

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate de salbutamol	0,6 mg
(Quantité correspondante en salbutamol base	0,5 mg)

pour une ampoule de 1 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement à court terme du travail prématuré sans complication

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

Utilisation en urgence dans des situations obstétricales particulières.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quel que soit le mode d'administration employé, le débit initial sera de 15 à 20 µg/min (soit 15 à 20 gouttes/min dans le cas d'une perfusion titrant 20 µg/ml).

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

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

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

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

4.3. Contre-indications

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

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

SALBUMOL 0,5 mg/1 ml est également contre-indiqué dans les situations médicales déjà préexistantes avec lesquelles un bêta-2 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.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Tocolyse

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

Le traitement doit seulement être effectué dans des établissements adéquats équipés pour assurer une surveillance continue de l'état de santé maternel et fœtal. La tocolyse avec des bêta-2 mimétiques n'est pas recommandée quand les membranes sont rompues ou si la dilatation du col est de plus de 4 cm.

SALBUMOL 0,5 mg/1 ml doit être utilisé avec précaution dans la tocolyse et la surveillance de la fonction cardio-respiratoire et le contrôle de l'ECG doivent être effectués tout au long du traitement.

Les mesures de surveillance suivantes doivent être constamment conduites chez 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 patientes diabétiques
- taux de potassium : les bêta-2 mimétiques sont associés à une diminution du potassium sérique ce qui augmente le risque d'arythmie (voir rubrique 4.5.)

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

SALBUMOL 0,5 mg/1 ml ne doit pas être utilisé comme un agent tocolytique chez les patientes avec des facteurs de risque importants, ou une suspicion de toute pathologie cardiaque pré-existante (c'est-à-dire tachycardie, insuffisance cardiaque, ou maladie cardiaque valvulaire ; voir rubrique 4.3.). Lors d'un travail prématuré chez une patiente ayant une maladie cardiaque connue ou suspectée, un médecin spécialisé en cardiologie doit évaluer la pertinence du traitement avant la perfusion intraveineuse avec SALBUMOL 0,5 mg/1 ml.

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 bêta-2 mimétiques ; une attention particulière doit donc être accordée à l'équilibre hydrique et à la fonction cardio-respiratoire. Les patientes ayant des facteurs de risque incluant grossesses multiples, surcharge liquidienne, infection maternelle et pré-éclampsie, peuvent avoir une augmentation du risque de développement d'un œdème pulmonaire. L'administration avec un pousse seringue électrique contrairement à la perfusion IV limitera le risque de surcharge hydrique. Si des signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être envisagé (voir rubrique 4.2 et 4.8).

Pression artérielle et rythme cardiaque

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.

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.

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 la patiente dans les positions latérales gauche ou droite tout au long de la perfusion.

Diabète

L'administration des bêta-2 mimétiques est associée à une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie et le taux de lactate doivent être surveillés chez les mères atteintes de diabète et le traitement du diabète doit être ajusté en conséquence pour répondre aux besoins de la mère diabétique au cours de la tocolyse (voir rubrique 4.5). Chez les diabétiques, il est préférable, le cas échéant, d'effectuer les dilutions dans du sérum physiologique.

Hyperthyroïdie

SALBUMOL 0,5 mg/1 ml doit seulement être administré avec prudence aux patientes souffrant de thyrotoxicose après une évaluation attentive des bénéfices et des risques du traitement.

Anesthésiques halogénés

Une anesthésie par anesthésiques halogénés est déconseillée en association avec ce traitement (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

Anesthésie générale ou péridurale :

Tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2 mimétiques et de l'inertie utérine.

Surveillance néonatale :

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.

Sportifs :

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

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

Associations déconseillées

+ Anesthésiques halogénés

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

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes systémiques sont fréquemment donnés lors du travail prématuré pour améliorer le développement des poumons du fœtus. Des cas d'œdème pulmonaire chez les femmes auxquelles il a été administré concomitamment des bêta-2 mimétiques et des corticostéroïdes ont été rapportés.

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

+ Antidiabétiques

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

+ Agents entraînant une déplétion potassique

En raison de l'effet hypokaliémiant des bêta-2 mimétiques, l'administration concomitante d'agents entraînant une déplétion potassique connus pour aggraver le risque d'hypokaliémie, comme les diurétiques, la digoxine, les méthyl-xanthines et les corticostéroïdes doit être effectuée avec prudence après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques avec une attention particulière pour l'augmentation du risque d'arythmies cardiaques résultant d'une hypokaliémie (voir rubrique 4.4).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du salbutamol.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique du salbutamol.

En conséquence, le salbutamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

En cas d'allaitement ou de désir d'allaitement et compte tenu du passage des bêta-2 mimétiques dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter. Elle expose le nouveau-né à une accélération du rythme cardiaque et à une hyperglycémie.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

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

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$) y compris les cas isolés.

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

Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant : œdème angioneurotique, urticaire, bronchospasme, hypotension et collapsus	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie. † * Hyperglycémie †	Fréquent Rare

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

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

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

† Ces réactions ont été rapportées en association avec l'utilisation d'un bêta-2 mimétique de courte durée d'action dans les indications obstétricales et sont considérées comme des effets de classe (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage sont majorés : tachycardie, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, agitation.

Conduite à tenir : si nécessaire, administrer en milieu hospitalier un bêta-bloquant ; la surveillance sera renforcée en cas d'asthme, de bronchopneumopathie chronique obstructive, de diabète ou d'insuffisance cardiaque.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacodynamiques : SYMPATHOMIMETIQUE, INHIBITEUR DU TRAVAIL,

Code ATC : G02CA : Système génito-urinaire et hormones sexuelles.

Bêta-2 mimétique aux propriétés utéro-relaxantes.

Aux doses thérapeutiques usuelles, le salbutamol exerce une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 des fibres lisses utérines. Il réduit l'amplitude, la fréquence et la durée des contractions utérines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'administration IV directe de salbutamol détermine un pic plasmatique immédiat suivi d'une décroissance de type exponentiel. Près des 3/4 de la dose injectée sont éliminés par le rein, en majorité sous forme de produit inchangé.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide sulfurique, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à l'abri de la lumière.

Conservation des solutions diluées : 24 heures.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule bouteille (verre type I) de 1 ml.

Boîte de 6, 10, 12, ou 50 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le salbutamol peut être dilué dans du sérum physiologique (NaCl 9‰), une solution glucosée isotonique ou une solution mixte de chlorure de sodium et de glucose isotoniques.

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

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

100, route de Versailles

78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

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

329 932.4 : 1 ml en ampoule (verre) ; boîte de 6

329 933.0 : 1 ml en ampoule (verre) ; boîte de 10

329 934.7 : 1 ml en ampoule (verre) ; boîte de 12
556 002.8 : 1 ml en ampoule (verre) ; boîte de 50

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription médicale.