

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 avril 2014

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5 mg/5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/10 seringues pré-remplies (polypropylène) de 5 ml (CIP : 34009 276 658 0 6)

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/10 seringues pré-remplies (polypropylène) de 5 ml (CIP : 34009 269 705 7 4)

Laboratoire AGUETTANT

| | |
|------------------------|--|
| DCI | atropine sulfate |
| Code ATC (2013) | A03BA01 (alcaloïdes de la belladone : amines tertiaires) |
| Motif de l'examen | Atropine sulfate 0,5 mg/5 ml : Inscription Atropine sulfate 1 mg/5 ml : Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale. |
| Liste concernée | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | « - Traitement préopératoire : prévention des réactions vagues (arythmie, bradycardie) associées à l'intubation trachéale et à la manipulation chirurgicale. - Réanimation cardio-pulmonaire : traitement des bradycardies sinuales et des blocs auriculo-ventriculaires. - En association avec la néostigmine : limitation des effets muscariniques de la néostigmine utilisée après la chirurgie pour la neutralisation des curares non dépolarisants. - Antidote spécifique en cas de surdosage d'anticholinestérasiques, d'intoxications aiguës par les organophosphorés (insecticides, gaz neurotoxiques employés comme arme chimique, carbamates) ou les champignons muscariniques. » |

| SMR | SMR important |
|------|---|
| ASMR | <p><u>Atropine sulfate 0,5 mg/5 ml :</u> La spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5 mg/5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres spécialités injectables à base d'atropine aux mêmes dosages.</p> <p><u>Atropine sulfate 1 mg/5 ml :</u> La spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres spécialités injectables à base d'atropine aux mêmes dosages.</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM (procédure) | Dates initiales : - ATROPINE SULFATE 0,5 mg/5 ml : 07/01/2014 (procédure nationale) - ATROPINE SULFATE 1 mg/5 ml : 23/05/2013 (procédure décentralisée) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |

| | |
|--------------------|---|
| Classification ATC | 2013 A Voie digestive et métabolisme A03 Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux A03B Belladone et dérivés A03BA Alcaloïdes de la belladone – Amines tertiaires A03BA01 atropine |
|--------------------|---|

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de la spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5 mg/5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités ainsi que la réévaluation de l'ASMR de la spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 ml.

La Commission a déjà rendu le 4 septembre 2013 un avis favorable à l'inscription aux Collectivités pour la spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 ml ; elle a estimé que le SMR de cette spécialité était important et qu'il apportait une ASMR V par rapport aux autres spécialités injectables à base d'atropine aux mêmes dosages (considérant qu'il s'agit d'un complément de gamme).

Les spécialités ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5 mg/5 ml et 1 mg/5 ml se présentent sous forme de seringues pré-remplies. A ce jour, le sulfate d'atropine est disponible sous forme de solution injectable en ampoules de 1 ml dosées à 0,25, 0,50 et 1 mg.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« - Traitement préopératoire : prévention des réactions vagales (arythmie, bradycardie) associées à l'intubation trachéale et à la manipulation chirurgicale.

- Réanimation cardio-pulmonaire : traitement des bradycardies sinusales et des blocs auriculoventriculaires.

- En association avec la néostigmine : limitation des effets muscariniques de la néostigmine utilisée après la chirurgie pour la neutralisation des curares non dépolarisants.

- Antidote spécifique en cas de surdosage d'anticholinestérasiques, d'intoxications aiguës par les organophosphorés (insecticides, gaz neurotoxiques employés comme arme chimique, carbamates) ou les champignons muscariniques. »

04 POSOLOGIE

L'utilisation de la spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 ml est réservée à l'adulte. La spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5 mg/5 ml est indiquée chez l'adulte et l'enfant (hormis l'utilisation en tant qu'antidote).

- **ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5 mg/5 mL**

« ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5 mg/5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie doit être administrée sous surveillance médicale.

Posologie :

- *Traitement préopératoire (I.V et exceptionnellement I.M)*

Adultes : 0,3 à 0,6 mg I.V juste avant l'induction de l'anesthésie ou 0,3 à 0,6 mg I.M, 30 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie.

Enfants de moins de 12 ans : 10-20 µg/kg en I.M, 30 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie.

- *Réanimation cardio-pulmonaire*

Adultes :

- Bradycardie sinusale : 0,5 mg I.V, toutes les 2 à 5 minutes jusqu'à obtention de la fréquence cardiaque désirée.
- Bloc auriculoventriculaire : 0,5 mg I.V, toutes les 3 à 5 minutes (maximum 3 mg).

Enfants : 20 µg/kg en I.V en dose unique (dose minimale 100 µg, dose maximale 600 µg).

- *En association avec la néostigmine pour limiter ses effets muscariniques :*

Adultes : 0,6 à 1,2 mg I.V.

Enfants : 20 µg/kg en I.V.

- *Antidote des organophosphorés (pesticides, gaz neurotoxiques)*

Adultes : 2 mg I.V ou I.M, toutes les 5 à 10 minutes.

Répéter la dose jusqu'à la disparition des signes et symptômes muscariniques ou l'apparition des signes d'atropinisation (tachycardie, mydriase).

- *Antidote des inhibiteurs de la cholinestérase et en cas d'intoxication par des champignons*

Adultes : 0,6 à 1 mg I.V ou I.M, toutes les 2 heures.

Répéter la dose jusqu'à la disparition des signes et symptômes muscariniques ou l'apparition des signes d'atropinisation (tachycardie, mydriase).

Mode d'administration :

L'atropine est administrée par injection intraveineuse ou injection intramusculaire. »

« ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 mL, solution injectable en seringue pré-remplie doit être administrée sous surveillance médicale. »

- **ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 mL**

Posologie :

- *Traitement préopératoire (I.V et exceptionnellement I.M)*

Adultes : 0,3 à 0,6 mg I.V juste avant l'induction de l'anesthésie ou 0,3 à 0,6 mg I.M., 30 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie.

- *Réanimation cardio-pulmonaire :*

Adulte :

- Bradycardie sinusale : 0,5 mg I.V, toutes les 2 à 5 minutes jusqu'à obtention de la fréquence cardiaque désirée.
- Bloc auriculoventriculaire : 0,5 mg I.V, toutes les 3 à 5 minutes (maximum 3 mg).

- *En association avec la néostigmine pour limiter ses effets muscariniques :*

Adulte : 0,6 à 1,2 mg I.V.

- *Antidote des organophosphorés (pesticides, gaz neurotoxiques) :*

Adulte : 2 mg I.V ou I.M, toutes les 5 à 10 minutes.

Répéter la dose jusqu'à la disparition des signes et symptômes muscariniques ou l'apparition des signes d'atropinisation (tachycardie, mydriase).

- *Antidote des inhibiteurs de la cholinestérase et en cas d'intoxication par des champignons :*

Adulte : 0,6 à 1 mg I.V ou I.M, toutes les 2 heures.

Répéter la dose jusqu'à la disparition des signes et symptômes muscariniques ou l'apparition des signes d'atropinisation (tachycardie, mydriase).

Mode d'administration :

L'atropine est administrée par injection intraveineuse ou injection intramusculaire.

La seringue pré-remplie n'est pas adaptée à l'administration à une population pédiatrique ; la graduation ne permet pas de mesure précise. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs des spécialités ATROPINE SULFATE AGUETTANT dosées à 0,5 mg/5 ml et 1 mg/5 ml, solutions injectables en seringues pré-remplies sont les spécialités injectables à base d'atropine sulfate, actuellement disponibles sous forme d'ampoules de 1 ml.

| NOM <i>Laboratoire</i> | CPT* identique oui / non | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|---|--------------------------------|---|-------------------|-----------|---|-------------------------------|
| ATROPINE (SULFATE) Solution injectable en ampoule 0,25 mg/1 ml 0,50 mg/1 ml 1 mg/1 ml LAVOISIER | Oui | <u>Ampoules à 0,25 mg/1ml ; 0,5 mg /1 ml et 1 mg/ 1ml :</u> - Pré-anesthésie: protection des manifestations vagales (bradycardie à l'induction). - Bloc auriculo-ventriculaire ou atrio- ventriculaire. - Dans l'infarctus: prévention et traitement des blocs auriculo- ventriculaires et des bradycardies sinusales. - Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires. - Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires. | 02/03/2005 | Important | ASMR V par rapport aux ampoules deux pointes | Oui |
| ATROPINE (SULFATE) Solution injectable en ampoule 0,25 mg/1 ml 0,50 mg/1 ml 1 mg/1 ml RENAUDIN | Oui | <u>Ampoule à 1 mg /1 ml :</u> - Antidote spécifique dans les intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (insecticides organo-phosphorés et carbamates) ou par les médicaments parasymphomimétiques ou cholinomimétiques. | 13/12/2006 | Important | ASMR V | Oui |
| ATROPINE (SULFATE) Solution injectable en ampoule 0,25 mg/1 ml 0,50 mg/1 ml 1 mg/1 ml AGUETTANT | Oui | - Pré-anesthésie: protection des manifestations vagales (bradycardie à l'induction). - Bloc auriculo-ventriculaire ou atrio- ventriculaire. - Dans l'infarctus: prévention et traitement des blocs auriculo- ventriculaires et bradycardies sinusales. - Traitement symptomatique des | 01/03/2006 | Important | ASMR V | Oui |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|
| | | <p>manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires. - Antidote spécifique dans les intoxications aiguës par les anticholinestérasiques (insecticides organo-phosphorés et carbamates) ou par les médicaments parasympathomimétiques ou cholinomimétiques. | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Autres technologies de santé

Non concerné

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les données ci-dessous concerne la spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 ml.

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|----------------------------|---|
| | OUI/NON Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Belgique | OUI | AMM |
| Royaume-Uni | OUI | AMM |

La spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5 mg/5 ml n'est actuellement disponible qu'en France (procédure d'AMM nationale).

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

La spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 mL a fait l'objet d'une évaluation par la Commission le 4 septembre 2013 dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 4 septembre 2013 Inscription (collectivités) |
| Indication | <ul style="list-style-type: none">- Traitement préopératoire : prévention des réactions vagales (arythmie, bradycardie) associées à l'intubation trachéale et à la manipulation chirurgicale.- Réanimation cardio-pulmonaire : traitement des bradycardies sinusales et des blocs auriculo-ventriculaires.- En association avec la néostigmine : limitation des effets muscariniques de la néostigmine utilisée après la chirurgie pour la neutralisation des curares non dépolarisants.- Antidote spécifique en cas de surdosage d'anticholinestérasiques, d'intoxications aiguës par les organophosphorés (insecticides, gaz neurotoxiques employés comme arme chimique, carbamates) ou les champignons muscariniques. |
| SMR (libellé) | Le service médical rendu par ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 ml, solution injectable est important dans les indications de l'AMM. |
| ASMR (libellé) | Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres spécialités injectables à base d'atropine aux mêmes dosages. |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 ml :

Depuis l'avis du 4 septembre 2013 (inscription), le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle étude clinique d'efficacité.

ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5 mg/5 ml :

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

08.2 Effets indésirables

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique permettant l'évaluation de la tolérance de ces spécialités.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité de l'atropine sulfate dans ses indications est bien établie. A l'appui de sa demande, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité et de tolérance.

Le laboratoire a réalisé une revue de la littérature portant sur les erreurs médicamenteuses en anesthésie/réanimation (nature, fréquence et conséquences)¹.

Aucune donnée spécifique évaluant l'impact potentiel de l'utilisation des seringues pré-remplies d'atropine sulfate en comparaison aux présentations en ampoule sur la diminution des erreurs médicamenteuses n'a été fournie.

Cependant, il est à noter que dans le bilan des erreurs et risques d'erreurs médicamenteuses liés aux solutés injectables utilisés en anesthésie entre 2005 et 2010 rapporté par l'ANSM en 2012², l'atropine fait partie des quatre substances actives jugées particulièrement à risque. Dans ce bilan réalisé après l'harmonisation des étiquetages, 53 cas de confusion sur 77 recensés (70 % des déclarations) concernaient l'atropine.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La place de ces deux spécialités dans la stratégie thérapeutique est la même que celle des autres spécialités à base d'atropine actuellement disponible (solutions injectables en ampoules).

La mise à disposition de seringues pré-remplies est susceptible de répondre aux recommandations de la HAS³, la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR⁴) et de l'organisation européenne UEMS « European Section and Board of Anesthesiology»⁵ en matière de conditionnement des médicaments utilisés en situation d'urgence. Les seringues pré-remplies d'atropine devraient mieux sécuriser l'administration du médicament en permettant de disposer d'un médicament prêt à l'emploi (dilution non nécessaire), d'un étiquetage clair (défini par l'AMM) et d'un maintien de l'état stérile jusqu'à injection.

¹ Rapport 2013-095 ; Types, frequency and consequences of medication errors in anesthesia/intensive care : a review of the literature ; version n°1.2 - February 2014

² Rivière A, Piriou V, Durand D, Arnoux A, Castot-Villepelet A. Medication errors in anesthesia: a review of reports from the French Health Products Agency. Ann Fr Anesth Reanim. 2012 Jan;31 (1):6-14

³ Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments, Juillet 2011

⁴ G. Aulagner ; Prévention des erreurs médicamenteuses en anesthésie – Recommandation de la SFAR ; Nov 2006

⁵ EBA UEMS , Recommendation for Safe Medication Practice, October 2011

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les situations cliniques nécessitant l'administration d'atropine sont susceptibles d'engager le pronostic vital.
- ▀ Ces spécialités sont utilisées, selon l'indication, en traitement préventif (traitement préopératoire) ou curatif (toutes les autres indications).
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables de l'atropine dans ses indications est important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention dans toutes les indications de l'AMM.

▀ Intérêt de santé publique :

Malgré le caractère de gravité des situations cliniques nécessitant l'utilisation de l'atropine, du fait de leur faible prévalence, le poids de ces situations cliniques est faible. En l'absence de donnée clinique ou d'utilisation par rapport aux autres spécialités à base d'atropine, il n'est pas possible d'évaluer l'impact des spécialités ATROPINE SULFATE 0,5 mg/5ml et 1 mg/5ml, solutions injectables en seringues pré-remplies, en termes de morbidité, de qualité de vie ainsi que sur l'organisation des soins. En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour ces deux spécialités.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ATROPINE SULFATE AGUETTANT dosées à 0,5 mg/5 mL et à 1 mg/5ml est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de la spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5 mg/5 mL et au maintien de l'inscription de la spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 mL sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Atropine sulfate 0,5 mg/5 ml :

La spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,5 mg/5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres spécialités injectables à base d'atropine aux mêmes dosages.

Atropine sulfate 1 mg/5 ml :

La spécialité ATROPINE SULFATE AGUETTANT 1 mg/5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres spécialités injectables à base d'atropine aux mêmes dosages.

▀ **Conditionnements**

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

La Commission souligne le fait que la mise à disposition de ces spécialités à base d'atropine sulfate en seringues pré-remplies répond aux recommandations de la HAS de 2011 sur la sécurisation de l'administration des médicaments³. Ce guide recommande de privilégier les médicaments injectables prêts à l'emploi (seringue prête à l'emploi).