

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mars 2016

*terbutaline (sulfate de)***BRICANYL TURBUHALER 500 microgrammes/dose, poudre pour inhalation**

B/1 flacon de 100 doses en récipient doseur (CIP : 34009 222 635 2 6)

BRICANYL L.P. 5 mg, comprimé à libération prolongée

B/60 (CIP : 34009 266 289 2 5)

BRICANYL 5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

B/50 (CIP : 34009 365 733 8 3)

BRICANYL 0,5 mg/1 ml, solution injectable en ampoule

B/8 (CIP : 34009 315 400 5 2)

B/10 (CIP : 34009 392 157 4 7)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC (2015)	Poudre pour inhalation et solution pour inhalation par nébulisation : R03AC03 Solution injectable et comprimé : R03CC03 (agonistes sélectifs bêta-2 adrénergiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>BRICANYL TURBUHALER 500 µg/dose, poudre pour inhalation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - « Traitement symptomatique de la crise d'asthme. - Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive lorsqu'il existe une composante réversible. - Prévention de l'asthme d'effort. - Test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires. » <p><u>BRICANYL L.P. 5 mg, comprimé à libération prolongée :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - « Traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres broncho-pneumopathies obstructives réversibles: <ul style="list-style-type: none"> • chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée d'action, • et/ou en cas de symptômes nocturnes,

en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés. »

BRICANYL 5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur :

- « Traitement symptomatique des asthmes aigus graves.
- Traitement des poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives de l'adulte. »

BRICANYL 0,5 mg/1 ml, solution injectable :

« UTILISATION EN PNEUMOLOGIE

Voie sous-cutanée :

- Traitement symptomatique de l'asthme aigu de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans par voie sous-cutanée.

Voie intraveineuse en perfusion continue :

- Traitement de l'asthme aigu grave chez l'adulte (état de mal asthmatique).

UTILISATION EN OBSTETRIQUE

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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : BRICANYL TURBUHALER 500 µg/dose : 17 mai 1990 BRICANYL LP 5 mg : 30 mars 1989 BRICANYL 5 mg/2 ml : 20 novembre 1992 BRICANYL 0,5 mg/1 ml : 31 octobre 1996
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	BRICANYL TURBUHALER 500 µg/dose, BRICANYL LP 5 mg et BRICANYL 0,5 mg/1 ml : Liste I BRICANYL 5 mg/2 ml : Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialités en pneumologie ou en pédiatrie. Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5143-5-8 du code de la santé publique).
Classement ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03A Adrénergiques pour inhalation R03AC Agonistes sélectifs bêta-2 adrénergiques R03AC03 Terbutaline R03C Adrénergiques à usage systémique R03CC Agonistes sélectifs bêta-2 adrénergiques R03CC03 Terbutaline

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 27/04/2011, la Commission a considéré que le SMR de BRICANYL TURBUHALER 500 µg/dose restait important :

- dans le traitement symptomatique de la crise d'asthme.
- dans le traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive lorsqu'il existe une composante réversible.
- dans la prévention de l'asthme d'effort.
- dans le test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires.

de BRICANYL LP 5 mg restait modéré dans le traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres broncho-pneumopathies obstructives réversibles.

de BRICANYL 5 mg/2 ml restait :

- Important dans le traitement symptomatique des asthmes aigus graves.
- Important dans le traitement des poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

de BRICANYL 0,5 mg/1 ml restait important :

- dans le traitement symptomatique de l'asthme aigu grave de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans par voie S.C.
- dans le traitement de l'asthme aigu grave de l'adulte (état de mal asthmatique).

Et était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le « traitement d'urgence des menaces d'accouchement prématuré »¹.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« **BRICANYL TURBUHALER, poudre pour inhalation :**

- Traitement symptomatique de la crise d'asthme.
- Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive lorsqu'il existe une composante réversible.
- Prévention de l'asthme d'effort.
- Test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires.

Remarque

Cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

BRICANYL L.P. 5 mg, comprimé à libération prolongée :

- Traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres broncho-pneumopathies obstructives réversibles:
 - o chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée d'action,
 - o et/ou en cas de symptômes nocturnes,en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.

N.B : la forme *per os* n'est pas adaptée au traitement de la crise d'asthme. En cas de crise, il doit être fait recours à un bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée par voie inhalée ou en fonction de la gravité par voie injectable.

BRICANYL 5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur :

- Traitement symptomatique des asthmes aigus graves.
- Traitement des poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

Remarque : l'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs.

Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être associées au traitement broncho-dilatateur.

BRICANYL 0,5 mg/1 ml, solution injectable :

UTILISATION EN PNEUMOLOGIE

Voie sous-cutanée :

- Traitement symptomatique de l'asthme aigu de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans par voie sous-cutanée.

Voie intraveineuse en perfusion continue :

- Traitement de l'asthme aigu grave chez l'adulte (état de mal asthmatique).

¹ Ce libellé d'indication a été modifié par un rectificatif du 21/02/2014 par « traitement à court terme du travail prématuré sans complication ».

Remarque : l'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs. Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être associées au traitement bronchodilatateur.

UTILISATION EN OBSTETRIQUE

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. »

03.2 Posologie

BRICANYL TURBUHALER 500 µg/dose, poudre pour inhalation :

« Traitement de la crise d'asthme et des exacerbations : dès les premiers symptômes, inhaler 1 dose.

Cette dose est généralement suffisante. En cas de persistance des symptômes, elle peut être renouvelée quelques minutes plus tard.

Prévention de l'asthme d'effort : inhalation de 1 dose, 15 à 30 minutes avant l'exercice. La dose quotidienne ne dépassera habituellement pas 8 inhalations par 24 heures.

BRICANYL LP 5 mg, comprimé à libération prolongée :

Adulte et enfant de plus de 5 ans et de plus de 20 kg : 1 comprimé matin et soir.

BRICANYL 5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur :

Adulte : 5 mg à 10 mg soit 1 à 2 doses de 2 ml par nébulisation.

Enfant et nourrisson: 0,1 à 0,2 mg/kg par nébulisation.

Toute dose entamée doit être utilisée dans les 24 heures.

La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance du traitement.

BRICANYL 0,5 mg/1 ml, solution injectable :

UTILISATION EN PNEUMOLOGIE

Attention : cette spécialité n'est pas adaptée à l'administration par voie inhalée par nébuliseur.

Voie sous-cutanée:

Adulte : 1 ampoule de 0,5 mg à répéter si nécessaire sous surveillance médicale.

Enfant de plus de 2 ans : 0,005 à 0,01 mg/kg, soit 0,1 à 0,2 ml par 10 kg de poids ou ½ ampoule pour 30 kg de poids corporel à répéter si nécessaire sous surveillance médicale.

Si le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé, une hospitalisation immédiate doit être envisagée.

Voie intraveineuse en perfusion continue à la seringue électrique et en unité de soins intensifs sous surveillance électrocardiographique :

La posologie initiale est en moyenne de 0,25 mg/heure à 0,5 mg/heure soit ½ à 1 ampoule par heure à la seringue électrique.

La dose sera adaptée toutes les 10 minutes en fonction de l'évolution clinique et de la tolérance du produit.

La posologie ne dépassera habituellement pas 1,5 mg/heure.

Dans les cas très graves, une posologie initiale plus élevée de 1 µg/kg/min administrée en 5 à 10 minutes (soit en moyenne ½ à 1 ampoule) peut être nécessaire.

UTILISATION EN OBSTETRIQUE :

Utiliser les ampoules à 0,5 mg/ml non diluées pour injection par voie sous-cutanée, ou diluées pour injection par voie IV lente ou perfusion. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/01/2010 au 31/12/2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP de BRICANYL 0,5 mg/1 ml, solution injectable en ampoule en date du 21/02/2014 ont été réalisées. Le libellé de l'indication en obstétrique en vigueur est « Traitement à court terme du travail prématuré sans complication ». L'ancien libellé était « Traitement d'urgence des menaces d'accouchement prématuré ». Les rubriques posologie, contre-indications, mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et effets indésirables ont été modifiées (cf annexe).

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2015), le nombre de prescriptions de BRICANYL est de :

- 1 155 pour BRICANYL solution injectable,
- 71 186 pour BRICANYL solution pour inhalation par nébuliseur,
- 64 116 pour BRICANYL TURBUHALER 100 doses,
- 60 904 pour BRICANYL TURBUHALER 200 doses.

Les principaux motifs de prescription sont :

- Les affections des bronches non classées par ailleurs (43%), l'insuffisance respiratoire chronique (32%), l'asthme (25%) pour BRICANYL solution injectable,
- La maladie pulmonaire obstructive chronique (22%) pour BRICANYL solution pour inhalation par nébuliseur,
- L'asthme (56%) pour BRICANYL TURBUHALER 100 doses et pour BRICANYL TURBUHALER 200 doses (46%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'asthme^{2,3,4} et les autres broncho-pneumopathies obstructives réversibles^{5,6,7,8} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

² GINA. Pocket guide for asthma management and prevention in children 5 years and younger. 2014. Disponible en ligne : <http://www.ginasthma.org/documents/3>

³ ANAES et Afssaps. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. Septembre 2004. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_asthme.pdf

⁴ Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Asthme Aigu Grave (AAG). Mis en ligne le 18 juin 2012. Disponible en ligne : <http://www.sfar.org/article/908/asthme-aigu-grave>

⁵ SPLF. Recommandation pour la pratique clinique – Prise en charge de la BPCO. Rev Mal Respir. 2010;27.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 27 avril 2011, la place de BRICANYL dans ces stratégies thérapeutiques n'a pas été modifiée.

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 27 avril 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

BRICANYL TURBUHALER 500 µg/dose, poudre pour inhalation

Traitement symptomatique de la crise d'asthme.

L'asthme peut évoluer vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive lorsqu'il existe une composante réversible.

L'asthme et la bronchite chronique obstructive ayant une composante réversible peuvent évoluer vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie et engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Prévention de l'asthme d'effort.

L'asthme d'effort peut évoluer vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires.

L'obstruction bronchique liée à l'asthme et aux autres broncho-pneumopathies obstructives ayant une composante réversible peut évoluer vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie et exceptionnellement engager le pronostic vital.

Cette spécialité est un médicament à visée diagnostique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

⁶ HAS. Guide du parcours de soins – BPCO. Juin 2014. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242507/fr/guide-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive

⁷ HAS. Guide Affection de longue durée, Actes et prestations : Insuffisance respiratoire chronique grave de l'adulte secondaire à une broncho-pneumopathie chronique obstructive. Juin 2014. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_452127/fr/ald-n-14-insuffisance-respiratoire-chronique-grave-de-l-adulte-secondaire-a-une-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpc

⁸ GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of chronic Obstructive Pulmonary Disease. Janvier 2015. Disponible en ligne : <http://www.goldcopd.org>

Cette spécialité est un médicament à visée diagnostique de première intention.
Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRICANYL TURBUHALER 500 µg/dose reste important dans :

- le traitement symptomatique de la crise d'asthme.
- le traitement symptomatique des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la bronchite chronique obstructive lorsqu'il existe une composante réversible.
- la prévention de l'asthme d'effort.
- le test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des explorations fonctionnelles respiratoires.

BRICANYL LP 5 mg, comprimé à libération prolongée sous plaquette thermoformée

Traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres broncho-pneumopathies obstructives réversibles.

L'asthme et les broncho-pneumopathies obstructives ayant une composante réversible peuvent évoluer vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie et exceptionnellement engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRICANYL LP 5 mg, comprimé à libération prolongée, reste modéré.

BRICANYL 5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient uni dose

Traitement symptomatique des asthmes aigus graves.

Traitement des poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

L'asthme aigu grave et les poussées aiguës de BPCO peuvent engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement de l'asthme aigu grave et des poussées aiguës de BPCO.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention dans le traitement de l'asthme aigu grave et des poussées aiguës de BPCO.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRICANYL 5 mg/2 ml reste important dans :

- le traitement symptomatique des asthmes aigus graves.
- le traitement des poussées aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

BRICANYL 0,5 mg/1 ml, solution injectable en ampoule

Traitement symptomatique de l'asthme aigu grave de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans par voie SC.

L'asthme aigu grave engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Traitement de l'asthme aigu grave de l'adulte (état de mal asthmatique).

L'asthme aigu grave engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Traitement à court terme du travail prématuré sans complication.

L'accouchement prématuré peut conduire à un handicap ou mettre en jeu le pronostic vital du nouveau-né prématuré. La prise en charge de la menace d'accouchement prématuré permet de retarder l'accouchement de 48 à 72 heures et ainsi une meilleure prise en charge du nouveau-né prématuré.

Cette spécialité est un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible en raison d'une mauvaise tolérance cardio-vasculaire et d'un risque accru de mortalité pour la mère et l'enfant.

Cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique. Il existe des alternatives thérapeutiques mieux tolérées (TRACTOCILE, LOXEN).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRICANYL 0,5 mg/1 ml, solution injectable en ampoule, reste important dans :

- le traitement symptomatique de l'asthme aigu grave de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans par voie S.C.
- le traitement de l'asthme aigu grave de l'adulte (état de mal asthmatique).

Et reste insuffisant dans le traitement à court terme du travail prématuré sans complication.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de :

BRICANYL TURBUHALER 500 µg/dose, poudre pour inhalation,

BRICANYL LP 5 mg, comprimé à libération prolongée,

BRICANYL 5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient uni dose,

BRICANYL 0,5 mg/1 ml, solution injectable en ampoule,

dans les indications relatives à l'asthme et les autres broncho-pneumopathies obstructives réversibles et aux posologies de l'AMM.

Et un avis défavorable à l'inscription de BRICANYL 0,5 mg/1 ml, solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement à court terme du travail prématuré sans complication.

▸ Taux de remboursement proposé : 65 %

BRICANYL TURBUHALER 500 µg/dose, poudre pour inhalation

BRICANYL 0,5 mg/1 ml, solution injectable en ampoule

BRICANYL 5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient uni dose

▸ Taux de remboursement proposé : 30 %

BRICANYL LP 5 mg, comprimé à libération prolongée

▸ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe : tableau comparatif du RCP de BRICANYL 0,5 mg/1 ml solution injectable en ampoule

Dernière version soumise (19 octobre 2005)		Version en vigueur (21 février 2014)	
Rectificatifs du 21 février 2014			
Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques			
<p>(...)</p> <p>UTILISATION EN OBSTETRIQUE</p> <p>Traitement d'urgence des menaces d'accouchement prématuré.</p> <p>(...)</p>	<p>(...)</p> <p>UTILISATION EN OBSTETRIQUE</p> <p>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.</p> <p>(...)</p>		
Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration			
<p>(...)</p> <p>UTILISATION EN OBSTETRIQUE</p> <p><u>Traitement d'urgence des menaces d'accouchement prématuré</u></p> <p>Il se fait chez la femme hospitalisée, au repos, placée en décubitus latéral gauche.</p> <p>Il est recommandé de pratiquer un électrocardiogramme avant la mise en place de la perfusion (voir rubrique 4.4).</p> <p>Le risque (exceptionnel) de survenue d'un œdème du poumon doit faire préférer l'administration par seringue électrique (lorsqu'elle est possible) à la perfusion afin de limiter les volumes administrés.</p>	<p>(...)</p> <p>UTILISATION EN OBSTETRIQUE</p> <p>Traitement à court terme du travail prématuré sans complication</p> <p>Le traitement par Bricanyl 0.5mg/1ml solution injectable 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.</p> <p>Le traitement se fait chez la femme hospitalisée, au repos, placée en décubitus latéral gauche.</p> <p>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</p>		

<p>Dans le cas où l'administration serait réalisée au moyen d'une perfusion, la vitesse de celle-ci ne devrait pas dépasser 1,5 l de volume total perfusé par 24 heures.</p> <p>Préparer alors une solution titrant 20 µg/ml en diluant, par exemple, 10 ampoules de BRICANYL solution injectable, soit 5 mg de terbutaline, dans 250 ml de solution <u>isotonique</u> salée ou glucosée.</p> <p>Quel que soit le mode d'administration employé, <u>le débit initial sera de 15 à 20 µg/min</u> (soit 15 à 20 gouttes/min dans le cas d'une perfusion titrant 20 µg/ml)</p> <p>S'il y a lieu, ce débit peut être augmenté progressivement, par paliers de 5 à 10 µg/min toutes les 10 minutes.</p> <p>En règle générale, le débit d'entretien efficace est inférieur au débit initial, et compris en moyenne entre 10 et 20 µg/min.</p> <p>Surveiller le pouls (qui doit rester inférieur à 140 battements/min) ainsi que la pression artérielle à intervalles rapprochés.</p> <p>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.</p> <p><u>Traitement d'entretien des menaces d'accouchement prématuré</u> Il est assuré par : — voie sous-cutanée en relais de la voie I.V. : injection S.C. du contenu d'une ampoule toutes les 3 à 4 heures. — voie orale</p>	<p>la mortalité ou la morbidité périnatale n'a été observée 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.</p> <p>Bricanyl 0.5mg/1ml solution injectable 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 de terbutaline (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).</p> <p>L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique (voir rubrique 4.4 et 4.8).</p> <p><u>Mises en garde spéciales pour la perfusion</u> : 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.</p> <p>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.</p>
Rubrique 4.3 Contre-indications	
<p>(...)</p> <p>UTILISATION EN OBSTETRIQUE</p> <p>A la tocolyse :</p>	<p>(...)</p> <p>UTILISATION EN OBSTETRIQUE</p> <p>- Antécédent d'hypersensibilité (allergie) à la terbutaline ou à l'un des</p>

<p>-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 supérieure à 4 cm...)</p> <p><u>Liées aux effets cardio-vasculaires du sulfate de terbutaline :</u> -Cardiopathie sévère -Thyréotoxicose -Hypertension artérielle sévère ou non contrôlée, y compris hypertension gravidique</p> <p>UTILISATION EN OBSTETRIQUE</p>	<p>constituants</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toute situation avec un âge gestationnel < 22 semaines - Comme agent tocolytique chez les patientes présentant une pathologie cardiaque ischémique préexistante 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.
<p>Mises en garde spéciales <u>Oedèmes aigus du poumon</u> Exceptionnellement, des œdèmes pulmonaires ont été rapportés, au cours ou dans les suites immédiates du traitement d'une menace d'accouchement prématuré, avec les bêta2-mimétiques administrés par voie parentérale, en présence de facteurs favorisants : maladie cardiaque préexistante, infection du liquide amniotique, grossesse multiple, surcharge liquidienne, corticoïdes associés.</p> <p>Le contrôle du bilan hydrosodé représente un élément clé en terme de prévention des œdèmes pulmonaires, outre la surveillance de la fonction cardio-respiratoire (auscultation, fréquence cardiaque, pression artérielle).</p> <p>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 bêta2-mimétique en perfusion, et contribue de la sorte au contrôle du bilan hydrosodé.</p>	<p>Bricanyl 0.5mg/1ml solution injectable 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.</p> <p><u>Tocolyse</u></p> <p>Toute décision d'initier le traitement par Bricanyl 0,5mg/1ml solution injectable doit être prise après un examen attentif des risques et des bénéfices du traitement.</p>
<p>L'administration par seringue autopulsée, lorsqu'elle est possible, doit être préférée au goutte-à-goutte classique, dans la mesure du possible où elle permet de limiter les volumes perfusés. Toute suspicion d'œdème pulmonaire devra faire interrompre le traitement</p>	<p>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 bêta2-mimétiques n'est pas recommandée quand les membranes sont rompues ou si la dilatation du col est de plus de 4cm.</p>
<p>-</p>	<p>Bricanyl 0,5mg/1ml solution injectable 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>Toute suspicion d'œdème pulmonaire devra faire interrompre le traitement.</p>	<p>Les mesures de surveillance suivantes doivent être constamment conduites chez</p>

Précautions particulières d'emploi

Remarque préliminaire :

L'utilisation des bêta-2-mimétiques par voie générale n'est jamais anodine et peut même démasquer une pathologie cardiaque préexistante méconnue.

Avant la mise en route du traitement :

Le rapport bénéfice/risque devra être évalué :

— en cas d'hyperthyroïdie
— en cas d'affection cardio vasculaire, quel qu'en soit le type, notamment cardiomyopathie obstructive, troubles coronariens, troubles du rythme, hypertension artérielle.
— en cas de diabète, constitutif ou gestationnel, ou de corticothérapie par voie générale associée : — risque de majoration des valeurs glycémiques (les bêta-2-mimétiques administrés par voie générale peuvent entraîner une élévation de la glycémie). Contrôler la glycémie et ajuster éventuellement l'insulinothérapie chez les patientes diabétiques ou en cas d'association aux corticoïdes. Chez les diabétiques, il est préférable, le cas échéant, d'effectuer les dilutions dans le sérum physiologique.

Mise en route d'un traitement par bêta2-mimétiques par voie parentérale :

Dans le cadre d'une indication obstétricale, elle se fera sous surveillance médicale stricte et en milieu hospitalier.

— Il est recommandé de pratiquer un ECG avant l'injection ou la mise en place de la perfusion.

— La fréquence cardiaque et la pression artérielle maternelles seront surveillées régulièrement ; la fréquence cardiaque ne doit pas excéder 140 battements/minute.

— Le rythme cardiaque fœtal sera également surveillé à intervalles réguliers. Toutefois, cette surveillance favorise la survenue de contractions utérines.

Hypokaliémie :

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.

la mère et, quand cela est possible/approprié, chez le fœtus :

- pression artérielle et rythme cardiaque
- ECG
- bilan électrolytique et hydrique- pour surveiller les œdèmes pulmonaires
- taux de glucose et de lactate- avec une attention particulière chez les patients diabétiques
- taux de potassium – les bêta2-mimétiques sont associés à une diminution du potassium sérique ce qui augmente le risque d'arythmie (voir rubrique 4.5.)

Le traitement doit être interrompu si des signes d'ischémie myocardique (comme une douleur dans la poitrine ou des modifications de l'ECG) apparaissent.

Bricanyl 0,5mg/1ml solution injectable 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 préexistante (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 Bricanyl 0.5mg/1ml solution injectable.

Œdème pulmonaire

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 bêta2-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).

Pression artérielle et rythme cardiaque

<p><u>Anesthésie générale ou péridurale</u> :</p> <p>Tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2-mimétiques et de l'inertie utérine.</p> <p><u>Surveillance néonatale</u> :</p> <p>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><u>Sportifs</u></p> <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 des contrôles antidopage.</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 traitement tocolytique, une précaution particulière doit être prise pour éviter la compression cave en gardant le patient dans les positions latérales gauche ou droite tout au long de la perfusion.</p> <p><u>Diabète</u></p> <p>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 le sérum physiologique.</p> <p><u>Hyperthyroïdie</u></p> <p>Bricanyl 0,5mg/1ml solution injectable doit seulement être administré avec prudence aux patients souffrant de thyrotoxicose après une évaluation attentive des bénéfices et des risques du traitement.</p> <p><u>Anesthésiques halogénés</u></p> <p>Une anesthésie par anesthésiques halogénés est déconseillée en association avec ce traitement (voir rubrique 4.5).</p>
---	---

	<p><u>Précautions particulières d'emploi</u></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>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> 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 des contrôles antidopage.</p>
Rubrique 4.8 Effets indésirables	
<p>(...)</p> <p>UTILISATION EN OBSTETRIQUE</p> <p>Peuvent être observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> — tachycardie sinusale, palpitations, érythème, sueurs, céphalées, — troubles digestifs (nausées, vomissements), vertiges, tremblements des extrémités, crampes musculaires, — éruption cutanée érythémateuse, — troubles du sommeil et troubles du comportement, — modifications biologiques réversibles à l'arrêt du traitement, telles que hypokaliémie et augmentation de la glycémie, — exceptionnellement des cas d'œdèmes aigus du poumon ont été 	<p>(...)</p> <p>UTILISATION EN OBSTETRIQUE</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquents de Bricanyl 0,5mg/1ml solution injectable sont corrélés à l'activité pharmacologique bêta2-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.</p> <p>Affections cardiaques Très fréquent (≥ 1/10) : tachycardie* Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) : palpitations*, diminution de la pressions diastolique*</p>

<p>décrits chez les femmes enceintes traitées par bêta2-mimétiques par voie injectable pour menace d'accouchement prématuré (voir rubrique 4.4)</p>	<p>Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) : arythmie cardiaque, comme par exemple fibrillation auriculaire, ischémie myocardique (voir rubrique 4.4)*</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : hypokaliémie* Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) : hyperglycémie*</p> <p>Affections vasculaires Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : hypotension (voir rubrique 4.4)* Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) : vasodilatation périphérique*</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : œdème pulmonaire*</p> <p>Autre effets indésirables pouvant être observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • érythème, sueurs, céphalées, • troubles digestifs (nausées, vomissements), vertiges, tremblements des extrémités, crampes musculaires, • éruption cutanée érythémateuse • trouble du sommeil et trouble du comportement. <p>*Ces réactions ont été rapportées en association avec l'utilisation d'un bêta2-mimétique de courte durée d'action dans les indications obstétricales et sont considérées comme des effets de classe (voir rubrique 4.4)</p> <p><u>Déclaration des effets secondaires</u></p> <p>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 directement 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.ansm.sante.fr.</p>
---	--