



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

5 octobre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 08/01/2007 par arrêté du 23/12/2008.

**RHINUREFLEX, comprimé pelliculé**  
**Boîte de 20 comprimés (CIP : 338 856-5)**

**RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE**

Pseudoéphédrine, ibuprofène

Date de l'AMM : 20/04/1995

Date du dernier rectificatif d'AMM : harmonisation du RCP des vasoconstricteurs à visée décongestionnante suite à l'enquête de pharmacovigilance de 2007-2008 (modification du RCP pas encore notifiée à ce jour pour RHINUREFLEX).

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Pseudoéphédrine (chlorhydrate), ibuprofène

### 1.2. Indications

« Traitement symptomatique de la congestion nasale au cours des affections rhinopharyngées aiguës avec céphalée et/ou fièvre. »

### 1.3. Posologie

« Voie orale.

RESERVE A L'ADULTE ET L'ADOLESCENT DE PLUS DE 15 ANS. »

1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés par jour.

En cas de symptômes plus intenses, prendre 2 comprimés par prise, sans dépasser 4 comprimés par jour.

La durée maximale du traitement est de 5 jours. »

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis de la Commission du 10 décembre 1999 et du 23 mars 2000

Réévaluation du service médical rendu dans l'indication :

« Traitement symptomatique de la congestion nasale au cours des affections aiguës rhinopharyngées avec céphalée et/ou fièvre. » (réservé aux patients de plus de 15 ans).

« L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient, n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un traitement d'appoint.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : faible. »

### Avis de la Commission du 28 novembre 2001

Renouvellement de l'inscription dans l'indication :

« Traitement symptomatique des rhinites aiguës avec congestion nasale, céphalées et/ou fièvre. » (réservé aux patients de plus de 15 ans).

« Les affections concernées par RHINUREFLEX ne présentent pas de caractère de gravité.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport bénéfice risque est important.

Cette spécialité est un médicament d'appoint.  
Il existe des alternatives.  
Le niveau de service médical rendu par RHINUREFLEX est faible. »

#### Avis de la Commission du 4 juillet 2007

Renouvellement d'inscription dans l'indication :  
« Traitement symptomatique de la congestion nasale au cours des affections rhinopharyngées aiguës avec céphalée et/ou fièvre. » (réservé à l'adulte à partir de 15 ans).

« Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.  
Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge<sup>1</sup> ont été prises en compte.  
Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste faible dans l'indication de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M. »

### **3 MEDICAMENTS COMPARABLES**

#### **3.1. Classement ATC (2011)**

R : Système respiratoire  
R01 : Préparations nasales  
R01B : Décongestionnants à usage systémique  
R01BA : Sympathomimétiques  
R01BA52 : Pseudoéphédrine en association

#### **3.2. Médicaments comparables**

Il s'agit des préparations nasales et orales à visée décongestionnante comportant un vasoconstricteur sympathomimétique alpha (voir tableau page suivante).

#### **3.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Les autres médicaments indiqués dans le traitement symptomatique des rhinites :

- RHINOTROPHYL (ténoate d'éthanolamine), indiqué dans le traitement local d'appoint des affections de la muqueuse rhinopharyngée (SMR insuffisant),
- solutions de lavage des fosses nasales.

<sup>1</sup> Recommandations Afssaps : antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes – Octobre 2005

Préparations nasales et orales à visée décongestionnante comportant un vasoconstricteur sympathomimétique alpha :

Voie d'administration	Spécialité	Principe(s) actif(s)	Conditions de prescription	SMR	Indication
<b>Vasoconstricteurs non associés</b>					
Voie nasale	ATURGYL	oxymétazoline	Liste II	faible	Traitement local de courte durée des états congestifs au cours des rhinites et sinusites de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans
	PERNAZENE	oxymétazoline	Liste II	faible	
Voie orale	SUDAFED	pseudoéphédrine	Non listé	faible	Traitement au cours de rhumes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans : - des sensations de nez bouché - de l'écoulement nasal clair
<b>Vasoconstricteurs associés</b>					
Voie nasale	DERINOX	naphtazoline prednisolone	Liste II	faible	Traitement symptomatique local de courte durée des états congestifs et inflammatoires au cours des rhinites aiguës de l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans
	DETURGYLONE	oxymétazoline prednisolone	Liste I	faible	
	RHINAMIDE	éphédrine acide benzoïque	Liste II	<u>Insuffisant</u> dans l'attente de la réévaluation de la classe	
	RHINOFLUIMUCIL	N-acétylcystéine tuaminoheptane benzalkonium	Liste II	faible dans l'attente de la réévaluation du rapport bénéfice/risque chez l'enfant par la commission d'AMM	Traitement local symptomatique des affections rhinopharyngées avec sécrétion excessive de la muqueuse (adulte et enfant > 30 mois)
Voie orale	RHINADVIL	pseudoéphédrine ibuprofène	Non listé	faible	Chez l'adolescent (15-17 ans) et l'adulte, dans le traitement symptomatique de la congestion nasale, associée à une rhinosinusite aiguë présumée virale avec céphalée et/ou fièvre
	RHINUREFLEX	pseudoéphédrine ibuprofène	Non listé	faible	

## 4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 4.2. Effets indésirables/Sécurité

Une première enquête nationale de pharmacovigilance relative aux effets indésirables survenus avec les décongestionnants nasaux et oraux a été réalisée en 2001. A l'issue de cette enquête, les RCP de l'ensemble des décongestionnants ont été harmonisés pour faire mention notamment de la survenue exceptionnelle d'accidents vasculaires hémorragiques, en précisant les facteurs favorisants, l'inutilité et les risques liés à l'utilisation concomitante de deux vaso-constricteurs, et en les contre-indiquant aux enfants de moins de 15 ans.

Suite à la notification de nouveaux cas d'effets indésirables graves survenus depuis cette enquête, en particulier des infarctus du myocarde chez des sujets jeunes et sans facteur de risque, une nouvelle enquête nationale de pharmacovigilance a été réalisée en 2007-2008 portant sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques centraux des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL, par voie orale ou par voie nasale.

L'examen des résultats de cette dernière enquête a montré que ces médicaments étaient à l'origine d'effets indésirables graves cardiovasculaires tels que : infarctus du myocarde, troubles du rythme, accident ischémiques transitoires, accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragies cérébrales. Ces effets surviennent pour la plupart dans des situations de mésusage (association de 2 vasoconstricteurs, non respect de la durée de traitement et la posologie) et/ou chez des patients ayant des facteurs de risque. Toutefois, l'incidence de ces effets indésirables reste faible au regard du nombre de patients exposés.

Compte tenu des propriétés pharmacologiques des sympathomimétiques indirects ou de type alpha (vasoconstricteurs) et des effets indésirables graves répertoriés au cours des enquêtes de pharmacovigilance, les RCP de l'ensemble des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL par voie orale ou nasale ont été à nouveau harmonisés en apportant les modifications suivantes (voir détail des modifications en annexe) :

- mise en exergue de la contre-indication chez les enfants de moins de 15 ans ;
- ajout de l'information attirant l'attention des prescripteurs, des pharmaciens et des patients sur le danger de l'association de deux vasoconstricteurs et de sa contre-indication quelle que soit leur voie d'administration ;
- ajout d'une mise en garde pour que la durée de traitement soit respectée ;
- ajout d'une mise en garde sur la nécessité d'arrêter le traitement en cas de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires ;
- mise à jour des interactions médicamenteuses contre-indiquées et déconseillées ;
- mise à jour des effets indésirables cardiovasculaires.

A ce jour, ces modifications n'ont pas encore été intégrées au RCP de RHINUREFLEX.

### 4.3. Conclusion

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

Suite à la survenue d'effets indésirables graves cardiovasculaires (infarctus du myocarde, troubles du rythme, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, accident ischémiques

transitoires, hémorragies cérébrales) avec les vasoconstricteurs à visée décongestionnante administrés par voie nasale ou orale, une enquête nationale de pharmacovigilance réalisée en 2007-2008 a conduit à l'harmonisation des RCP de l'ensemble des médicaments de la classe pour intégrer les modifications suivantes :

- mise en exergue de la contre-indication chez les enfants de moins de 15 ans ;
- ajout de l'information attirant l'attention des prescripteurs, des pharmaciens et des patients sur le danger et la contre-indication de l'association de deux vasoconstricteurs quelle que soit leur voie d'administration ;
- ajout d'une mise en garde pour que la durée de traitement soit respectée ;
- ajout d'une mise en garde sur la nécessité d'arrêter le traitement en cas de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires ;
- mise à jour des interactions médicamenteuses contre-indiquées et déconseillées ;
- mise à jour des effets indésirables cardiovasculaires.

A ce jour, ces modifications n'ont pas encore été intégrées au RCP de RHINUREFLEX.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données du panel IMS-DOREMA (cumul mobile annuel mai 2011), RHINUREFLEX a fait l'objet de 634.000 prescriptions. La durée moyenne de traitement prescrite a été de 5,2 jours et la posologie journalière moyenne prescrite de 3,5 comprimés.

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

La rhinopharyngite aiguë touche le plus souvent les enfants. Elle est principalement d'origine virale, bénigne, évoluant spontanément vers la guérison. Elle s'accompagne souvent d'une atteinte des muqueuses sinusiennes en plus des muqueuses nasales et pharyngées entraînant un état congestif des voies aériennes supérieures.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

En raison d'une efficacité insuffisamment établie et du risque, bien que rare, d'effets indésirables cardiovasculaires graves liés à présence de pseudoéphédrine, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

Cette spécialité associe un vasoconstricteur, la pseudoéphédrine, à un anti-inflammatoire non stéroïdien à dose antalgique et antipyrétique, l'ibuprofène. Dans la mesure où la fièvre et les céphalées ne sont pas systématiquement associées à la congestion nasale au cours d'un épisode de rhinopharyngite aiguë, ni pendant toute la période que dure celui-ci, et devant le risque de mésusage par le patient, l'association fixe de ces deux principes actifs n'est pas justifiée. Il n'a pas été démontré que cette association était supérieure à la pseudoéphédrine seule. Par conséquent, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Il existe des alternatives médicamenteuses comportant un vasoconstricteur non associé.

Le service médical rendu par RHINUREFLEX, comprimé pelliculé, est désormais insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

## **6.2. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Avis favorable à la radiation des listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics.

La Commission souhaite que, pour l'ensemble des médicaments comportant un vasoconstricteur décongestionnant nasal, les conditions de prescription et de dispensation de ces médicaments soient redéfinies par l'Afssaps et harmonisées.