique.

## **04** ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

---

### **04.1** Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### **04.2** Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 1<sup>er</sup> février 2011 au 31 janvier 2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées à la suite de la réévaluation par l'EMA du rapport bénéfice-risque des médicaments contenant des bêta-2-mimétiques d'action courte utilisés en obstétrique. Elles ont concerné les sections « Indications thérapeutiques », « Posologie et mode d'administration », « Contre-indications », « Mises en garde et précautions d'emploi », « Effets indésirables », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » (cf annexe 1).

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié depuis de précédent avis de la Commission de la transparence du 11 juin 2014.

### **04.3** Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) (cumul mobile annuel hiver 2017), SALBUMOL n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

D'après les données de vente GERS (CMA février 2016), 135 612 boîtes de 6 ampoules ont été vendues en ville et 7 087 à l'hôpital.

### **04.4** Stratégie thérapeutique

Le CNGOF précise dans sa recommandation<sup>2</sup> que les effets indésirables maternels cardio-pulmonaires décrits avec les bêtamimétiques entraînent des interruptions de traitement fréquentes et sont parfois graves (décès maternels) et recommande de ne plus prescrire de bêtamimétiques à visée tocolytique.

---

<sup>2</sup> Recommandations pour la pratique Clinique. Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes). CNGOF. 2016

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 11 juin 2014 sont modifiées. :**

### 05.1 Service Médical Rendu

► L'accouchement prématuré, en raison de sa fréquence, représente un problème de santé publique. Il reste la première cause de mortalité néonatale et de morbidité liée aux séquelles. Un traitement tocolytique permettant de retarder l'accouchement de 48 heures au moins, permet la mise sous glucocorticoïdes (maturation foetale) et l'organisation du transfert de la patiente et l'enfant in utero vers une unité de soin intensif.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le salbutamol injectable a montré son efficacité pour retarder l'accouchement de 48 heures. Toutefois, en raison du risque d'effets indésirables cardiovasculaires graves, le rapport efficacité/effets indésirables est faible dans le traitement à court terme du travail prématuré sans complication.

Dans l'utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (TRACTOCILE et génériques)

► la spécialité SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, solution injectable n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique des situations obstétricales nécessitant une tocolyse

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de démonstration sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), et de l'existence d'effets indésirables graves, un impact négatif de SALBUMOL sur la santé publique ne peut pas être exclu dans le traitement à court terme du travail prématuré sans complication et en utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, solution injectable est insuffisant dans les indications de l'AMM**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

**Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, solution injectable dans l'ensemble de ses indications et au vu des motivations ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités.**

#### ► Portée de l'avis

**Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :**

- aux génériques de SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, solution injectable.

Par ailleurs, la gamme SALBUMOL comporte également la spécialité SALBUMOL FORT 5 mg/5 ml, solution pour perfusion intraveineuse en ampoule (boîtes de 5 et 10 ampoules) agréée aux seules collectivités.

Ses indications sont :

- en pneumologie : « traitement de l'asthme aigu grave (état de mal asthmatique) ».
- en obstétrique :
  - « Menace d'accouchement prématuré.
  - Dystocie dynamique de démarrage.
  - Hypercinésie lors du travail.
  - Tocolyse précésarienne.
  - Prophylaxie des contractions lors d'intervention chirurgicale sur utérus gravide au-delà de la 12<sup>ème</sup> semaine. »

Par conséquent, pour les indications obstétricales, les conclusions de la Commission relatives à SALBUMOL 0,5 mg/ 1 ml, solution injectable sur le service médical rendu, sont applicables :

- à la spécialité SALBUMOL FORT 5 mg/5 ml, solution pour perfusion intraveineuse en ampoule.
- Aux génériques de la spécialité SALBUMOL FORT

## ANNEXE 1

### SALBUMOL 0,5 mg / 1 ml, solution injectable

#### TABLEAU COMPARATIF DES RCP du 11 février 2010 et du 18 décembre 2014

Différences entre les deux textes : **En jaune** et texte barré

***NB : Seules les rubriques suivantes sont développées dans ce comparatif :***

4.1 Indications thérapeutiques

4.2 Posologie et mode d'administration

4.3 Contre-indications

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

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

4.8 Effets indésirables.

4.9 Surdosage

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Menace d'accouchement prématuré.
- Dystocie dynamique de démarrage.
- Hypercinésie lors du travail.
- Tocolyse précésarienne.
- Prophylaxie des contractions lors d'interventions chirurgicales sur utérus gravide au-delà de la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Utiliser les ampoules à 0,5 mg/ml non diluées pour injection par voie I.M. ou S.C., diluées pour injection par voie I.V. lente ou perfusion.

##### Traitement d'urgence

Il se fait chez la femme hospitalisée, au repos, placée en décubitus latéral gauche.

Il est recommandé de pratiquer un électrocardiogramme avant l'injection ou la mise en place de la perfusion (voir rubrique 4.4).

Une attention particulière sera portée à la surveillance de la fonction cardio-respiratoire et à celle du bilan hydrosodé. Surveiller le pouls maternel ainsi que la pression artérielle à intervalles rapprochés, et ajuster le débit de manière à ce que le pouls reste inférieur à 140 battements/min.

Le risque (exceptionnel) de survenue d'un œdème aigu du poumon doit faire préférer l'administration par seringue électrique (lorsqu'elle est possible) à la perfusion, afin de limiter les volumes administrés.

L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique. (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Utiliser les ampoules à 0,5 mg/ml non diluées pour injection par voie I.M. ou S.C., diluées pour injection par voie I.V. lente ou perfusion.

Dans le cas où l'administration serait réalisée au moyen d'une perfusion, la vitesse de celle-ci ne devrait pas excéder 15 à 20 gouttes/min, afin de ne pas dépasser 1,5 l de volume total perfusé par 24 heures.

Préparer alors une solution titrant 20 µg/ml en diluant, par exemple, 10 ampoules de SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, soit 5 mg de salbutamol, dans 250 ml de solution isotonique salée ou glucosée.

Quel que soit le mode d'administration employé, le débit initial sera de 15 à 20 µg/min (soit 15 à 20 gouttes/min

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Traitement à court terme du travail prématuré sans complication

Pour arrêter un travail prématuré entre 22 et 37 semaines de grossesse chez les patientes sans contre-indication médicale ou obstétricale à un traitement tocolytique.

##### Utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Traitement à court terme du travail prématuré sans complication et traitement d'urgence

Le traitement par SALBUMOL 0,5 mg/1 ml doit être initié seulement par des obstétriciens/médecins expérimentés dans l'utilisation des agents tocolytiques. Il doit être mené dans des établissements pourvus d'équipements adéquats afin d'effectuer une surveillance continue de l'état de santé de la mère et du fœtus.

Il se fait chez la femme hospitalisée, au repos, placée en décubitus latéral gauche.

La durée de traitement ne doit pas excéder 48 heures car les données montrent que le principal effet du traitement tocolytique est de retarder l'accouchement jusqu'à 48 heures ; aucun effet statistiquement significatif sur la mortalité ou la morbidité périnatale n'a été observé dans les essais randomisés contrôlés. Ce délai de courte durée peut être utilisé pour mettre en œuvre d'autres mesures connues pour améliorer la santé périnatale.

SALBUMOL 0,5 mg/1 ml doit être administré le plus tôt possible après le diagnostic d'un travail prématuré, et après un examen de la patiente pour éliminer les contre-indications à l'usage du sulfate de salbutamol (voir rubrique 4.3). Cela doit inclure une évaluation adéquate de l'état cardiovasculaire de la patiente avec une surveillance de la fonction cardiorespiratoire et un contrôle continu par ECG durant le traitement (voir rubrique 4.4).

L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique. (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mises en garde spéciales pour la perfusion : la dose permettant la suppression des contractions doit être ajustée individuellement en fonction de l'augmentation de la fréquence cardiaque et des modifications de la pression artérielle, qui sont des facteurs limitants. Ces paramètres doivent être étroitement surveillés pendant le traitement. Une fréquence cardiaque maternelle maximum de 120 battements /min ne doit pas être dépassée.

Un contrôle attentif du niveau d'hydratation est essentiel pour éviter le risque d'œdème pulmonaire chez la mère (voir rubrique 4.4). Le volume de liquide dans lequel le médicament est administré doit donc être maintenu à un minimum. Un dispositif de perfusion contrôlé doit être utilisé, de préférence un pousse seringue électrique.

Utiliser les ampoules à 0,5 mg/ml non diluées pour injection par voie I.M. ou S.C., diluées pour injection par voie I.V. lente ou perfusion.

Dans le cas où l'administration serait réalisée au moyen d'une perfusion, la vitesse de celle-ci ne devrait pas excéder 15 à 20 gouttes/min, afin de ne pas dépasser 1,5 l de volume total perfusé par 24 heures.

Préparer alors une solution titrant 20 µg/ml en diluant, par exemple, 10 ampoules de SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, soit 5 mg de salbutamol, dans 250 ml de solution isotonique salée ou glucosée.

Quel que soit le mode d'administration employé, le débit initial sera de 15 à 20 µg/min (soit 15 à 20 gouttes/min

dans le cas d'une perfusion titrant 20 µg/ml).  
S'il y a lieu, ce débit peut être augmenté progressivement, par paliers de 5 à 10 µg/min toutes les 10 minutes.  
En règle générale, le débit d'entretien efficace est inférieur au débit initial, et compris compte en moyenne entre 10 et 20 µg/min.

Maintenir encore le débit pendant l'heure qui suit l'arrêt des contractions puis le diminuer à la dose minimale efficace pour maintenir ce résultat jusqu'au lendemain.

#### Traitement d'entretien

Il est assuré par :

- ~~voie sous-cutanée ou I.M. : 1 ampoule de SALBUMOL 0,5 mg/1 ml 4 fois par jour.~~
- ~~voie orale : SALBUMOL, comprimés à 2 mg.~~
- ~~voie rectale : SALBUMOL, suppositoires à 1 mg.~~

~~Dans certaines indications, hypercinésie lors du travail par exemple, une injection I.V. directe peut être nécessaire : injecter lentement 100 µg, soit 1/5 d'ampoule préalablement diluée.~~

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

~~Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :~~

Liées à la tocolyse :

- ~~infection intra-amniotique,~~
- ~~hémorragie utérine,~~
- ~~poursuite de la grossesse, si elle doit faire courir un risque à la mère ou à l'enfant (en particulier, en cas d'ouverture de l'œuf, dilatation du col supérieur à 4 cm...).~~

~~Bien que ce médicament puisse être utilisé en cas de menace d'accouchement prématuré, il ne doit pas être utilisé en cas de menace d'avortement.~~

Liées aux effets cardio-vasculaires du sulfate de salbutamol :

- ~~cardiopathie sévère, antécédents de cardiopathie ischémique ou facteurs de risque importants de cardiopathie ischémique,~~

- thyrotoxicose,
- hypertension artérielle sévère ou non contrôlée,
- ~~éclampsie, pré-éclampsie.~~
- en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.

~~Ce médicament est également contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.~~

Ce médicament est déconseillé en cas d'association avec l'halothane.

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

##### *MISES EN GARDE*

Oedèmes aigus du poumon :

~~Des oedèmes pulmonaires ont été rapportés, au cours au dans les suites immédiates du traitement d'une menace d'accouchement prématuré, avec les bêta-2 mimétiques administrés par voie parentérale, en présence de facteurs favorisants : maladie cardiaque préexistante, infection du liquide amniotique, grossesse multiple, surcharge liquidienne, corticoïdes associés.~~

dans le cas d'une perfusion titrant 20 µg/ml).

S'il y a lieu, ce débit peut être augmenté progressivement, par paliers de 5 à 10 µg/min toutes les 10 minutes.

En règle générale, le débit d'entretien efficace est inférieur au débit initial, et compris compte en moyenne entre 10 et 20 µg/min.

Maintenir encore le débit pendant l'heure qui suit l'arrêt des contractions puis le diminuer à la dose minimale efficace pour maintenir ce résultat jusqu'au lendemain.

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

Ce médicament **SALBUMOL 0,5 mg/1 ml**, est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- toute situation avec un âge gestationnel < 22 semaines
- comme agent tocolytique chez les patientes présentant une pathologie cardiaque ischémique pré-existante ou ayant des facteurs de risque significatifs de pathologies cardiaques ischémiques.
- menace d'avortement spontané au cours du 1er et du 2ème trimestre.
- toute situation de la mère ou du fœtus dans laquelle la prolongation de la grossesse est dangereuse, par exemple, toxémie grave, infection intra-utérine, saignements vaginaux résultant d'un placenta praevia, éclampsie ou pré-éclampsie grave, décollement placentaire ou compression du cordon.
- mort fœtale in-utéro, malformation congénitale ou chromosomique létales connues.

**SALBUMOL 0,5 mg/1 ml** est également contre-indiqué dans les situations médicales déjà préexistantes avec lesquelles un bêta2-mimétique aurait un effet inapproprié, par exemple, l'hypertension artérielle pulmonaire et des troubles cardiaques telles que la cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou tout type d'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche, par exemple une sténose aortique.

Ce médicament est également contre-indiqué dans les situations suivantes :

- thyrotoxicose,
- hypertension artérielle sévère ou non contrôlée,
- en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.

Ce médicament est déconseillé en cas d'association avec l'halothane.

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

##### *MISES EN GARDE*

##### **Tocolyse**

Toute décision d'initier le traitement par **SALBUMOL 0,5 mg/1 ml** doit être prise après un examen attentif des risques et des bénéfices du traitement.

Le traitement doit seulement être effectué dans des établissements adéquats équipés pour assurer une surveillance continue de l'état de santé maternel et fœtal. La tocolyse avec des bêta 2-mimétiques n'est pas

<p>Le contrôle du bilan hydrosodé représente un élément clé en terme de prévention des oedèmes pulmonaires, outre la surveillance de la fonction cardio-respiratoire (auscultation, fréquence cardiaque, pression artérielle). L'estimation de la diurèse (à condition qu'elle soit aussi précise que possible) permet de vérifier l'absence de surcharge liquidienne, notamment en cas d'administration du bêta-2 mimétique en perfusion, et contribue de la sorte au contrôle du bilan hydrosodé.</p> <p>L'administration par seringue autopulsée, lorsqu'elle est possible, doit être préférée au goutte à goutte classique, dans la mesure où elle permet de limiter les volumes perfusés (voir rubrique 4.2).</p> <p>Toute suspicion d'œdème pulmonaire devra faire interrompre le traitement.</p>	<p>recommandée quand les membranes sont rompues ou si la dilatation du col est de plus de 4 cm.</p> <p>SALBUMOL 0,5 mg/1 ml doit être utilisé avec précaution dans la tocolyse et la surveillance de la fonction cardio-respiratoire et le contrôle de l'ECG doivent être effectués tout au long du traitement.</p> <p>Les mesures de surveillance suivantes doivent être constamment conduites chez la mère et, quand cela est possible/approprié, chez le fœtus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pression artérielle et rythme cardiaque</li> <li>- ECG</li> <li>- bilan électrolytique et hydrique- pour surveiller les</li> <li>- œdèmes pulmonaires</li> <li>- taux de glucose et de lactate- avec une attention particulière chez les patientes diabétiques</li> <li>- taux de potassium – les bêta 2-mimétiques sont associés à une diminution du potassium sérique ce qui augmente le risque d'arythmie (voir rubrique 4.5.)</li> </ul> <p>Le traitement doit être interrompu si des signes d'ischémie myocardique (comme une douleur dans la poitrine ou des modifications de l'ECG) apparaissent.</p> <p>SALBUMOL 0,5 mg/1 ml ne doit pas être utilisé comme un agent tocolytique chez les patientes avec des facteurs de risque importants, ou une suspicion de toute pathologie cardiaque pré-existante (c'est-à-dire tachycardie, insuffisance cardiaque, ou maladie cardiaque valvulaire ; voir rubrique 4.3.). Lors d'un travail prématuré chez une patiente ayant une maladie cardiaque connue ou suspectée, un médecin spécialisé en cardiologie doit évaluer la pertinence du traitement avant la perfusion intraveineuse avec SALBUMOL 0,5 mg/1 ml.</p> <p><i>Oedème pulmonaire</i></p> <p>Des cas d'œdème pulmonaire maternel et d'ischémie myocardique ont été rapportés pendant ou à la suite du traitement d'une menace d'accouchement prématuré par des bêta 2 mimétiques ; une attention particulière doit donc être accordée à l'équilibre hydrique et à la fonction cardio-respiratoire. Les patientes ayant des facteurs de risque incluant grossesses multiples, surcharge liquidienne, infection maternelle et pré-éclampsie, peuvent avoir une augmentation du risque de développement d'un œdème pulmonaire. L'administration avec un pousse seringue électrique contrairement à la perfusion IV limitera le risque de surcharge hydrique. Si des signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 4.2 et 4.8).</p> <p><i>Pression artérielle et rythme cardiaque</i></p> <p>Des augmentations de la fréquence cardiaque maternelle de l'ordre de 20 à 50 battements par minute accompagnent habituellement la perfusion de bêta-2 mimétiques. Le pouls maternel doit être surveillé et la nécessité de maîtriser ces augmentations par la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doit être évaluée au cas par cas. En général, le pouls de la mère ne doit pas dépasser un taux constant de 120 battements par minute.</p> <p>La pression artérielle maternelle peut diminuer légèrement au cours de la perfusion, l'effet étant plus marqué sur la pression diastolique que sur la pression systolique. Les chutes de la pression diastolique sont habituellement de l'ordre de 10 à 20 mmHg. L'effet de la perfusion sur le rythme cardiaque du fœtus est moins marqué, mais des augmentations allant jusqu'à 20 battements par minute peuvent se produire.</p> <p>Afin de minimiser le risque d'hypotension associée à un</p>
---	---

<p><b>PRECAUTIONS D'EMPLOI</b></p> <p><i>Remarque préliminaire:</i> L'utilisation des bêta-2 mimétiques par voie générale n'est jamais anodine et peut même démasquer une pathologie cardiaque préexistante méconnue.</p> <p><i>Avant la mise en route du traitement:</i> Le rapport bénéfice/risque devra être évalué :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en cas d'hyperthyroïdie,</li> <li>• en cas d'affection cardio-vasculaire, notamment cardiomyopathie obstructive, trouble coronariens, troubles du rythme, hypertension artérielle,</li> <li>• en cas de diabète sucré, la surveillance glycémique devra être renforcée en particulier en cas d'association à la corticothérapie,</li> <li>• en cas d'administration de thérapeutique concomitante hypokaliémiante (risque de majoration de l'hypokaliémie).</li> </ul> <p><i>Mise en route d'un traitement par bêta-2 mimétiques par voie parentérale:</i> Dans le cadre d'une indication obstétricale, elle se fera sous surveillance médicale stricte et en milieu hospitalier.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il est recommandé de pratiquer un ECG avant l'injection ou la mise en place de la perfusion.</li> <li>• La fréquence cardiaque et la pression artérielle maternelles seront surveillées régulièrement ; la fréquence cardiaque ne doit pas excéder 140 battements/minute.</li> <li>• Le rythme cardiaque fœtal sera également surveillé à intervalles réguliers. Toutefois, cette surveillance favorise la survenue de contractions utérines.</li> </ul> <p><i>Hypokaliémie :</i> Les bêta-2 mimétiques, principalement par voie parentérale, peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie. Une surveillance de la kaliémie est nécessaire, en particulier lors de l'administration simultanée de thérapeutiques hypokaliémiantes.</p> <p><i>Anesthésie générale ou péridurale :</i> Tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2 mimétiques et de l'inertie utérine.</p> <p><i>Surveillance néonatale :</i> L'accélération du rythme cardiaque fœtal est fréquente et parallèle à la tachycardie maternelle mais il est exceptionnel de la voir persister à la naissance. De même, les valeurs de la glycémie post-natale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.</p> <p><i>Sportifs :</i></p>	<p>traitement tocolytique, une précaution particulière doit être prise pour éviter la compression cave en gardant la patiente dans les positions latérales gauche ou droite tout au long de la perfusion.</p> <p><b>Diabète</b> L'administration des bêta2-mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie et le taux de lactate doivent être surveillés chez les mères atteintes de diabète et le traitement du diabète doit être ajusté en conséquence pour répondre aux besoins de la mère diabétique au cours de la tocolyse (voir rubrique 4.5). Chez les diabétiques, il est préférable, le cas échéant, d'effectuer les dilutions dans du sérum physiologique.</p> <p><b>Hyperthyroïdie</b> SALBUMOL 0,5 mg/1 ml doit seulement être administré avec prudence aux patientes souffrant de thyrotoxicose après une évaluation attentive des bénéfices et des risques du traitement.</p> <p><b>PRECAUTIONS D'EMPLOI</b></p> <p><i>Hypokaliémie :</i> Les bêta-2 mimétiques, principalement par voie parentérale, peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie. Une surveillance de la kaliémie est nécessaire, en particulier lors de l'administration simultanée de thérapeutiques hypokaliémiantes.</p> <p><i>Anesthésie générale ou péridurale :</i> Tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2 mimétiques et de l'inertie utérine</p> <p><i>Surveillance néonatale :</i> L'accélération du rythme cardiaque fœtal est fréquente et parallèle à la tachycardie maternelle mais il est exceptionnel de la voir persister à la naissance. De même, les valeurs de la glycémie post-natale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.</p> <p><i>Sportifs :</i></p>
---	---

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopages.

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

##### Association DECONSEILLÉE

###### + Halothane

~~En cas d'intervention obstétricale, majoration de l'inertie utérine avec risque hémorragique ; par ailleurs, troubles du rythme ventriculaire graves, par augmentation de la réactivité cardiaque.~~

~~Interrompre le traitement si l'anesthésie doit se faire sous halothane~~

##### Association nécessitant des précautions d'emploi

###### + Antidiabétiques

Elévation de la glycémie par le bêta-stimulant.

~~Renforcer la surveillance glycémique. Passer éventuellement à l'insuline.~~

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies en très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  et  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10000$ ) y compris les cas isolés.

Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopages.

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

##### Associations DECONSEILLÉES

###### Anesthésiques halogénés

Du fait de l'effet antihypertenseur supplémentaire, il existe une augmentation de l'inertie utérine avec un risque d'hémorragie ; de plus, de graves troubles du rythme ventriculaire dus à une augmentation de la réactivité cardiaque, ont été signalés lors d'interaction avec les anesthésiques halogénés. Le traitement doit être interrompu dans la mesure du possible au moins 6 heures avant toute anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés.

###### Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes systémiques sont fréquemment donnés lors du travail prématuré pour améliorer le développement des poumons du fœtus. Des cas d'œdème pulmonaire chez les femmes auxquelles il a été administré concomitamment des bêta2-mimétiques et des corticostéroïdes ont été rapportés.

Les corticostéroïdes sont connus pour augmenter la glycémie et peuvent épuiser le potassium sérique, par conséquent une administration concomitante doit être faite avec prudence avec une surveillance continue de la patiente en raison du risque accru d'hyperglycémie et d'une hypokaliémie (voir rubrique 4.4).

##### Association nécessitant des précautions d'emploi

###### Les anti-diabétiques

L'administration de bêta 2-mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie, ce qui peut être interprété comme une atténuation du traitement anti-diabétique, par conséquent le traitement anti-diabétique peut avoir besoin d'être ajusté (voir rubrique 4.4).

La surveillance glycémique doit être renforcée et l'utilisation de l'insuline doit être envisagée.

###### Agents entraînant une déplétion potassique

En raison de l'effet hypokaliémiant des bêta2-mimétiques, l'administration concomitante d'agents entraînant une déplétion potassique connus pour aggraver le risque d'hypokaliémie, comme les diurétiques, la digoxine, les méthyl-xanthines et les corticostéroïdes doit être effectuée avec prudence après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques avec une attention particulière pour l'augmentation du risque d'arythmies cardiaques résultant d'une hypokaliémie (voir rubrique 4.4).

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de Salbumol 0,5 mg/1 ml sont corrélés à l'activité pharmacologique bêta 2-mimétique et peuvent être limités ou évités par une surveillance étroite des paramètres hémodynamiques, comme la pression artérielle et le rythme cardiaque, et un ajustement approprié de la dose. Ils disparaissent normalement à l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies en très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  et  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10000$ ) y compris les cas isolés.

Les effets très fréquents et fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant : œdème angioneurotique, urticaire, bronchospasme, hypotension et collapsus.	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie.*	Rare
Affections du système nerveux	Tremblements. Céphalées.	Très fréquent Fréquent
Affections psychiatriques	Modification du comportement incluant agitation, nervosité.	Très rare
Affections cardiaques	Tachycardie Palpitations	Très fréquent
	Ischémie myocardique**	Peu fréquent
	Arythmies cardiaques incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supra ventriculaire et extrasystoles,	Rare
Affections vasculaires	Vasodilatation périphérique	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Œdème pulmonaire***	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements****	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires.	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Légère douleur ou sensation de brûlure au point d'injection (injection non diluée par voie I.M).	Très rare

\* Le traitement par bêta-2 mimétique peut entraîner des hypokaliémies sévères, ainsi que des augmentations de la glycémie régressant à l'arrêt du traitement.

\*\* Dans la prise en charge des menaces d'accouchement prématuré.

\*\*\* Lors de la prise en charge des menaces d'accouchement prématuré, le salbutamol a été peu fréquemment associé à un œdème pulmonaire. Les patientes ayant des prédispositions incluant grossesses multiples, surcharge liquidienne, infection maternelle et pré-éclampsie peuvent présenter un risque accru de développer un œdème pulmonaire.

\*\*\*\* Les nausées et vomissements ont été très rarement rapportés lors de la prise en charge des menaces

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant : œdème angioneurotique, urticaire, bronchospasme, hypotension et collapsus.	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie.* † Hyperglycémie †	Rare Fréquent Rare
Affections du système nerveux	Tremblements. Céphalées.	Très fréquent Fréquent
Affections psychiatriques	Modification du comportement incluant agitation, nervosité.	Très rare
Affections cardiaques	Tachycardie † Palpitations † Diminution de la pression artérielle diastolique †.	Très fréquent Peu Fréquent Fréquent
	Ischémie myocardique**	
	Arythmies cardiaques incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supra ventriculaire et extrasystoles, ischémie myocardique (voir rubrique 4.4). †.	Rare
Affections vasculaires	Hypotension (voir rubrique 4.4). † Vasodilatation périphérique †	Fréquent Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Œdème pulmonaire.*** †	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements****	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires.	Fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Légère douleur ou sensation de brûlure au point d'injection (injection non diluée par voie I.M).	Très rare

\* Le traitement par bêta-2 mimétique peut entraîner des hypokaliémies sévères, ainsi que des augmentations de la glycémie régressant à l'arrêt du traitement.

Les patientes ayant des prédispositions incluant grossesses multiples, surcharge liquidienne, infection maternelle et pré-éclampsie peuvent présenter un risque accru de développer un œdème pulmonaire.

† Ces réactions ont été rapportées en association avec

<p><del>d'accouchement prématuré par injection intraveineuse de salbutamol.</del></p> <p><b>4.9 Surdosage</b>  En cas de surdosage sont majorés : tachycardie, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, agitation.  Conduite à tenir : si nécessaire, administrer en milieu hospitalier un bêta-bloquant ; la surveillance sera renforcée en cas d'asthme, de bronchopneumopathie chronique obstructive, de diabète ou d'insuffisance cardiaque.</p>	<p>l'utilisation d'un bêta 2-mimétique de courte durée d'action dans les indications obstétricales et sont considérées comme des effets de classe (voir rubrique 4.4)  <b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b>  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 : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>)</p> <p><b>4.9 Surdosage</b>  En cas de surdosage sont majorés : tachycardie, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, agitation.  Conduite à tenir : si nécessaire, administrer en milieu hospitalier un bêta-bloquant ; la surveillance sera renforcée en cas d'asthme, de bronchopneumopathie chronique obstructive, de diabète ou d'insuffisance cardiaque.</p>
--	--