

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
11 juin 2014****SALBUMOL 0,5 mg/1 mL, solution injectable****Boîte de 6 ampoules de 1 mL (CIP : 34009 329 932 4)**

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	Salbutamol
Code ATC (2014)	Pas de classification dans les indications gynécologiques
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<ul style="list-style-type: none"><li>- « Menace d'accouchement prématuré.</li><li>- Dystocie dynamique de démarrage.</li><li>- Hypercinésie lors du travail.</li><li>- Tocolyse précésarienne.</li><li>- Prophylaxie des contractions lors d'intervention chirurgicale sur utérus gravide au-delà de la 12<sup>ème</sup> semaine. »</li></ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (nationale)	SALBUMOL 0,5 mg/1 ml solution injectable : 03/12/1987
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2014 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 du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2006 (JO du 04/04/2008).

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « 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. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'est disponible depuis le précédent avis de la Commission du 4 octobre 2006.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR du 01/02/2006 au 31/01/2011). Des ischémies myocardiques associées au salbutamol ont été mises en évidence à partir des données issues des notifications spontanées.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, le résumé des caractéristiques du produit a été modifié le 26 septembre 2008 pour introduire des modifications concernant le risque d'ischémie myocardique (incidence  $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ) et la contre-indication dans les menaces d'avortement.

► **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<sup>1</sup>.**

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles, l'Agence européenne estime que les médicaments contenant des bêta 2 mimétiques d'action courte administrés par voie orale ou rectale ne doivent 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 a été abrogée par l'ANSM le 13 novembre 2013.

En revanche, pour les formes injectables, en raison de leur efficacité démontrée, le rapport bénéfice/risque reste 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,
- Une contre-indication pour les âges gestationnels inférieurs à 22 semaines et en cas de facteurs de risque cardiovasculaires.

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. En revanche, 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

---

<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.

d'efficacité démontrée dans cette indication. Les formes orales et rectales doivent être retirées du marché.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2013) :  
SALBUMOL 0,5 mg/ml a été trop peu prescrit pour figurer dans le panel de prescription.

### 04.4 Stratégie thérapeutique<sup>1,2,3</sup>

En cas de menace d'accouchement prématuré, la tocolyse n'a pas montré qu'elle permettait de réduire la mortalité et la morbidité de la mère ou de l'enfant. Elle n'a d'intérêt que pour retarder l'accouchement de 24 h à 48 h dans le cas d'une menace d'accouchement prématurée très précoce afin de permettre d'une part, le transfert de la mère et de l'enfant *in utero* vers une unité de soin intensive et d'autre part, la maturation pulmonaire du fœtus par administration de corticoïdes. Par conséquent, le maintien de la tocolyse au-delà de ce délai n'est pas justifié. L'atosiban (antagoniste des récepteurs de l'ocytocine) est à privilégier par rapport aux bêta-2 agonistes en raison d'une meilleure tolérance, en particulier cardiovasculaire. Les inhibiteurs calciques (nifédipine et nicardipine) sont aussi utilisés comme tocolytiques bien que n'ayant pas l'AMM dans cette indication. Une réévaluation de la nicardipine par l'EMA a mis en évidence un risque œdème aigu du poumon dans cette indication, en particulier en cas de grossesse multiple ou d'utilisation concomitante de bêta-2 agonistes.

Par conséquent, le salbumol injectable est un traitement de seconde intention dans la prise en charge des menaces d'accouchement prématuré pour réaliser une tocolyse de 24-48 heures. Son utilisation doit être réservée aux menaces d'accouchement prématuré non compliquées entre 22 et 37 semaines de gestation chez les patientes sans contre-indications médicales ou obstétricales, en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaires.

Le salbumol injectable n'a pas de place dans la prévention des contractions utérine lors d'intervention chirurgicale sur utérus gravide.

Le salbumol administré par voie orale ou rectale en relai de la voie injectable pour maintenir une tocolyse au-delà de 48 heures n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des menaces d'accouchement prématuré (AMM abrogée le 13 novembre 2013).

---

<sup>2</sup> Tocolysis for women in preterm labour. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Green-Top Guideline n° 1, February 2011.

<sup>3</sup> Conclusions du (PRAC) – septembre 2013

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/10/WC500150866.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/10/WC500150866.pdf)

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

### 05.1 Service Médical Rendu

► L'accouchement prématuré, en raison de sa fréquence, représente un réel 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 curatif.

► 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 modéré.

Le rapport efficacité/effets indésirables du salbutamol pour limiter le risque d'accouchement prématuré au cours de la chirurgie sur utérus gravide n'est pas établi.

► Cette spécialité de salbutamol injectable est un traitement de seconde intention pour réaliser une tocolyse de 24-48 heures. Son utilisation doit être réservée 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, en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaires.

Cette spécialité n'a pas de place dans la prévention des contractions utérines au cours de la chirurgie sur utérus gravide.

► Il existe une alternative thérapeutique mieux tolérée (TRACTOCILE, atosiban, antagoniste des récepteurs de l'ocytocine).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SALBUMOL 0,5 mg/1 ml solution injectable est :**

- **modéré dans les indications :**
  - menace d'accouchement prématuré.
  - dystocie dynamique de démarrage.
  - hypercinésie lors du travail.
  - tocolyse précésarienne.
- **insuffisant dans la prophylaxie des contractions lors d'intervention chirurgicale sur utérus gravide au-delà de la 12<sup>ème</sup> semaine.**

### 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 dans les indications suivantes :

- menace d'accouchement prématuré.
- dystocie dynamique de démarrage.
- hypercinésie lors du travail.
- tocolyse précésarienne.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans la prophylaxie des contractions lors d'intervention chirurgicale sur utérus gravide au-delà de la 12<sup>ème</sup> semaine.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription.

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.