

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 octobre 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 04/07/2005 (JO du 14/07/2005).

**PERNAZENE 0,05%, solution pour pulvérisation nasale**  
**Flacon de 12 ml (308 199-6)**

**JOLLY-JATEL**

Oxymétazoline (chlorhydrate)

Code ATC : R01AA05

Liste II

Date de l'AMM (procédure nationale) : 1<sup>ère</sup> autorisation en juillet 1956, AMM en octobre 1975 validée le 11 février 1997

Date du dernier rectificatif d'AMM : 28 janvier 2011 (harmonisation des RCP des vasoconstricteurs à visée décongestionnante par voie nasale et orale suite aux enquêtes de pharmacovigilance)

Motifs d'examen :

- Renouvellement d'inscription sur la liste de spécialités remboursables aux assurés sociaux.
- Spécialité examinée dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu des vasoconstricteurs décongestionnants par voie nasale, à la demande de la Commission de la transparence, en application de l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale.
- Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale.

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Oxymétazoline (chlorhydrate)

### 1.2. Indications

« 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. »

### 1.3. Posologie

« RESERVE A L'ADULTE et AUX ADOLESCENTS DE PLUS DE 15 ANS.

Adultes et adolescents de plus de 15 ans : 1 pulvérisation dans chaque narine, 2 à 3 fois par jour.

La durée maximale de traitement est de 3 à 5 jours.

#### Mode d'administration

Les pulvérisations nasales se font avec le flacon en position verticale, la tête légèrement penchée en avant afin d'éviter d'avaler le produit. »

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

### Avis de la commission du 27 octobre 2004

« Le service médical rendu de cette spécialité est faible.

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à ATURGYL 0,05 POUR CENT, solution pour pulvérisation nasale (même composition). »

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC (2011)

|         |                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------|
| R       | Système respiratoire                                     |
| R01     | Préparations nasales                                     |
| R01A    | Décongestionnants et autres préparations à usage topique |
| R01AA   | Sympathomimétiques non associés                          |
| R01AA05 | Oxymétazoline                                            |

### **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.

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> |                |                                                    |                            |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                    |
| <b>Voie nasale</b>                    | 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                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |
| <b>Voie orale</b>                     | SUDAFED        | pseudoéphédrine                                    | Non listé                  | faible                                                                                                    | Traitement au cours de rhumes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans :<br>- des sensations de nez bouché<br>- de l'écoulement nasal clair                                |
| <b>Vasoconstricteurs associés</b>     |                |                                                    |                            |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                    |
| <b>Voie nasale</b>                    | DERINOX        | naphtazoline<br>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<br>prednisolone                      | Liste I                    | faible                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |
|                                       | RHINAMIDE      | éphédrine<br>acide benzoïque                       | Liste II                   | <u>Insuffisant</u> dans l'attente de la réévaluation de la classe                                         |                                                                                                                                                                                    |
|                                       | RHINOFLUIMUCIL | N-acétylcystéine<br>tuaminoheptane<br>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)                                                 |
| <b>Voie orale</b>                     | RHINADVIL      | pseudoéphédrine<br>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<br>ibuprofène                      | Non listé                  | faible                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |

## 4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude clinique publiée en 1989<sup>1</sup>, randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité de différentes doses d'oxymétazoline, versus placebo, sur la résistance nasale et en termes de sévérité des symptômes nasaux chez 106 patients adultes (18 à 28 ans) atteints de rhynopharyngite virale.

Les patients ont été répartis en 5 groupes :

- oxymétazoline 0,1 mg/ml dans 0,1 ml (n = 22)
- oxymétazoline 0,25 mg/ml dans 0,1 ml (n = 21)
- oxymétazoline 0,25 mg/ml dans 0,2 ml (n = 21)
- oxymétazoline 0,5 mg/ml dans 0,1 ml (n = 21)
- placebo (n = 21)

La rhinomanométrie a été réalisée dans des conditions standardisées.

La sévérité des symptômes d'obstruction nasale, de sécrétion, prurit, éternuement et toux a été évaluée sur une échelle de 0 (aucun symptôme) à 3 points (symptôme sévère).

La sensation de goût a été évaluée sur une échelle en 3 points (bon, aucun et mauvais goût).

Une heure après l'administration, la résistance nasale a été réduite de 48% par rapport à la valeur initiale avec l'oxymétazoline 0,5 mg/ml (0,1 ml) et de 15% avec le placebo ; la différence entre l'oxymétazoline et le placebo a été statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). Sept heures après l'administration, l'effet de l'oxymétazoline était encore présent avec une réduction de 34 % par rapport à la valeur initiale et de 6 % avec le placebo ; la différence entre l'oxymétazoline et le placebo était toujours statistiquement significative ( $p < 0,05$ ).

Une amélioration des symptômes a été observée pour l'obstruction nasale avec une relation effet/dose 1 heure après l'administration. Une augmentation de la sécrétion a été observée 10 min après l'administration de 0,2 ml de la solution à 0,25 mg/ml.

Aucune amélioration n'a été observée sur les autres symptômes.

Les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence dans la mesure où il n'a pas été défini de critère de jugement principal et il n'a pas été tenu compte de la multiplicité des tests.

### 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

<sup>1</sup> Akerlund A et al. Nasal decongestant effect of oxymétazoline in the common cold: an objective dose-response study in 106 patients. J Laryngol Otol 1989;103:743-746

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 cardiovasculaires graves 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.

#### **4.3. Conclusion**

Une étude clinique randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité de plusieurs doses d'oxymétazoline versus placebo sur la résistance nasale et les symptômes de la rhinopharyngite chez des patients âgés de 18 à 28 ans.

Une heure après l'administration, la résistance nasale a été réduite de 48% par rapport à la valeur initiale avec l'oxymétazoline 0,5 mg/ml (0,1 ml) ( $p < 0,001$ ) et de 15% avec le placebo (NS) ; la différence entre l'oxymétazoline et le placebo a été statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

Sept heures après l'administration, l'effet de l'oxymétazoline était encore présent avec une réduction de 34 % par rapport à la valeur initiale ( $p < 0,001$ ) et de 6 % avec le placebo (NS) ; la différence entre l'oxymétazoline et le placebo était toujours statistiquement significative ( $p < 0,05$ ).

Une amélioration des symptômes a été observée 1 heure après l'administration avec une relation effet/dose uniquement pour l'obstruction nasale.

Toutefois, la portée de ces résultats est limitée du fait des faiblesses méthodologiques de l'étude (pas de définition d'un critère de jugement principal, multiplicité des tests).

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.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données du panel IMS-DOREMA (cumul mobile annuel mai 2011), PERNAZENE a été trop peu prescrit pour faire l'analyse quantitative des données de prescription.

## 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 l'oxymétazoline le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

Cette spécialité est un médicament d'appoint.

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

Le service médical rendu par PERNAZENE, solution pour solution nasale, reste faible.

### 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La rhinopharyngite aiguë touche le plus souvent les enfants. Elle est principalement d'origine virale, bénigne, évoluant spontanément vers la guérison.

Le traitement de la rhinopharyngite non compliquée est essentiellement symptomatique et a pour objectif la disparition de la fièvre, de la rhinorrhée et de l'obstruction nasale.

La prise en charge symptomatique d'une rhinopharyngite non compliquée associe un lavage des fosses nasales au sérum physiologique et l'aspiration des sécrétions nasales à des antipyrétiques (paracétamol, aspirine). Des décongestionnants locaux à base d'éphédrine et ses dérivés ou de dérivés imidazolés peuvent également être administrés. Ces traitements

doivent être prescrits en respectant les précautions d'emploi et les contre-indications. Par conséquent, ils justifient un encadrement médical.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire et les corticoïdes par voie générale ne sont pas indiqués.

L'antibiothérapie par voie générale n'est justifiée qu'en cas de complications avérées, supposées bactériennes, otite moyenne aiguë purulente, sinusite purulente. La conjonctivite purulente ne justifie pas d'antibiothérapie par voie générale.

### **6.3. Recommandations de la Commission de la transparence**

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

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.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 15 %

**ANNEXE :** Modifications du RCP de PERNAZENE suite à l'harmonisation des RCP des vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL.

|                                               | PERNAZENE (ANCIEN LIBELLE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | RECTIFICATIF DU 28 janvier 2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4.1 Indications thérapeutiques</b>         | Traitement local de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites et des sinusites de l'adulte (plus de 15 ans).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Traitement local de courte durée des états congestifs aigus au cours des rhinites et des sinusites de l'adulte <b>et des adolescents</b> de plus de 15ans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> | RESERVE A L'ADULTE (plus de 15 ANS).<br><u>Adulte</u> : 1 pulvérisation dans chaque narine, 2 à 3 fois par jour.<br>La durée maximale du traitement est de 3 à 5 jours.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | RESERVE A L'ADULTE <b>et AUX ADOLESCENTS</b> DE PLUS DE 15 ANS.<br><u>Adulte <b>et adolescents de plus de 15 ans</b></u><br>1 pulvérisation dans chaque narine, 2 à 3 fois par jour.<br>La durée maximale du traitement est de 3 à 5 jours.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>4.3 Contre-indications</b>                 | Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.</li> <li>• Enfant de moins de 15 ans.</li> <li>• Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur.</li> <li>• Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.</li> <li>• Insuffisance coronarienne sévère.</li> <li>• Risque de glaucome par fermeture de l'angle.</li> <li>• Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques.</li> <li>• Antécédents de convulsions.</li> <li>• En association aux sympathomimétiques à action indirecte : vasoconstricteurs destinés à décongestionner le nez qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale, (phénylpropanolamine, phényléphrine, pseudoéphédrine, éphédrine...) et méthylphénidate.</li> </ul> | Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.</li> <li>• Enfant de moins de 15 ans.</li> <li>• Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité synrpathornimétique alpha du vasoconstricteur.</li> <li>• Hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée par le traitement.</li> <li>• Insuffisance coronarienne sévère.</li> <li>• Risque de glaucome par fermeture de l'angle.</li> <li>• Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques,</li> <li>• Antécédents de convulsions.</li> <li>• En association aux syrnpathomimétiques à action Indirecte : vasoconstricteurs destines à décongestionner le nez, qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale [<del>phénylpropanolamine</del> [phenylephrine (<b>alias néosynéphrine</b>), pseudoéphédrine, éphédrine...] ainsi que methylphénidate, <b>en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives (voir rubrique 4.5).</b></li> </ul> <p><b>L'association de deux décongestionnants est contre-indiquée, quelle que soit la voie d'administration (orale et/ou nasale) : une telle association est inutile et dangereuse et correspond à un mésusage.</b></p> |

|                                            | PERNAZENE (ANCIEN LIBELLE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | RECTIFICATIF DU 28 janvier 2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Mises en garde spéciales                   | <p>Ne pas avaler.<br/>Ne pas utiliser de façon prolongée, en raison d'un risque de rebond et de rhinite iatrogène.<br/>Dès l'ouverture du conditionnement, et <i>a fortiori</i> dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.<br/>Des instillations répétées et/ou prolongées peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.<br/>Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 3 à 5 jours, les contre-indications (<u>voir rubrique 4.8</u>).<br/>Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tels que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.<br/>De même, la surveillance du traitement doit être renforcée en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.</p> <p>La prise de ce médicament est déconseillée en association avec les IMAO non sélectifs (iproniazide) (<u>voir rubrique 4.5</u>).</p> <p>La prise de ce médicament est aussi déconseillée, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à l'activité sympathomimétique alpha de ce vasoconstricteur, en association avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les agonistes dopaminergiques vasoconstricteurs utilisés dans la maladie de Parkinson (bromocriptine, cabergoline, lisuride, ou pergolide);</li> <li>• les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs utilisés comme antimigraineux (la dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine);</li> <li>• le linéazolate.</li> </ul> <p>Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations,</p> | <p><b>En raison de la présence d'oxymétazoline :</b></p> <p>Ne pas avaler.<br/>Ne pas utiliser de façon prolongée, en raison d'un risque de rebond et de rhinite iatrogène.<br/>Dès l'ouverture du conditionnement, et <i>a fortiori</i> dès la première utilisation d'une préparation à usage nasal, une contamination microbienne est possible.<br/>Des instillations répétées et/ou prolongées peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs.<br/>Il est impératif de respecter strictement la posologie, la durée de traitement de 3 à 5 jours, les contre-indications (<u>voir rubrique 4.3</u>).<br/>Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tels que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement.<br/>De même, la surveillance du traitement doit être renforcée en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques, d'hyperthyroïdie, de psychose ou de diabète.</p> <p><del>La prise de ce médicament est déconseillée en association avec les IMAO non sélectifs (iproniazide) (<u>voir rubrique 4.5</u>).</del></p> <p>La prise de ce médicament est déconseillée, en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives lié à son activité sympathomimétique alpha <del>de ce vasoconstricteur, en association</del> <b>avec les médicaments suivants (voir rubrique 4.5) :</b></p> <p><b>-IMAO non sélectifs (iproniazide)</b><br/> <b>-Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride ou pergolide) ou vasoconstricteur</b> (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine ou <b>methysergide</b>)</p> <p><del>• le linéazolate.</del></p> <p>Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations,</p> |

|                                            | PERNAZENE (ANCIEN LIBELLE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | RECTIFICATIF DU 28 janvier 2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <p>de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie, ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.</p> <p>Par conséquent, il convient notamment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;</li> <li>• de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.</li> </ul> <p>En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.</p> | <p>de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie, ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.</p> <p>Par conséquent, il convient notamment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène tels que : dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;</li> <li>• de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée, et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs.</li> </ul> <p><del>En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.</del></p> |
| Précautions particulières d'emploi         | L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que <del>cette spécialité</del> <b>l'oxymétazoline</b> peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 4.5 Interactions avec d'autres médicaments | <p><b>Associations contre-indiquées</b> (liées à la présence d'oxymétazoline)</p> <p><b>+ Sympathomimétiques indirects</b> (éphédrine et apparentés) : Phénylpropanolamine, phényléphrine, pseudoéphédrine, éphédrine, notamment destinés à décongestionner le nez qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale et méthylphénidate.</p> <p><b>Associations déconseillées</b> (liées à la présence d'oxymétazoline)</p> <p><b>+ IMAO non sélectifs (iproniazide):</b><br/>Crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives). Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><b>LIEES A LA PRESENCE DU VASOCONSTRICTEUR = OXYMETAZOLINE</b></p> <p><b>Associations contre-indiquées</b></p> <p><b>+ Sympathomimétiques indirects</b> (éphédrine et apparentés): Phénylpropanolamine [phényléphrine (<b>alias néosynéphrine</b>), pseudoéphédrine, éphédrine, <del>notamment destinés à décongestionner le nez qu'ils soient administrés par voie orale ou nasale</del> et méthylphénidate]</p> <p><b>Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</b></p> <p><b>Associations déconseillées</b> (liées à la présence d'oxymétazoline)</p> <p><b>+ IMAO non sélectifs (iproniazide):</b><br/>Crises hypertensives (inhibition du métabolisme des amines pressives). Du fait de la longue action des IMAO, cette interaction est</p>                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                | PERNAZENE (ANCIEN LIBELLE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | RECTIFICATIF DU 28 janvier 2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p><b>+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques</b> (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) :<br/>Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p><b>+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs</b> (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine) :<br/>Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p><b>+ Linézolide</b> :<br/>Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p><b>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</b> (liées à la présence d'oxymétazoline)<br/><b>+ Sympathomimétiques alpha</b></p>                                                                                                                                                                                  | <p>encore possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.</p> <p><b>+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques</b> (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide):<br/>Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p><b>+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs</b> (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, <b>méthysergide</b>) :<br/>Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</p> <p><del>+ Linézolide:</del><br/><del>Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.</del></p> <p><del>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi (liées à la présence d'oxymétazoline)</del><br/><del>+ Sympathomimétiques alpha</del></p> |
| <b>4.8 Effets indésirables</b> | <p><b>Locaux</b> : sensation de sécheresse nasale. Exceptionnellement, manifestations allergiques locales.</p> <p><b>Systémiques</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• céphalées,</li> <li>• palpitations, tachycardie, poussée hypertensive,</li> <li>• sueurs,</li> <li>• crise de glaucome par fermeture de l'angle,</li> <li>• troubles urinaires (dysurie, rétention), en particulier en cas de troubles uréthro-prostatiques,</li> <li>• anxiété, insomnie,</li> <li>• sécheresse buccale, nausées, vomissements.</li> </ul> <p>Ont été décrits, en particulier chez l'enfant après administration de vasoconstricteurs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• convulsions,</li> <li>• hallucinations,</li> <li>• agitation, troubles du comportement et insomnie.</li> </ul> | <p><b>LIEES A LA PRESENCE DU VASOCONSTRICTEUR = OXYMETAZOLINE :</b></p> <p><u>Troubles cardiaques</u><br/>Palpitations.<br/>Tachycardie.<br/><b>Infarctus du myocarde</b></p> <p><u>Troubles visuels</u><br/>Crise de glaucome par fermeture de l'angle.</p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u><br/>Sécheresse buccale.<br/>Nausées.<br/>Vomissements.</p> <p><u>Troubles du système nerveux</u><br/>- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, exceptionnellement chez des patients ayant utilise des spécialités a</p>                                                                                                                                                                                         |

|  | PERNAZENE (ANCIEN LIBELLE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | RECTIFICATIF DU 28 janvier 2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de contribuer à un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de ces effets (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p>Exceptionnellement, des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques sont survenus chez des patients ayant utilisé des spécialités contenant un vasoconstricteur. Ces accidents vasculaires cérébraux sont notamment survenus en cas de surdosage, de mésusage et/ou chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.</p> <p><b><u>Lié aux excipients :</u></b><br/>En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque de bronchospasme.</p> | <p>base de chlorhydrate de pseudoéphédrine ; ces accidents vasculaires cérébraux sont apparus lors de surdosage ou mésusage chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires.</p> <p><b>- Accidents vasculaires ischémiques.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céphalées.</li> <li>- Convulsions.</li> </ul> <p><b><u>Troubles psychiatriques</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anxiété.</li> <li>- Agitation.</li> <li>- Troubles du comportement.</li> <li>- Hallucinations.</li> <li>- Insomnie.</li> </ul> <p>Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de favoriser un surdosage, ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de tels effets (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p><b><u>Troubles urinaires</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysurie (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).</li> <li>- Retention urinaire (en particulier en cas de troubles urétroprostatiques).</li> </ul> <p><b><u>Troubles cutanés</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sueurs.</li> <li><b>- Exanthème.</b></li> <li><b>- Prurit.</b></li> <li><b>- Urticaire.</b></li> </ul> <p><b><u>Troubles vasculaires</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension (poussée hypertensive).</li> </ul> <p><b><u>Effets Locaux</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensation de sécheresse nasale. Exceptionnellement, manifestations allergiques locales.</li> </ul> <p><b><u>Lié aux excipients:</u></b><br/><del>En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque de</del></p> |

|                      | PERNAZENE (ANCIEN LIBELLE)                                                                                                                                                                                         | RECTIFICATIF DU 28 janvier 2011                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                                                                                                                                                                                                    | <del>bronchospasme.</del>                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>4.9 Surdosage</b> | En cas d'administration réitérée ou abusive, le chlorhydrate d'oxymétazoline peut provoquer chez l'enfant, par passage systémique : hypothermie, sédation, perte de connaissance, coma ou dépression respiratoire. | En cas d'administration réitérée ou abusive, <del>le chlorhydrate</del> d'oxymétazoline peut provoquer <del>chez l'enfant</del> , par passage systémique : hypothermie, sédation, perte de connaissance, coma ou dépression respiratoire. |