

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

tartrate de noradrénaline

TANOREN 0,5 mg/mL,

solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 27 août 2025

- Réanimation
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « chez les adultes dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale. »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

L'usage médical de la noradrénaline est une option bien établie au bloc opératoire pour le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle en tant que vasopresseur.

Par conséquent, comme les autres vasopresseurs disponibles, TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, est un traitement de 1^{ère} intention pour la restauration et le maintien adapté des variations tensionnelles au cours de l'anesthésie rachidienne et de l'anesthésie générale, notamment, dans ce dernier cas, chez les patients porteurs de comorbidités soumis à une chirurgie majeure.

Il est à noter qu'il existe déjà une forme à faible concentration, CRONOMIR 10 µg/mL (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, qui a l'avantage de ne pas nécessiter de dilution, contrairement à TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de la noradrénaline par rapport aux autres vasopresseurs disponibles en termes d'efficacité et de tolérance, ni par rapport aux autres spécialités à base de noradrénaline en termes d'organisations des soins.

Pour rappel, selon le RCP, la concentration de cette présentation faiblement concentrée après dilution n'est pas adaptée aux situations de soins critiques telles que le traitement du choc septique ou cardiogénique et a fortiori de l'arrêt cardiaque, pour lesquelles d'autres dosages plus concentrés à diluer ou prêts à l'emploi existent.

**Service médi-
cal rendu
(SMR)**

IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport aux autres vasopresseurs disponibles. Compte-tenu : — des données limitées issues de la littérature ayant démontré une efficacité de la noradrénaline diluée dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte ; — de l'usage médical établi de la noradrénaline diluée dans le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle ; — d'un profil de sécurité connu et jugé acceptable à ce jour, la noradrénaline étant un traitement manié en routine par les professionnels intervenant en urgence, au bloc opératoire et en soins intensifs/réanimation ; Mais au regard : — de la quantité d'effet modeste observée avec la noradrénaline diluée par rapport aux alternatives, y compris dans les essais cliniques robustes ; — de l'absence de données d'efficacité et de tolérance spécifiques à la spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, notamment par rapport aux autres vasopresseurs ; la Commission considère que TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres vasopresseurs disponibles en France.
Population cible	La population cible est estimée à 1,25 millions de patients par an.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	9
3.	Synthèse des données	9
3.1	Données disponibles	9
3.1.1	Rappel des données précédemment évaluées par la Commission	10
3.1.2	Données supplémentaires issues de la synthèse clinique (<i>Clinical Overview</i>) dans le cadre de l'obtention de l'AMM	11
3.2	Profil de tolérance	13
3.2.1	Rappel des données précédemment évaluées par la Commission	13
3.2.2	Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	13
3.2.3	Données issues du RCP	14
3.3	Modification du parcours de soins	14
4.	Discussion	15
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	17
5.3	Service Médical Rendu	18
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5	Population cible	19
5.6	Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Août 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	TANOREN 0,5 mg/mL, solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, est une spécialité à base de tartrate de noradrénaline. Cette spécialité est la seconde à base de noradrénaline autorisée dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire dans le cadre d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie générale. En outre, CRONOMIR 10 µg/mL (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, est également indiqué dans « la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte ». Cette spécialité a été évaluée par la Commission dans son avis du 21/09/2022, qui lui a octroyé un SMR important¹. Après dilution d'une ampoule de 2 mL de TANOREN 0,5 mg/mL dans 100 mL ou de 1 mL dans 50 mL, la concentration obtenue est de 10 µg/mL de tartrate de noradrénaline, équivalente à celle de la spécialité CRONOMIR 10 µg/mL, prête à l'emploi. Une dilution d'une ampoule de 2 mL de TANOREN 0,5 mg/mL dans 50 mL permet d'obtenir une concentration de 20 µg/mL, tandis qu'une dilution de 1 mL dans 100 mL conduit à une concentration de 5 µg/mL. À noter que, comme CRONOMIR 10 µg/mL (tartrate de noradrénaline), la concentration de TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline) n'est pas adaptée aux situations de soins critiques (traitement d'urgence du collapsus). TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline) fait ainsi l'objet d'une lettre aux professionnels de santé en raison d'un risque d'erreur médicamenteuse lié à la confusion possible avec d'autres spécialités à base de noradrénaline plus concentrées et à diluer ou prêtes à l'emploi². A noter, cependant, que la spécialité CRONOMIR 10 µg/mL (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, est fournie prête à l'emploi, sans nécessité de dilution préalable.
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « « TANOREN est indiquée chez les adultes dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	tartrate de noradrénaline (C01CA03) TANOREN 0,5 mg/mL, solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion – 10 ampoules en verre de 2 mL (CIP : 34009 551 063 0 2)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LABORATOIRE RENAUDIN (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 15/04/2025 L'AMM a été octroyée sur la base d'un « usage médical bien établi » en application de l'article 10a) de la directive 2001/83/CE. L'AMM est associée à un PGR.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21 septembre 2022 pour l'inscription de la spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/mL (noradrénaline tartrate).

² ANSM. Information de sécurité - Tanoren 0,5 mg/mL, solution à diluer. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/tanoren-0-5-mg-ml-solution-a-diluer-pour-solution-injectable-pour-perfusion-nouvelle-specialite-contenant-de-la-noradrenaline-attention-au-risque-derreurs-medicamenteuses-et-de-confusion-avec-les-autres-specialites-a-base-de-noradrenaline>

	Une lettre à destination des professionnels de santé est diffusée afin d'attirer leur attention sur le risque d'erreurs médicamenteuses et de confusion avec les autres spécialités à base de noradrénaline². Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la santé publique
Posologie dans l'indication évaluée	La solution doit être diluée avant administration par voie intraveineuse uniquement, en perfusion continue via un cathéter veineux périphérique ou central (de préférence). Un bolus peut également être injecté par une voie veineuse périphérique ou sur un cathéter veineux central. La noradrénaline ne doit être utilisée qu'en association avec un remplacement approprié du volume sanguin. La noradrénaline doit être administrée par des professionnels de santé familiarisés avec son utilisation et disposant des installations appropriées pour surveiller le patient de façon adéquate. Le patient doit être étroitement surveillé pendant toute la durée du traitement par noradrénaline. La noradrénaline ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments. La spécialité contient 0,5 mg de tartrate de noradrénaline par mL, équivalent à 0,25 mg/mL de noradrénaline base. Chaque ampoule de 2 mL contient 1 mg de tartrate de noradrénaline, équivalent à 0,5 mg de noradrénaline base. Après dilution dans 50 mL de solvant, la concentration finale est de 20 µg/mL de tartrate de noradrénaline (équivalent à environ 10 µg/mL de noradrénaline base). Après dilution dans 100 mL de solvant, la concentration finale est de 10 µg/mL de tartrate de noradrénaline (équivalent à environ 5 µg/mL de noradrénaline base). Dose initiale La dose initiale est comprise entre 0,04 µg/kg/min et 0,1 µg/kg/min de tartrate de noradrénaline (équivalent à 0,02 µg/kg/min et 0,05 µg/kg/min de noradrénaline base). Un bolus intraveineux initial de 10 µg à 20 µg de tartrate de noradrénaline (5 µg à 10 µg de noradrénaline base) peut être administré avant le début de la perfusion, après une rachianesthésie ou l'induction d'une anesthésie générale. Titration de la dose Une fois la perfusion de noradrénaline mise en place, la dose peut être augmentée ou diminuée selon la décision du médecin en charge du patient pour maintenir une pression artérielle cible appropriée pendant la période péri-opératoire. La dose doit être ajustée en fonction de l'âge, du poids et de l'état clinique du patient. Un bolus intraveineux de 10 µg à 20 µg de tartrate de noradrénaline (5 µg à 10 µg de noradrénaline base) peut être administré si la pression artérielle a besoin d'être augmentée rapidement. L'administration de la noradrénaline sera poursuivie pendant toute la période péri-opératoire aussi longtemps que cela est jugé nécessaire pour maintenir une pression artérielle et une perfusion tissulaire adéquates. La perfusion doit être réduite progressivement, en évitant un arrêt brutal qui pourrait entraîner une hypotension aiguë. L'efficacité et la sécurité de la noradrénaline chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Pour plus de précision, se référer au RCP.

Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent adrénergique et dopaminergique.
Mécanisme d'action	La noradrénaline a une action très puissante sur les récepteurs alpha-1 (vasoconstriction) ainsi que plus modérée, sur les récepteurs bêta-1 adrénergiques (inotropisme positif) du système cardio-vasculaire. Elle provoque une vasoconstriction généralisée, à l'exception des coronaires qu'elle dilate de façon indirecte par augmentation de la consommation d'oxygène. La hausse tensionnelle instantanée qui résulte de son administration est de 1,5 fois plus intense que celle de l'adrénaline.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline) n'est pas commercialisée dans les autres pays européens. La spécialité n'a pas d'AMM aux Etats-Unis.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 27 août 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'hypotension artérielle est fréquente au cours de la période péri-opératoire. Elle est une conséquence directe de l'application des techniques d'anesthésie. L'hypotension résulte d'un effet des agents anesthésiques sur le système nerveux autonome. La suppression du tonus sympathique prédominant chez un sujet éveillé entraîne une diminution des résistances vasculaires et une baisse de la pression artérielle. La dépression du tonus sympathique peut être globale et dépend notamment de la profondeur d'anesthésie ou de l'étendue du bloc sympathique dans le cas d'un bloc anesthésique neuroaxial (rachianesthésie). L'hypotension peut se produire à tout moment au cours d'une anesthésie, notamment à l'induction mais aussi en cours d'intervention.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le décès, les lésions rénales, myocardiques et cérébrales, sont des complications possibles selon la sévérité de l'hypotension et sa durée. Ainsi, la pression artérielle doit être systématiquement monitorée au cours de toute anesthésie³ et une valeur anormalement basse doit être corrigée. Il n'existe pas de définition consensuelle sur cette valeur seuil, cependant une mesure en dessous de 80 mmHg de pression artérielle moyenne (PAM)⁴ pendant plus de 10 min peut être un indicateur, à adapter en fonction des risques du patient (âge et comorbidités).

Dans la situation clinique d'une rachianesthésie, qui est la technique de référence en cas de césarienne programmée, un bloc anesthésique étendu (niveau égal ou supérieur D4) doit être assuré, ce qui provoque un bloc sympathique également très étendu avec comme conséquence une hypotension artérielle. La préoccupation particulière dans ce contexte est le maintien de la perfusion placentaire,

³ Décret no 94-1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le code de la santé publique. Legifrance. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000549818&categorieLien=id>.

⁴ La PAM est déterminée par le produit du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques (RVS). Elle est donnée par les systèmes invasifs et non invasifs et est définie par $PAM = (PAS + 2 \times PAD)/3$. Les déterminants du débit cardiaque sont : la fréquence cardiaque, la précharge cardiaque, l'inotropisme et la postcharge cardiaque.

d'où la nécessité de corriger quasi systématiquement voire préventivement la chute de pression artérielle.

Épidémiologie

L'hypotension artérielle est fréquente et son incidence dans l'heure suivant le début de l'anesthésie est de 43%⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge repose sur la profondeur de l'anesthésie en fonction des données du monitoring, la correction d'un débit cardiaque bas par expansion volémique, et/ou sur la correction d'une baisse des résistances vasculaires par vasopresseur, ces actions pouvant être prises simultanément.

Les différents vasopresseurs se distinguent par leurs mécanismes d'action sur les fonctions vasculaires et cardiaques⁶ :

- L'éphédrine est un agoniste des récepteurs α -1 et β -1 adrénergiques qui s'administre généralement en bolus et qui augmente les résistances vasculaires systémiques (RVS), la fréquence cardiaque et le débit cardiaque. Son administration répétée est responsable d'un phénomène de tachyphylaxie ;
- La phényléphrine est un agent synthétique α -1 agoniste pur qui entraîne une augmentation des RVS. Son utilisation peut être associée à une diminution du débit cardiaque et de la perfusion tissulaire, lorsque le patient n'est pas précharge-dépendant. L'augmentation importante de postcharge avec l'administration de phényléphrine altère le couplage ventriculo-artériel, donc la fonction cardiaque ;
- La noradrénaline combine une action α -1 et β -1. Son action prédominante est une vasoconstriction artérielle et veineuse, avec augmentation de la précharge, du débit cardiaque et de la pression artérielle ;

À noter que la vasopressine a une action vasoconstrictrice par les récepteurs V1 situés au niveau des cellules musculaires lisses et antidiurétiques par les récepteurs rénaux V2, mais il ne s'agit pas d'un vasopresseur de première intention.

Selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), les deux vasopresseurs de choix, en première intention, sont l'éphédrine et la noradrénaline, du fait de leur actions α -1 et β -1 combinées qui permettent une correction de l'hypotension artérielle avec une conservation du débit cardiaque malgré l'augmentation de la charge artérielle.

Étant donné leurs demi-vies courtes, une administration en débit continu est à privilégier (sauf pour l'éphédrine). Elles peuvent être administrées par voie veineuse périphérique en cas d'urgence, même si la perfusion sur une voie de gros calibre est préférable en cas d'administration prolongée ou en cas de fortes doses.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de la spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, sont les médicaments pouvant être utilisés en première intention

⁵ Südfeld S, Brechnitz S, Wagner JY, Reese PC, Pinnschmidt HO, Reuter DA, Saugel B. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. Br J Anaesth. 2017 Jul 1;119(1):57-64.

⁶ Nguyen M, et al. Contrôle périopératoire de la pression artérielle. Anesth Reanim. (2019), <https://doi.org/10.1016/j.an-rea.2019.09.010>

dans la restauration et/ou le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte.

Ces comparateurs sont nombreux et comprennent des spécialités princeps et génériques disposant d'une AMM dans des indications superposables :

- les spécialités à base d'éphédrine,
- les spécialités à base de phényléphrine.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant une AMM dans des indications superposables

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Agents adrénergiques et dopaminergiques				
CRONOMIR 10 µg/mL, solution injectable/pour perfusion (tartrate de noradrénaline) LABORATOIRE AGUETTANT	Restauration et maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte.	21/09/2022 (Inscription)	Important (Pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres vasopresseurs disponibles en France.
EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/ml, solution injectable EPHEDRINE ARROW 30 mg/ml, solution injectable EPHEDRINE AGUETTANT 3 mg/ml et 30 mg/10 ml, solution injectable en seringue pré-remplie EPHEDRINE AGUETTANT 30 mg/ml, solution injectable (éphédrine)	– Traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie générale et de l'anesthésie loco-régionale qu'elle soit rachidienne ou péridurale et pratiquée pour un acte chirurgical ou obstétrical. – Traitement préventif de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne pour un acte chirurgical ou obstétrical.	17/11/2021 (Dernier avis d'inscription)	Important (Pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres vasopresseurs disponibles en France.
PHENYLEPHRINE AGUETTANT 50 microgrammes/ml, solution injectable en seringue préremplie PHENYLEPHRINE AGUETTANT, 50 microgrammes/mL, solution injectable PHENYLEPHRINE RENAUDIN 50 microgrammes/ml et 100 microgrammes/ml, solution injectable (phényléphrine)	– Traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie générale et de l'anesthésie loco-régionale qu'elle soit rachidienne ou péridurale et pratiquée pour un acte chirurgical ou obstétrical. – Traitement préventif de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne pour un acte chirurgical ou obstétrical.	22/04/2020 (Dernier avis d'inscription)	Important (Pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux spécialités déjà inscrites.
PHENYLEPHRINE AGUETTANT 100 microgrammes/mL, solution injectable/pour perfusion PHENYLEPHRINE MEDAC 0,05 mg/ml et 0,1 mg/ml, solution injectable PHENYLEPHRINE ALTAN 0,08 mg/ml, solution injectable/pour perfusion (phényléphrine)	Traitement de l'hypotension au cours de l'anesthésie rachidienne, péridurale et générale			

Les spécialités à base de noradrénaline, notamment en 0,5 mg/mL, sont disponibles, utilisées hors AMM, après dilution, dans le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle, et sont recommandées. Elles sont donc retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion :

- NORADRENALINE (TARTRATE) AGUETTANT 0,5 mg/mL (SANS SULFITES), solution pour perfusion,
- NORADRENALINE (TARTRATE) AGUETTANT 2 mg/ml (SANS SULFITES), solution à diluer pour perfusion,
- NORADRENALINE (TARTRATE) RENAUDIN 0,5 mg/mL, solution pour perfusion,
- NORADRENALINE RENAUDIN 2 mg/ml SANS CONSERVATEUR, solution à diluer pour perfusion,
- NORADRENALINE TARTRATE KALCEKS 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion,
- NORADRENALINE TARTRATE SUN 1 mg/mL, solution pour perfusion en seringue pré-remplie,
- NORADRENALINE VIATRIS 2 mg/ml SANS SULFITES, solution à diluer pour perfusion.

À noter que dans le traitement de l'hypotension, les indications de l'AMM des spécialités à base de noradrénaline en fonction des dosages sont :

- le traitement pour des urgences hypotensives nécessitant des doses croissantes de noradrénaline ;
- le traitement des urgences hypotensives chez les patients en état de choc ;
- le traitement d'urgence du collapsus et pour la restauration et maintien de la pression artérielle.

➔ Traitements non-médicamenteux

Il n'existe pas de comparateurs non médicamenteux.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement couvert par les alternatives disponibles à base d'éphédrine, de phényléphrine et de noradrénaline dosée à 10 µg/mL (prête à l'emploi), mais également à 0,5, 1, et 2 mg/mL (en hors AMM) nécessitant une dilution avant utilisation. Il persiste néanmoins un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez les patients nécessitant une correction ou un maintien de l'hypotension artérielle avec une conservation du débit cardiaque et une augmentation de la charge artérielle, ainsi qu'à encadrer l'usage hors AMM de la noradrénaline.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de la spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, repose sur des données issues de la littérature. Le laboratoire a sollicité cette inscription sur la base des données déjà évaluées par la Commission dans le cadre de l'inscription de la spécialité CRONOMIR 10 µg/mL (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, dans son avis du 21 septembre 2022¹.

À la demande de la HAS, le laboratoire a également fourni la synthèse clinique (*Clinical Overview*) de la spécialité NORANEST 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline)⁷, présentant les principaux essais cliniques issus de la littérature scientifique relatifs à l'efficacité du tartrate de noradrénaline ayant, en outre, soutenu l'inscription de cette spécialité. Les études correspondant au périmètre de l'AMM sont présentées dans le Tableau 2.

3.1.1 Rappel des données précédemment évaluées par la Commission

Pour rappel, dans l'avis d'inscription de la spécialité CRONOMIR 10 µg/mL (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, du 21 septembre 2022¹ :

Dans le cadre de la rachianesthésie sous césarienne

Parmi les quatre publications qui ont été fournies par le laboratoire, les données retenues sont issues de :

- deux études randomisées, en double-aveugle, comparatives :
 - versus un bolus d'éphédrine 0,15 mg/kg réalisées chez 177 patients dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité et la tolérance d'une perfusion de noradrénaline 0,05 µg.kg⁻¹.min⁻¹ avant la rachianesthésie (Fan et al., 2021)⁸ ; l'incidence de survenue d'hypotension était significativement plus faible dans le groupe noradrénaline (29,5%) que dans le groupe éphédrine (44,9%) (OR: 0,51, 95% CI: 0,28–0,95 ; p=0,03) ;
 - versus phényléphrine 0 à 100 µg/mL chez 104 patients dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité et la tolérance d'une injection de noradrénaline 0 à 5 µg/min en fonction de la pression artérielle mesurée (Ngan Kee et al., 2015 et 2017)^{9,10} ; la médiane du débit cardiaque normalisé à 5 minutes (écart interquartile) était plus élevée dans le groupe noradrénaline (102,7% ; [94,3 ; 116,7]) que dans le groupe phényléphrine (93,8 % ; [85,0 ; 103,1]), avec une différence statistiquement significative de 9,8 % (IC95% = [2,8 ; 16,7], p=0,004).

Dans le cadre d'une anesthésie générale

Trois études ont été fournies par le laboratoire, dont la publication détaillée d'une étude randomisée, en double-aveugle, comparative, versus un bolus d'éphédrine 6 mg (en cas de diminution de la PAS) (Futier et al., 2017)¹¹.

L'objectif principal de l'étude était d'étudier l'efficacité et la tolérance de la noradrénaline diluée à 2,5 mg pour 250 mL de solution saline en termes de dysfonctionnements organiques postopératoires. Elle a été réalisée chez 292 patients de ≥ 50 ans devant bénéficier d'une chirurgie sous anesthésie générale d'une durée d'au moins 2 heures. La survenue du critère de jugement principal (présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique et d'au moins une défaillance d'organe) au cours des 7 jours suivant la chirurgie a été observée chez 56 (38,1%) patients du groupe traitement individualisé et 75 (51,7%) patients du groupe traitement standard, soit un risque relatif de 0,73 (IC95% = [0,56 ; 0,94], p=0,02) et une différence de risque absolu de -14% (IC95% = [-25% ; -2%]).

⁷ La spécialité NORANEST 0,5 mg/mL correspond à la spécialité TANOREN 0,5 mg/mL. Le nom de marque TANOREN a été retenu par l'ANSM dans le cadre de la procédure d'AMM nationale.

⁸ Fan QQ, et al. Comparison of two vasopressor protocols for preventing hypotension post-spinal anesthesia during cesarean section: a randomized controlled trial. Chin Med J (Engl). 2021 Mar 4;134(7):792-799. doi: 10.1097/CM9.0000000000001404. PMID: 33661141; PMCID: PMC8104294.

⁹ Ngan Kee WD et al. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesthesiology 2015; 122: 736-745.

¹⁰ Ngan Kee WD, et al. Performance of a closed-loop feedback computer-controlled infusion system for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section: a randomized controlled comparison of norepinephrine versus phenylephrine. J Clin Monit Comput. 2017 Jun;31(3):617-623. doi: 10.1007/s10877-016-9883-z. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27139726.

¹¹ Futier E et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery? A randomized clinical trial. JAMA 2017; 318 : 1346-1357

Les autres données soumises par le laboratoire n'ont pas été décrites du fait de leur faible niveau de preuve (études observationnelles, non comparatives, ou de faible effectif).

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance disponibles, ce critère n'étant pas approprié au vu de l'indication de l'AMM.

A noter que dans le cadre de l'obtention de l'AMM, aucune étude de bioéquivalence clinique n'a été demandée du fait qu'il s'agissait d'une nouvelle forme pharmaceutique en intraveineux (IV) et que d'autres solutions IV disponibles étaient comparables ; de plus, aucun excipient n'était susceptible d'affecter la pharmacocinétique.

3.1.2 Données supplémentaires issues de la synthèse clinique (*Clinical Overview*) dans le cadre de l'obtention de l'AMM

Tableau 2 : Principaux essais cliniques issues de la littérature scientifique relatifs à l'efficacité du tartrate de noradrénaline dans le cadre de l'obtention de l'AMM de la spécialité NORANEST 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline)⁷.

Etude	Objectif de l'étude	Population	Résultats d'efficacité
Chen 2018¹²	Essai contrôlé randomisé, en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de trois schémas posologiques de noradrénaline dans la prévention de l'hypotension spinale lors de césarienne. Critère principal : proportion de patientes présentant une hypotension (PAS < 80 % de la valeur initiale ou < 90 mmHg).	117 patientes âgées de 18 à 40 ans réparties en 4 groupes : – Placebo (solution saline), – 5 µg/kg/h, – 10 µg/kg/h, – et 15 µg/kg/h en perfusion continue de noradrénaline (avec bolus de secours de 10 µg).	La proportion de patientes ayant présenté une hypotension dans les groupes noradrénaline était de 37,9 %, 20 % et 25 %, respectivement, comparativement au groupe contrôle (86,7 %). La dose la plus élevée de noradrénaline (15 µg/kg/h) a néanmoins entraîné davantage d'épisodes d'hypertension. Les doses de 5 µg/kg/h et de 10 µg/kg/h ont ainsi réduit la proportion de patientes présentant une hypotension par rapport au placebo, avec moins d'épisodes hypertensifs et d'effets indésirables. La pression artérielle a été mieux maintenue dans les groupes 5 µg/kg/h et 10 µg/kg/h que dans le groupe contrôle et le groupe 15 µg/kg/h.
Mohta 2019¹³	Essai contrôlé randomisé, en double aveugle, visant à comparer les effets de phényléphrine et de noradrénaline administrés en bolus pour le traitement de l'hypotension post-spinale lors de césariennes programmées chez des femmes avec une grossesse simple et non compliquée. Critère principal : incidence sur la bradycardie maternelle (< 60 battements/min).	90 patientes, âgées en moyenne de 27 ans, ont été randomisées pour recevoir : – 5 µg de groupe noradrénaline : N=45, – 100 µg de groupe phényléphrine : N=45.	Pas de différence d'incidence observée sur la bradycardie entre la phényléphrine et la noradrénaline (37,8 % contre 22,2 % respectivement), ni sur le nombre d'épisodes hypotensifs. La fréquence cardiaque maternelle à 1 min après administration du vasopresseur était plus basse sous phényléphrine que sous noradrénaline. L'hypotension post-spinale a été corrigée par la noradrénaline, au même titre que la phényléphrine, sans différence significative sur la bradycardie maternelle.
Chen 2020¹⁴	Essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la noradrénaline contre une solution saline chez des patientes devant	97 patientes, âgées en moyenne de 31 ans, ont été randomisées pour recevoir : – du sérum physiologique,	Les taux d'hypotension post-rachianesthésie (17,5 % vs 62,2 % avec placebo) et d'hypotension sévère (PAS < 60 % de la valeur initiale) (7,2 % vs 17,4 % avec placebo) étaient plus faibles dans le groupe noradrénaline.

¹² Chen D, Qi X, Huang X, Xu Y, Qiu F, Yan Y, et al. Efficacy and Safety of Different Norepinephrine Regimens for Prevention of Spinal Hypotension in Cesarean Section: A Randomized Trial. Biomed Res Int. 2018;2018:2708175.

¹³ Mohta M et al. A randomised controlled trial of phenylephrine and noradrenaline boluses for treatment of postspinal hypotension during elective caesarean section. Anaesthesia. juill 2019;74(7):850-5.

¹⁴ Chen Y et al. Norepinephrine prophylaxis for postspinal anesthesia hypotension in parturient undergoing cesarean section: a randomized, controlled trial. Arch Gynecol Obstet. oct 2020;302(4):829-36.

	bénéficier d'une césarienne. Critère principal : incidence de l'hypotension après rachianesthésie (PAS < 80 % de la valeur initiale) dans les 1 à 20 minutes suivant la rachianesthésie.	– un bolus de noradrénaline (6 µg) immédiatement après la rachianesthésie, suivi d'un traitement d'entretien par noradrénaline (0,05 µg/kg/min en perfusion IV).	Dans le groupe noradrénaline, la pression artérielle systolique est restée plus stable et plus proche de la valeur initiale avec noradrénaline, et les valeurs de l'index de collapsibilité de la veine cave inférieure (IVC-CI) étaient plus basses 5 minutes après la rachianesthésie et 5 minutes après l'extraction fœtale.
Fu 2020¹⁵	Essai randomisé, en double aveugle, visant à évaluer différents dosages de noradrénaline en fonction du poids, dans le but de prévenir l'hypotension au cours de l'anesthésie neuraxiale d'une césarienne. Critère principal : absence d'hypotension (diminution de la PAS ≥ 20 % par rapport à la valeur initiale ou ≤ 90 mmHg) avant la naissance.	80 patientes, âgées en moyenne de 33 ans, ont été randomisées pour recevoir de la noradrénaline en perfusion continue immédiatement après l'induction d'une anesthésie rachidienne et péridurale : – groupe N1 : 0,025 µg/kg/min, – groupe N2 : 0,05 µg/kg/min, – groupe N3 : 0,075 µg/kg/min, – groupe N4 : 0,10 µg/kg/min.	L'incidence de l'hypotension était de 55 %, 30 %, 10 % et 5 % dans les groupes N1, N2, N3 et N4 respectivement. La dose efficace à 50 % (ED50) et à 90 % (ED90) des perfusions de noradrénaline pour la prévention de l'hypotension étaient de 0,029 et de 0,080 µg/kg/min respectivement. L'incidence de l'hypertension réactionnelle augmentait avec la dose de noradrénaline. Dans les conditions de cette étude, une perfusion de noradrénaline à 0,08 µg/kg/min a donc prévenu l'hypotension chez 90 % des patientes.
Hassabelnaby 2020¹⁶	Essai randomisé, en double aveugle, visant à comparer l'efficacité et la tolérance de deux doses de noradrénaline pour le traitement de l'hypotension maternelle au cours d'une césarienne. Critère principal : taux de succès dans la prise en charge du premier épisode d'hypotension maternelle après rachianesthésie.	110 patientes âgées en moyenne de 29 ans et ayant présenté une hypotension post-rachianesthésie ont été randomisées pour recevoir en bolus : – 6 µg de noradrénaline : N=57, – 10 µg de noradrénaline : N=53.	Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes : le premier épisode d'hypotension a été corrigé dans 88 % des cas dans le groupe 6 µg et dans 85 % des cas dans le groupe 10 µg. La pression artérielle systolique était comparable entre les deux groupes. Aucune des deux doses n'a permis d'atteindre un taux de succès de 100 %. Les incidences de bradycardie et d'hypertension réactionnelle étaient comparables entre les deux doses de noradrénaline.
Wang 2020¹⁷	Essai randomisé, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de bolus de noradrénaline et de phényléphrine dans le traitement de l'hypotension maternelle post-rachianesthésie lors d'une césarienne programmée. Critère principal : mesure standardisée du débit cardiaque maternel lors de la rachianesthésie jusqu'à l'accouchement.	102 patientes, âgées en moyenne de 32 ans, ont été randomisées pour recevoir immédiatement après la rachianesthésie : – 8 µg de noradrénaline : N=52, – 100 µg de phényléphrine : N=50. Un bolus supplémentaire était administré à chaque PAS maternelle < 80 % de la valeur initiale.	Comparée à la phényléphrine à dose équivalente, la noradrénaline administrée en bolus intermittent permet d'obtenir un débit cardiaque plus élevé pour la prise en charge de l'hypotension maternelle lors des césariennes programmées sous rachianesthésie. Toutefois, aucun avantage clinique maternel ou néonatal significatif n'a été observé avec la noradrénaline.
Chen 2021¹⁸	Essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, visant à déterminer la dose prophylactique optimale de noradrénaline pour prévenir	99 patientes, âgées de 18 à 40 ans, programmées pour une césarienne sous rachianesthésie ont été	L'incidence de l'hypotension post-rachianesthésie dans les groupes solution saline, 0,025, 0,05, 0,075 et 0,1 µg/kg/min était respectivement de 68,4 %, 40,0 %, 20,0 %, 15,0 % et 10,0 %.

¹⁵ Fu F al. A randomised double-blind dose-response study of weight-adjusted infusions of norepinephrine for preventing hypotension during combined spinal-epidural anaesthesia for Caesarean delivery. Br J Anaesth. mars 2020;124(3):e108-14.

¹⁶ Hassabelnaby YS et al. Comparison of two Norepinephrine rescue bolus for Management of Post-spinal Hypotension during Cesarean Delivery: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol. 17 avr 2020;20(1):84.

¹⁷ Wang X et al. Bolus norepinephrine and phenylephrine for maternal hypotension during elective cesarean section with spinal anesthesia: a randomized, double-blinded study. Chin Med J (Engl). 5 mars 2020;133(5):509-16.

¹⁸ Chen Y et al. Prophylactic norepinephrine infusion for postspinal anesthesia hypotension in patients undergoing cesarean section: A randomized, controlled, dose-finding trial. Pharmacotherapy. avr 2021;41(4):370-8.

	l'hypotension post-rachianesthésie lors de césariennes programmées. Critère principal : incidence de l'hypotension post-rachianesthésie (PAS < 80 % de la valeur initiale) dans les 15 minutes suivant la rachianesthésie.	incluses pour recevoir en perfusion continue : – du sérum physiologique : N=19, – 0,025 µg/kg/min de noradrénaline : N=20, – 0,05 µg/kg/min de noradrénaline : N=20, – 0,075 µg/kg/min de noradrénaline : N=20, – 0,1 µg/kg/min de noradrénaline : N=20.	L'incidence de l'hypotension post-rachianesthésie diminuait donc avec l'administration de noradrénaline, avec un effet dose-dépendant.
Aykant 2022¹⁹	Essai contrôlé, randomisé, visant à évaluer la sûreté et l'efficacité d'une administration périphérique de la noradrénaline à faible concentration pour prévenir l'hypotension per- et postopératoire chez des patients devant subir une chirurgie majeure non cardiaque et présentant un risque accru de complications.	60 adultes, âgés en moyenne de 67 ans, ont été randomisés pour recevoir en perfusion continue : – 10 µg/mL de noradrénaline : N=30, – un placebo (solution saline) : N=30.	La pression artérielle systolique peropératoire moyenne était de 120 ± 12,6 mmHg dans le groupe noradrénaline et de 115 ± 14,9 mmHg dans le groupe placebo. La différence moyenne entre la PAS peropératoire atteinte et la valeur minimale cible prédéfinie était de 10,0 ± 12,7 mmHg dans le groupe noradrénaline et de 2,9 ± 14,7 mmHg dans le groupe placebo. L'administration périphérique de noradrénaline à faible concentration a été efficace pour maintenir une PAS minimale per- et postopératoire.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Rappel des données précédemment évaluées par la Commission

Pour rappel, dans l'avis d'inscription de la spécialité CRONOMIC 10 µg/mL (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, du 21 septembre 2022¹, les données observées dans les études cliniques ont été cohérentes avec les effets connus de la noradrénaline et semblaient similaires aux effets de l'éphédrine en bolus. Aucune conclusion robuste n'avait pu être retenue de la méta-analyse en réseau de Singh et al. 2020²⁰.

3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été déposée par le laboratoire.

Le résumé des risques du PGR de NORANEST 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline)⁷, solution à diluer pour solution injectable/ perfusion, (version 0.1, 30/03/2023) est présenté dans ce tableau :

Risques importants identifiés	NA
Risques importants potentiels	NA
Informations manquantes	NA

¹⁹ Aykanat VM et al. Low-Concentration Norepinephrine Infusion for Major Surgery: A Safety and Feasibility Pilot Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*. 1 févr 2022;134(2):410-8.

²⁰ Singh PM et al. Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial anaesthesia for Caesarean delivery: a Bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. *British Journal of Anaesthesia* 2020 ; 124 : e95-e107

3.2.3 Données issues du RCP

La fréquence des effets indésirables listés est indéterminée car elle ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les effets indésirables sont répertoriés dans le Tableau 3 par ordre décroissant de fréquence pour chaque classe de systèmes d'organe (CSO).

Tableau 3 : Effets indésirables issues du RCP de la spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline).

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Effets indésirables
Affections psychiatriques	Anxiété, insomnie, confusion.
Affections du système nerveux	Céphalées, tremblements.
Affections oculaires	Glaucome aigu (très fréquent chez les patients prédisposés sur le plan anatomique avec la fermeture de l'angle iridocornéen).
Affections cardiaques	Tachycardie, bradycardie (résultant probablement d'un réflexe lié à l'augmentation de la pression artérielle), arythmie, palpitations, augmentation de la contractilité du muscle cardiaque résultat de l'effet bêta-adrénergique sur le cœur (effets inotrope et chronotrope), choc cardiogénique, cardiomyopathie de stress.
Affections vasculaires	Hypertension, diminution du volume plasmatique en cas d'utilisation prolongée, lésion ischémique due à une action vasoconstrictrice puissante pouvant entraîner une sensation de froid et une pâleur au niveau des membres, y compris gangrène des extrémités.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, douleur oropharyngée.
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements.
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention d'urine.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Irritation, nécrose cutanée au site d'injection en cas d'extravasation.

L'administration continue d'un vasopresseur pour maintenir la pression artérielle en l'absence de remplissage vasculaire peut provoquer les symptômes suivants :

- vasoconstriction viscérale et périphérique sévère,
- diminution du flux sanguin rénal,
- diminution de la production d'urine,
- hypoxie,
- augmentation des taux de lactate sérique.

En cas d'hypersensibilité (par exemple chez les patients hyperthyroïdiens) ou de surdosage, les effets suivants peuvent apparaître plus fréquemment : hypertension, photophobie, douleur rétro-sternale, douleur pharyngée, pâleur, fièvre, sudation intense et vomissements. Une hypertension peut éventuellement entraîner un œdème pulmonaire aigu, une arythmie ou un arrêt cardiaque.

3.3 Modification du parcours de soins

La spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, présente des différences par rapport aux autres spécialités à base de tartrate de noradrénaline disponibles (notamment en termes de concentration et de nécessité de dilution), pouvant entraîner un risque d'erreur médicamenteuse. Une lettre à destination des professionnels de

santé est diffusée afin d'attirer leur attention sur ce risque de confusion avec d'autres spécialités à base de noradrénaline².

L'attention des professionnels de santé doit être attirée sur les règles de sécurité à mettre en place au sein des établissements de santé afin de limiter le risque d'erreur médicamenteuse et de garantir le bon usage de cette spécialité. Une sensibilisation des équipes médicales et soignantes est recommandée pour éviter les risques d'erreurs associés à l'utilisation de cette nouvelle présentation, en particulier les confusions possibles entre cette spécialité à faible concentration et nécessitant une dilution, et d'autres spécialités disponibles prêtes à l'emploi ou plus concentrées.

4. Discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte. À ce jour, TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline) est la seconde spécialité à base de noradrénaline autorisée dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire dans le cadre d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie générale.

Efficacité

Cette demande d'inscription repose exclusivement sur des études issues de la littérature²¹ :

- d'une part, d'études randomisées en double aveugle, déjà évaluées par la Commission¹, ayant comparé la noradrénaline aux autres vasopresseurs disponibles en France selon les posologies des AMM. Ces études, décrites au paragraphe 3.1.1, sont en faveur de la noradrénaline dans la prévention et le traitement des hypotensions induites par la rachianesthésie pour césarienne programmée, et dans le dysfonctionnement organique postopératoire dans l'anesthésie générale ;
- d'autre part, d'études supplémentaires fournies dans le cadre de l'obtention de l'AMM de la spécialité NORANEST 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline)⁷, présentées dans le Tableau 2. Ces données sont cohérentes avec celles précédemment évaluées et confirment l'effet de la noradrénaline sur la prévention de l'hypotension, le maintien de la pression artérielle et la préservation du débit cardiaque dans le cadre de rachianesthésie et d'anesthésie générale, par rapport à d'autres vasopresseurs disponibles.

Au total, ces données sont en faveur de la noradrénaline dans le traitement et la prévention des hypotensions induites par la rachianesthésie pour césarienne programmée et anesthésie générale, et ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission¹. Par ailleurs, l'usage médical de la noradrénaline est une option bien établie au bloc opératoire pour le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle en tant que vasopresseur.

Aucune donnée relative à la qualité de vie n'est disponible, ce critère n'étant pas approprié au vu de l'indication de l'AMM.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

²¹ A noter que l'AMM de la spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, a été octroyée sur la base d'un « usage médical bien établi », en application de l'article 10a) de la directive 2001/83/CE, permettant aux molécules utilisées depuis plus de 10 ans (efficacité et sécurité d'emploi établies), de demander une autorisation de mise sur le marché sur la base de résultats de la littérature scientifique.

- la quantité d'effet démontrée de la noradrénaline dans les essais cliniques robustes reste modeste dans le cadre de la rachianesthésie sous césarienne ;
- la majorité des études dans le cadre d'une anesthésie générale avaient inclus de faibles effectifs ou une population de patients à risque (traitée par des chirurgies lourdes) ;
- la majorité de données disponibles issues de la littérature sont de faible niveau de preuve ;
- aucune étude comparative n'a été réalisée spécifiquement avec la spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion.

Par ailleurs, l'administration continue, recommandée dans cette indication, est généralement réalisée par seringue électrique d'un volume de 50 mL, permettant d'obtenir une concentration de 10 ou 20 µg/mL selon le volume prélevé (1 ou 2 mL) de TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline). Cette différence de concentration étant peu significative (le débit de perfusion étant ajusté en fonction de la réponse tensionnelle) et au regard du risque d'erreurs médicamenteuses lié à la nécessité de diluer TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), l'utilisation de solutions prêtes à l'emploi pourrait représenter une option plus sécurisée (avis d'expert).

Tolérance

Le profil de tolérance de la noradrénaline est connu, notamment au vu de son mécanisme d'action ; la majorité de ses effets indésirables sont dus à ses propriétés pharmacologiques (hypertension, ischémie périphérique, tachycardie).

Selon le RCP, les surdosages ou des doses conventionnelles chez des personnes hypersensibles (par exemple, patients présentant une hyperthyroïdie) peuvent entraîner une hypertension sévère avec céphalées violentes, photophobie, douleur rétrosternale lancinante, pâleur, fièvre, sudation intense et vomissements. Une hypertension peut éventuellement entraîner un œdème pulmonaire aigu, une arythmie ou un arrêt cardiaque.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance ainsi que des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, sur la morbi-mortalité. En conséquence, TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'hypotension au cours d'une anesthésie, repose sur la modification de la profondeur de l'anesthésie en fonction des données du monitoring systématique, la correction d'un bas débit cardiaque bas par expansion volémique, et/ou sur la correction d'une baisse des résistances vasculaires par l'administration de vasopresseur. Ces actions peuvent être entreprises simultanément. Les différents vasopresseurs se distinguent par leurs mécanismes d'action sur les fonctions vasculaires et cardiaques en fonction de leur affinité pour les récepteurs alpha-1 et bêta-1 adrénergiques.

Selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), les deux vasopresseurs utilisés, en première intention, sont l'éphédrine et la noradrénaline, du fait de leur actions α -1 et β -1 combinées qui permettent une correction de l'hypotension artérielle avec une conservation du débit cardiaque malgré l'augmentation des résistances artérielles. Étant donné leurs courtes demi-vies, une administration intraveineuse en débit continu est à privilégier (sauf pour l'éphédrine).

Tous les patients ne requièrent pas une correction de l'hypotension au cours de l'anesthésie notamment lorsque la baisse de pression artérielle est peu importante et chez les patients sans comorbidité (ASA 1²²).

Place de TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion dans la stratégie thérapeutique :

L'usage médical de la noradrénaline est une option bien établie au bloc opératoire pour le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle en tant que vasopresseur.

Par conséquent, comme les autres vasopresseurs disponibles, TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, est un traitement de 1^{ère} intention pour la restauration et le maintien adapté des variations tensionnelles au cours de l'anesthésie rachidienne et de l'anesthésie générale, notamment, dans ce dernier cas, chez les patients porteurs de comorbidités soumis à une chirurgie majeure.

Il est à noter qu'il existe déjà une forme à faible concentration, CRONOMIR 10 µg/mL (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion, qui a l'avantage de ne pas nécessiter de dilution, contrairement à TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure sur l'apport de la noradrénaline par rapport aux autres vasopresseurs disponibles en termes d'efficacité et de tolérance, ni par rapport aux autres spécialités à base de noradrénaline en termes d'organisations des soins.

Pour rappel, selon le RCP, la concentration de cette présentation faiblement concentrée après dilution n'est pas adaptée aux situations de soins critiques telles que le traitement du choc septique ou cardiogénique et a fortiori de l'arrêt cardiaque, pour lesquelles d'autres dosages plus concentrés à diluer ou prêts à l'emploi existent. La noradrénaline doit être administrée uniquement par des professionnels de santé familiarisés avec son utilisation et disposant des installations appropriées pour surveiller le patient de façon adéquate. Il est recommandé d'administrer la solution de noradrénaline sur une ligne de perfusion veineuse exclusivement dédiée à cet effet.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 0), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

²² Le score ASA (American Society of Anesthesiologists) qualifie l'état de santé préopératoire d'un patient. Il permet ainsi d'évaluer le risque anesthésique c'est à dire la morbidité (infection postopératoire, infarctus, défaillance respiratoire ou rénale...) et la mortalité ; 1 = patient en bonne santé.

5.3 Service Médical Rendu

- L'hypotension artérielle est fréquente au cours de la période péri-opératoire et est à l'origine de nombreuses complications. Elle est associée à la survenue de décès, de lésions rénales, myocardiennes et cérébrales.
- La spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, est un médicament à visée symptomatique et préventif.
- Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.
- Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des complications suite à l'hypotension artérielle péri-opératoire et de sa prévalence ;
- du besoin médical couvert par les alternatives mais persistant une nécessité de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez les patients nécessitant une correction ou un maintien de l'hypotension artérielle avec une conservation du débit cardiaque et une augmentation de la charge artérielle, ainsi que d'encadrer l'usage hors AMM de la noradrénaline ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison d'un impact supplémentaire non démontré sur la morbi/mortalité par la spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion ;
- d'un risque d'erreur médicamenteuse lié à l'utilisation de cette spécialité à diluer, mais de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données limitées issues de la littérature ayant démontré une efficacité de la noradrénaline diluée dans la restauration et le maintien de la pression artérielle péri-opératoire après une hypotension induite par rachianesthésie ou anesthésie générale chez l'adulte ;
- de l'usage médical établi de la noradrénaline diluée dans le contrôle péri-opératoire de la pression artérielle ;
- d'un profil de sécurité connu et jugé acceptable à ce jour, la noradrénaline étant un traitement manié en routine par les professionnels intervenant en urgence, au bloc opératoire et en soins intensifs/réanimation ;

mais au regard :

- de la quantité d'effet modeste observée avec la noradrénaline diluée par rapport aux alternatives, y compris dans les essais cliniques robustes ;
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance spécifiques à la spécialité TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, notamment par rapport aux autres vasopresseurs ;

la Commission considère que TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres vasopresseurs disponibles en France.

5.5 Population cible

L'introduction de TANOREN 0,5 mg/mL (tartrate de noradrénaline), solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion, dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible précédemment définie dans l'avis d'inscription du 21/09/2022 de la spécialité CRONOMIR 10 microgrammes/mL (tartrate de noradrénaline), solution injectable/pour perfusion¹.

La population cible est donc estimée à 1,25 millions de patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

TANOREN 0,5 mg/mL, 27 août 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr