

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trobigard Auto-injector 2 mg/220 mg solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L'injecteur prérempli contient 2 ml de solution sous forme d'association à dose fixe de deux principes actifs :

- 1 mg/ml de sulfate d'atropine fournissant une dose unique de 2 mg
- 110 mg/ml de chlorure d'obidoxime fournissant une dose unique de 220 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli.

Solution limpide jaune au pH de 2,6 à 4,2.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trobigard Auto-injector est indiqué pour le traitement d'urgence d'une exposition connue ou suspectée à des agents neurotoxiques ou à des organophosphorés toxiques chez les adultes âgés de > 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation de ce traitement d'urgence doit être limitée à un personnel formé, après avoir identifié les symptômes d'une intoxication potentielle par des agents neurotoxiques organophosphorés ou toxiques.

Posologie

Par voie intramusculaire uniquement.

Le médicament est destiné à un usage unique. L'injection peut être réalisée à travers un vêtement.

Auto-administration : Utiliser l'auto-injecteur immédiatement après avoir reconnu les effets d'une intoxication potentielle par des agents neurotoxiques organophosphorés ou toxiques tels qu'un écoulement nasal/une salivation/un larmoiement inexplicé(e), une oppression thoracique avec des difficultés à respirer, une vision trouble, une contraction pupillaire, des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, une miction ou défécation involontaire, des secousses/contractions/crampes involontaires, une perte d'équilibre, des maux de tête, de la somnolence et/ou des crises d'épilepsie. Si les symptômes persistent après l'administration de la première auto-injection, une deuxième auto-injection doit être administrée, jusqu'à 3 auto-injections au maximum.

Premiers secours par autrui : Dans le cas des personnes ne pouvant pas s'administrer une auto-injection et présentant les effets toxiques répertoriés ci-dessus (voir la rubrique « Auto-administration ») ou qui sont dans le coma ou ont subi un arrêt respiratoire, administrer la ou les auto-injection(s), comme décrit à la rubrique « Auto-administration », jusqu'à 3 auto-injections au maximum.

Assistance médicale : Les personnes pensant avoir été exposées, ou les personnes administrant les premiers soins à d'autres personnes pensant avoir été exposées à un agent neurotoxique, doivent suivre les procédures gouvernementales d'utilisation appropriées et chercher de l'assistance médicale après l'administration de Trobigard Auto-injector.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Trobigard Auto-injector chez les enfants âgés de < 18 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

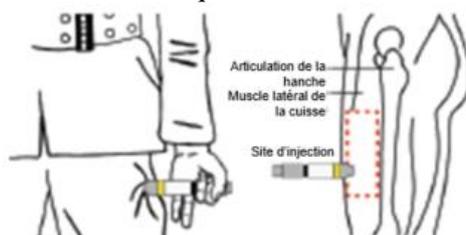
Injecter la dose contenue dans Trobigard Auto-injector au niveau du lambeau antérolatéral (extérieur) de la cuisse, à travers les vêtements si nécessaire.

Trobigard Auto-injector s'utilise comme suit :

1. Retirer le capuchon de verrouillage rouge. Saisir uniquement la partie supérieure grise de l'auto-injecteur.
2. Appuyer fermement l'auto-injecteur sur l'extérieur de la cuisse jusqu'à ce que l'injecteur fonctionne (il émet un déclic).
3. Maintenir fermement en place pendant 10 secondes.



Pour l'auto-administration, l'administration des premiers soins ou l'administration par autrui, administrer dans le site d'injection comme indiqué ci-dessous :



Une dose unique peut ne pas suffire pour antagoniser les effets d'une surstimulation cholinergique. De ce fait, attendre quelques minutes pour évaluer si les symptômes s'améliorent. S'ils ne s'améliorent que peu ou presque pas, administrer une deuxième auto-injection. S'il n'y a toujours pas d'amélioration, une troisième auto-injection peut être administrée. Dans les cas d'exposition sévère à des agents neurotoxiques, trois auto-injections peuvent être administrées simultanément.

Voir rubrique 6.6 pour des informations concernant l'élimination.

4.3 Contre-indications

Lorsque des symptômes mettant en jeu le pronostic vital dus à une intoxication par un agent neurotoxique ou un organophosphoré apparaissent, il n'existe aucune contre-indication absolue à l'utilisation d'urgence de Trobigard Auto-injector car, dans de telles situations, les bénéfices de son administration l'emportent sur les effets négatifs potentiels susceptibles de survenir.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

À utiliser uniquement à titre de premier traitement d'urgence en cas d'intoxication connue ou suspectée par un agent neurotoxique ou un organophosphoré. Outre l'utilisation du produit, des soins médicaux doivent être immédiatement recherchés afin d'aider à traiter les symptômes cliniques, ce qui inclut la décontamination et le transfert vers un établissement médical.

Bien qu'une réaction allergique aux principes actifs (voir rubrique 2) et/ou aux excipients (voir rubrique 6.1) de ce médicament soit possible, l'utilisation de l'auto-injecteur n'est pas contre-indiquée dans les situations mettant en jeu le pronostic vital.

L'auto-injecteur ne doit pas être utilisé si les symptômes d'intoxication sont présents depuis plus de 24 heures, car il n'est destiné qu'à un traitement d'urgence.

Attention : le dispositif doit être conservé dans l'emballage jusqu'à ce que vous soyez prêt(e) à l'utiliser pour éviter le retrait accidentel du capuchon de sécurité rouge. Le capuchon déverrouille le dispositif et permet de l'activer. Ne pas retirer le capuchon jusqu'à ce que vous soyez prêt(e) à effectuer une injection.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'humain. D'après les données non cliniques, aucune preuve d'interactions médicamenteuses pertinentes entre l'atropine et l'obidoxime n'est attendue (voir rubrique **Error! Reference source not found.**).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de l'atropine. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'obidoxime chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Trobigard Auto-injector pendant la grossesse, sauf dans des situations mettant en jeu le pronostic vital où une exposition à des agents neurochimiques ou à des poisons organophosphorés a pu avoir lieu et où le bénéfice l'emporte sur les risques (voir rubrique 4.3).

Allaitement

L'atropine/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel et des effets ont été mis en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une femme traitée (voir rubrique 5.3).

On ne sait pas si l'obidoxime/métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Trobigard Auto-injector ne doit être utilisé chez des femmes allaitantes que dans des situations mettant en jeu le pronostic vital où une exposition à des agents neurochimiques ou à des poisons organophosphorés a pu avoir lieu et où, pour le nourrisson, le bénéfice l'emporte sur les risques (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Dans les études chez l'animal, l'atropine est réputée altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3). On ignore si l'obidoxime/les métabolites ont un impact sur la fertilité.

Trobigard Auto-injector ne doit être utilisé que dans des situations mettant en jeu le pronostic vital où une exposition à des agents neurochimiques ou à des poisons organophosphorés a pu avoir lieu et où les bénéfices l'emportent sur les risques (voir rubrique 4.3).

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

Aucune restriction ou précaution particulière n'est prévue car cette préparation n'est à utiliser qu'en cas d'urgence.

4.8 Effets indésirables

Il n'existe aucune donnée d'essai clinique disponible pour le produit en association à dose fixe (coformulation de sulfate d'atropine/chlorure d'obidoxime) qui permettrait d'estimer la fréquence des effets indésirables avec Trobigard Auto-injector.

Tableau des effets indésirables

Aucune information n'étant disponible pour Trobigard Auto-injector, les informations du **Error! Reference source not found.** proviennent des effets indésirables connus rapportés individuellement pour l'atropine et l'obidoxime. Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent :	≥ 1/10
Fréquent :	≥ 1/100, < 1/10
Peu fréquent :	≥ 1/1 000, < 1/100
Rare :	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Très rare :	< 1/10 000, y compris les cas isolés
Fréquence indéterminée :	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tableau 1 Effets indésirables rapportés pour le sulfate d'atropine et le chlorure d'obidoxime dans la littérature

Classe de systèmes d'organes	Sulfate d'atropine pour injection		Chlorure d'obidoxime pour injection	
	Effets indésirables	Fréquence	Effet indésirable	Fréquence
Affections psychiatriques	Insomnie, nervosité	Fréquence indéterminée		
	Fébrilité, agitation, confusion, excitation, hallucinations (en particulier à des doses plus élevées). Délire	Fréquent		
	Réactions psychotiques	Peu fréquent		
Affections du système nerveux	Engourdissement (hypoesthésie), céphalées, étourdissements, ataxie (altération de la coordination locomotrice)	Fréquence indéterminée	Dysgueusie (goût de menthol)	Fréquence indéterminée
	Perte de conscience, troubles de la mémoire, troubles de la concentration, manque de coordination	Fréquent		

Classe de systèmes d'organes	Sulfate d'atropine pour injection		Chlorure d'obidoxime pour injection	
	Effets indésirables	Fréquence	Effet indésirable	Fréquence
	Crise d'épilepsie, somnolence	Rare		
Affections oculaires	Paralysie de l'accommodation avec perturbation de la vision de près	Fréquent		
	Troubles visuels : mydriase (dilatation pupillaire), inhibition de l'accommodation, vision trouble, photophobie	Très fréquent		
	Augmentation de la tension oculaire	Fréquence indéterminée		
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde aigu ¹	Fréquence indéterminée	Arythmie cardiaque	Fréquence indéterminée
	Tachycardie, arythmies, exacerbation transitoire de la bradycardie	Fréquent		
	Arythmies auriculaires, fibrillation ventriculaire, angor, poussée hypertensive	Très rare		
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	Fréquent		
Affections gastro-intestinales	Diminution des sécrétions salivaires, bouche sèche (sécheresse buccale), difficulté à avaler (dysphagie), difficulté à parler, soif, inhibition parasympathique du tractus gastro-intestinal (constipation et reflux), inhibition de la sécrétion gastrique, perte du goût, nausées, vomissements, sensation de ballonnement	Très fréquent	Bouche sèche	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires			Ictère cholestatique ² , fonction hépatique anormale ³ , augmentation du taux d'enzymes hépatiques, « troubles temporaires de la fonction hépatique »	Fréquence indéterminée
Système immunitaire	Réactions allergiques	Rare		
	Anaphylaxie	Très rare		
Investigations			Variations sur l'électrocardiogramme, augmentation de	Fréquence indéterminée

Classe de systèmes d'organes	Sulfate d'atropine pour injection		Chlorure d'obidoxime pour injection	
	Effets indésirables	Fréquence	Effet indésirable	Fréquence
			la fréquence cardiaque, augmentation de la tension artérielle, chute de la tension artérielle	
Affections du rein et des voies urinaires	Inhibition du contrôle parasympathique de la vessie, rétention urinaire	Fréquent		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Diminution de la sécrétion bronchique ⁴	Très fréquent		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rougeurs (avec bouffées vasomotrices)	Fréquence indéterminée		
	Anhidrose, urticaire, éruption cutanée	Très fréquent		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire	Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hyperthermie	Fréquent	Sensation de chaleur, sensation de froid, sensibilité au froid	Fréquence indéterminée
¹ De fortes doses bloquent les impulsions vagales, avec une augmentation consécutive de la fréquence cardiaque et, potentiellement, avec des arythmies auriculaires, une dissociation A-V et de multiples battements ectopiques ventriculaires, une élévation du segment ST, ainsi qu'un infarctus aigu du myocarde. ² Avec des doses dépassant les 3 000 à 10 000 mg dans les 1 à 3 jours ³ Avec des doses dépassant les 2 000 mg ⁴ Peut entraîner une déshydratation de la sécrétion résiduelle et la formation de bouchons bronchiques épais difficiles à éjecter des voies respiratoires.				

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	--

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données sur le surdosage lors de l'utilisation de Trobigard Auto-injector. En raison du nombre limité d'auto-injecteurs Trobigard alloués pour « l'auto-administration » (1 à 3 injecteurs) et pour l'administration « par autrui » (1 à 3 injecteurs), il est peu probable qu'un surdosage ait lieu. Cependant, une administration incorrecte ou accidentelle avec Trobigard Auto-injector peut entraîner l'injection d'une dose supérieure à la dose d'atropine et/ou d'obidoxime recommandée ; les effets indésirables répertoriés séparément pour l'atropine et pour l'obidoxime à la rubrique 4.8 peuvent alors s'avérer plus prononcés.

Traitement

En cas de surdosage, 1 à 4 mg de physostigmine doit être administré par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. La dose peut être ré-administrée si nécessaire, car elle est rapidement éliminée de l'organisme. 10 à 20 mg de diazépam peut être administré pour la sédation d'un patient délirant. Une voie respiratoire adéquate doit être maintenue, et toute insuffisance respiratoire doit être traitée rapidement selon les procédures d'urgence standard.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antidote, code ATC : V03AB

Mécanisme d'action

Trobigard Auto-injector associe deux principes actifs, le sulfate d'atropine et le chlorure d'obidoxime, afin de contrebalancer les effets de l'exposition/l'intoxication aux agents neurotoxiques organophosphorés (OP).

L'atropine est un inhibiteur compétitif de l'acétylcholine (ACh) pour le site orthostérique de l'ACh sur les récepteurs muscariniques présents dans les systèmes nerveux périphérique et central (SNC).

Le principal mécanisme d'action de l'obidoxime consiste à inverser la liaison des composés OP à l'AChE et à réactiver l'enzyme cholinestérase tant que la réactivation est possible (vieillesse). Les oximes, qui sont des substances nucléophiles, réactivent la fonction AChE normale en éliminant la fraction phosphorylée du centre actif de l'enzyme et en restaurant l'activité enzymatique.

Effets pharmacodynamiques

L'atropine est un antidote efficace et à action rapide qui contrôle les symptômes muscariniques de l'intoxication par des agents OP, entraînée par une augmentation des taux d'acétylcholine (ACh) et une surstimulation des récepteurs muscariniques.

L'atropine inhibe la contraction des muscles lisses et des glandes innervées par les nerfs cholinergiques post-ganglionnaires. Les effets périphériques comprennent la tachycardie, une diminution de la production de salive, de la sueur, des sécrétions bronchiques, nasales, lacrymales et gastriques, une diminution de la motilité intestinale et une inhibition de la miction. L'atropine augmente la fréquence sinusale ainsi que la conduction sino-auriculaire et atrio-ventriculaire. En général, la fréquence cardiaque augmente, mais il peut y avoir une bradycardie initiale. L'atropine inhibe la production de sécrétions dans toutes les voies respiratoires et relâche les muscles lisses bronchiques, ce qui entraîne une bronchodilatation. L'atropine a peu d'effet sur le SNC et ne contrecarre que partiellement les effets convulsifs de l'intoxication par des agents OP. L'atropine n'affecte pas les récepteurs nicotiques et ne traite donc pas les signes et symptômes nicotiques de l'intoxication par des agents OP, qui incluent les fasciculations musculaires, les crampes, la faiblesse et l'insuffisance diaphragmatique.

L'obidoxime est un antidote causal, car elle contrebalance la cause des symptômes induits par les organophosphorés (c.-à-d. l'inhibition de l'acétylcholinestérase et l'accumulation ultérieure

d'acétylcholine). Il s'agit d'un adjuvant efficace au traitement symptomatique et absolument essentiel de l'intoxication par des agents OP par l'atropine. En outre, on pense que l'obidoxime induit une action complémentaire pour soulager les symptômes nicotiques de l'intoxication par des agents neurotoxiques (tels que ceux produits par la stimulation de l'ACh à la jonction neuromusculaire) non sensibles au traitement par l'atropine.

En résumé, le sulfate d'atropine déplace l'ACh hors des récepteurs muscariniques et le chlorure d'obidoxime réactive l'AChE. L'association de ces substances avec des mécanismes d'action synergiques permet un traitement initial sur le terrain après une exposition à des agents neurotoxiques OP potentiellement mortels jusqu'à ce que le patient soit amené à un établissement médical pour un traitement ultérieur.

Efficacité clinique

Pour des raisons éthiques, aucune étude clinique contrôlée testant l'efficacité de Trobigard Auto-injector chez des patients exposés à des agents neurotoxiques n'a été menée chez l'homme. Deux études sur l'efficacité chez l'animal ont été réalisées avec la formulation de Trobigard Auto-injector ; veuillez vous reporter à la rubrique 5.3.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que pour des raisons éthiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'AFMPS réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Atropine : L'atropine est rapidement absorbée après administration intramusculaire. Les effets maximaux sont atteints après 20 à 30 minutes.

Obidoxime : Après administration intramusculaire, les concentrations sanguines maximales sont atteintes après 20 à 40 minutes.

Distribution

Atropine : Après l'administration, l'atropine se distribue rapidement, et 5 % seulement reste dans le compartiment sanguin. Le volume de distribution est de 1 à 1,7 l/kg. La demi-vie de distribution initiale est d'environ une minute. La liaison protéique est de 40 à 50 %.

On suppose que la pénétration de l'atropine est plus importante dans le système nerveux central que dans le liquide céphalorachidien (LCR) lombaire, ce qui est compatible avec les effets anticholinergiques centraux bien connus du médicament.

Obidoxime : Le volume de distribution de l'obidoxime est de 0,171 l/kg chez les volontaires sains et de 0,321 l/kg chez les patients présentant une intoxication aux organophosphorés. L'obidoxime ne paraît pas liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Atropine : L'atropine est métabolisée dans le foie par les mono-oxygénases microsomales. Les principaux métabolites de l'atropine comprennent la noratropine (24 %), l'atropine-N-oxyde (isomère équatorial) (15 %), la tropine (2 %) et l'acide tropique (3 %) qui sont excrétés dans les urines. Environ 50 % de la dose d'atropine administrée sont excrétés sous forme inchangée.

Obidoxime : Aucune étude adéquate sur la biotransformation du chlorure d'obidoxime n'a été menée. La majeure partie de la dose administrée de chlorure d'obidoxime est excrétée dans les urines sous forme inchangée.

Élimination

Atropine : Après l'administration, l'élimination de l'atropine correspond à un modèle bicompartmental avec une clairance intrinsèque de 5,9 à 6,8 ml/kg/min. L'élimination biphasique a permis de caractériser une demi-vie plasmatique dominante de 2 à 3 heures dans la phase d'élimination et une demi-vie terminale de 12 à 38 heures. L'excrétion biliaire de l'atropine est négligeable.

Obidoxime : La demi-vie est d'environ 2 heures. L'élimination s'effectue par voie rénale, sans métabolisme hépatique. Au bout de 8 heures, 87 % de la quantité administrée est excrétée.

Linéarité/non-linéarité

Atropine : La pharmacocinétique de l'atropine est non linéaire après une administration intraveineuse de 0,5 à 4 mg.

Obidoxime : Aucune donnée n'est disponible sur la concentration de la dose de chlorure d'obidoxime.

Caractéristiques chez les patients :

Des différences dans la pharmacocinétique des oximes, y compris de l'obidoxime, ont été observées chez les patients intoxiqués par des agents OP en comparaison des volontaires sains. Plus précisément, la demi-vie et la concentration plasmatique moyenne sont élevées chez les patients, comparés aux sujets sains, en raison d'une clairance plus basse. Des changements de l'hémodynamique, une diminution du débit sanguin rénal et une possible insuffisance rénale chez les patients intoxiqués par des agents OP peuvent expliquer ces différences. Ces différences peuvent être avantageuses pour maintenir les taux thérapeutiques et permettre une période prolongée de la réactivation de l'AChE inhibée par des agents OP.

Aucune différence de ce type n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique de l'atropine entre les patients intoxiqués par des agents OP et les personnes en bonne santé.

5.3 Données de sécurité préclinique

La réalisation d'études cliniques avec Trobigard Auto-injector sortant des limites de l'éthique, deux études ont été menées chez l'animal pour établir l'efficacité et la sécurité du produit. Une étude a déterminé le niveau de protection fourni par des doses équivalentes humaines de Trobigard chez des cobayes exposés par voie sous-cutanée (SC) à des taux (sous-)létaux et supralétaux de sarine (GB). Le niveau de protection a été défini par (1) l'atténuation des signes et symptômes à une dose (sous-)létale de GB et par (2) l'augmentation de la durée de survie à une dose supralétale de GB. La pharmacocinétique du sulfate d'atropine et du chlorure d'obidoxime était proportionnelle à 1 et à 3 doses équivalentes chez l'homme ; le seul effet secondaire observé était une légère augmentation de la fréquence cardiaque.

Une seconde étude a été menée pour tester l'efficacité de Trobigard contre l'intoxication par du VX dans un modèle de cobaye et comparer les profils PK des composants sulfate d'atropine et chlorure d'obidoxime de Trobigard administrés en coformulation et séparément chez des animaux naïfs et exposés au VX. Les animaux traités par Trobigard ont montré un taux de survie significativement amélioré aux taux d'exposition sous-létale et supralétale du VX en comparaison aux animaux traités par vecteur. Trobigard a montré de meilleurs résultats que l'administration unique d'atropine et, dans une moindre mesure, de l'obidoxime seule.

Aucune étude visant à évaluer la toxicité potentielle de la coformulation du sulfate d'atropine et du chlorure d'obidoxime n'a été menée chez l'animal. L'atropine et l'obidoxime sont des médicaments ayant une large plage thérapeutique et une autotoxicité relativement faible.

Des études menées chez l'animal ont démontré que les taux d'atropine atteignaient la concentration maximale C_{max} plus rapidement après la formulation de Trobigard Auto-injector qu'avec une injection

de la formulation de sulfate d'atropine seule. Les autres paramètres représentant la biodisponibilité, la C_{max} et l'ASC du sulfate d'atropine étaient les mêmes. La PK du chlorure d'obidoxime était similaire pour Trobigard Auto-injector et pour une administration seule. Ces résultats ont donc montré que l'association des deux médicaments, le sulfate d'atropine et le chlorure d'obidoxime, dans une coformulation en auto-injecteur, ne modifiait pas le comportement des médicaments en comparaison du traitement par, et de l'administration de, chaque composant seul.

Aucune preuve d'interaction médicamenteuse entre l'atropine et l'obidoxime dans une coformulation n'a été identifiée dans les études réalisées sur des cobayes à l'appui de cette demande. Lorsque les profils PK de l'atropine et de l'obidoxime injectés séparément ont été comparés à la formulation de Trobigard Auto-injector administrée à des animaux naïfs, il a été constaté que l'atropine atteignait la concentration maximale de façon significativement plus rapide dans le groupe ayant reçu la formulation de Trobigard Auto-injector. Cette constatation ne montre aucun retard dans l'atteinte de la concentration maximale, indiquant qu'aucun retard d'atropinisation dû à la présence d'obidoxime n'est attendu avec Trobigard Auto-injector.

Sulfate d'atropine

Pharmacologie de sécurité et toxicité à doses renouvelées

De fortes doses d'atropine ont produit une inhibition quotidienne répétée des sécrétions glandulaires chez les chiots et une cachexie létale similaire à celle de la maladie fibrokystique du pancréas. Cependant, aucune fibrose pancréatique n'a eu lieu et aucun kyste ne s'est formé.

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'atropine a induit deux types de décès chez les lapins ; des décès convulsifs sont survenus chez les jeunes lapins dans la demi-heure suivant l'injection intramusculaire d'une dose létale de sulfate d'atropine. Chez de jeunes rats albinos mâles, l'injection intramusculaire de doses létales de sulfate d'atropine a entraîné deux types de décès, un décès précoce par hypothermie et un décès retardé par cachexie. Chez des chiens, l'atropine a entraîné une mydriase et une bradycardie, suivies d'une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque. Des doses plus élevées ont entraîné une dépression du SNC, une démarche incertaine, de l'excitation, des aboiements, des tremblements et des crises d'épilepsie, notamment au niveau des pattes arrières, de la soif et des vomissements, des symptômes dépressifs, de la faiblesse et une perte d'appétit. Des doses encore plus importantes ont paralysé la respiration et bloqué les réflexes rachidiens. De fortes doses renouvelées ont entraîné de l'apathie, de l'irritabilité, une perte d'appétit, des vomissements et une perte de poids.

Mutagénicité et génotoxicité

L'atropine a provoqué une agrégation non spécifique des chromosomes, considérée ne présentant aucun danger cytogénétique. Le sulfate d'atropine a été évalué comme négatif au test d'Ames, en utilisant une ou plusieurs souches étalons de *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538).

Tératogénicité

L'injection d'atropine dans des œufs de poussin n'a produit aucun défaut tératogène.

Administrée aux rates des jours 7 à 19 de la gestation, l'atropine a entraîné des déficits d'apprentissage de l'évitement chez leurs ratons par rapport aux témoins. Les résultats ont suggéré que l'exposition prénatale à des médicaments sympatholytiques pouvait entraîner des effets indésirables sur le développement comportemental des petits.

Toxicité sur la reproduction

Des études ont montré une altération de la fertilité par l'atropine chez les rats mâles par l'inhibition du transport des spermatozoïdes et du sperme du canal déférent et de la vésicule séminale vers l'urètre pendant l'émission.

Des études ont montré que des traces d'atropine apparaissent dans le lait maternel, qu'elles peuvent provoquer des effets antimuscariniques chez le nourrisson et que la lactation peut être inhibée.

Chlorure d'obidoxime

Selon les études chez l'animal, le chlorure d'obidoxime est une substance active avec une toxicité intrinsèque relativement légère et un index thérapeutique important. Les symptômes aigus de l'intoxication sont une faiblesse musculaire, des états de paralysie motrice et d'excitation, une dyspnée et une paralysie respiratoire.

Mutagenicité

Les études *in vitro* sur le chlorure d'obidoxime n'ont pas révélé de propriétés mutagènes.

Les données de mutagenicité *in vivo* sur le chlorure d'obidoxime ne sont pas disponibles.

Toxicité pour la reproduction

Il n'existe pas d'études de reprotoxicité chez l'animal. Dans un cas, l'administration d'obidoxime (1 250 mg en 24 heures) à une femme lors du cinquième mois de grossesse n'a entraîné aucun effet indésirable chez la mère ou le fœtus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phénol

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conservation avant délivrance à des particuliers : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Pendant l'utilisation : A partir de la date à laquelle Trobigard Auto-injector est fourni, il peut être utilisé pour une période allant jusqu'à 3 mois sans condition particulière de conservation, mais ne doit être ni réfrigéré ni congelé. Passé cette période, le médicament doit être jeté.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'auto-injecteur est un système entièrement intégré composé d'une cartouche en verre (verre de type I) contenant 2 ml de solution injectable, d'une aiguille, d'un mécanisme d'injection entouré d'un

boîtier opaque solide et d'un capuchon de sécurité rouge. Elle est à usage unique : la cartouche n'est pas remplaçable. Chaque auto-injecteur est conditionné sous un film en plastique.

Le conditionnement est une boîte en carton contenant cinquante (50) auto-injecteurs individuels.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Un dispositif de formation (sans aiguille ni substance active) peut être fourni sur demande afin de démontrer l'utilisation correcte de Trobigard Auto-injector. Les dispositifs de formation peuvent être demandés par e-mail à MedicalInformation@ebsi.com.

Une fois le médicament administré, l'aiguille doit être poussée contre une surface dure pour la replier contre l'auto-injecteur. Laissez le ou la patient(e) garder les auto-injecteur(s) usagé(s) afin que les autres membres du personnel médical puissent compter le nombre d'injections pratiquées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Emergent Netherlands B.V.
Strawinskylaan 411
1077XX
Amsterdam
Pays-Bas
MedicalInformation@ebsi.com
Téléphone : +31 (0) 20 575 2727
Fax : +31 (0) 20 575 2726
24 heures (Belgique) : 800.40719

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

BE580071

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

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}
Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 01/2022