



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

24 janvier 2018

bromure d'ipratropium

ATROVENT NASAL 0,03%, solution nasale en flacon pulvérisateur

Flacon de 15 ml (CIP : 34009 339 275 6 1)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	R01AX03 (Décongestionnants)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement symptomatique de la rhinorrhée séro-muqueuse des rhinites vasomotrices non infectées non allergiques. Traitement d'appoint de la rhinorrhée séro-muqueuse des rhinites allergiques non infectées. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 10 juillet 1995 Rectificatifs le 2 août 2016 (cf. paragraphe 04.2) et le 20 avril 2017 (transfert de ATROVENT NASAL de BOEHRINGER INGELHEIM à SANOFI-AVENTIS FRANCE - Avis de la Commission du 13/09/2017)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 R Système respiratoire R03 Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires R03B Autres médicaments en inhalation pour les maladies obstructives des voies respiratoires R03BB Anticholinergiques R03BB01 Bromure d'ipratropium

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 28/07/2012.

Dans son avis de renouvellement d'inscription en date du 9 mai 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de ATROVENT NASAL restait faible dans les indications de l'AMM¹.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique de la rhinorrhée séro-muqueuse des rhinites vasomotrices non infectées non allergiques.

Traitement d'appoint de la rhinorrhée séro-muqueuse des rhinites allergiques non infectées. »

03.2 Posologie

« Réservé à l'adulte :

2 pulvérisations (42 µg) dans chaque narine, 2 à 3 fois par jour. »

¹ ATROVENT ENFANTS et ATROVENT ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose, exploités par Boehringer Ingelheim, font l'objet d'un avis séparé.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni une revue de la littérature qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'ipratropium versus placebo dans le rhume commun² sur la base de schémas thérapeutiques et de critères d'efficacité différents en fonction des études. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 21 novembre 2010 au 20 novembre 2015). Leur analyse ne met pas en évidence de nouveau signal.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP de ATROVENT NASAL ont été réalisées notamment concernant les rubriques (cf annexe) :

- Effets indésirables : notamment ajout de possibilité de gêne nasale, bronchospasme, laryngospasme, œdème pharyngé, sécheresse de la gorge,
- Mises en garde et précautions d'emploi : ajout d'une mention en lien avec 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.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions de ATROVENT NASAL est de 191 024 prescriptions, dont 16,2% dans la rhinopharyngite (aigue) rhume banal, 11,6% dans la rhinite vasomotrice, 10,1% dans la rhinite allergique sans précision, 9,6% dans la rhinite chronique.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la rhinorrhée séro-muqueuse des rhinites vasomotrices et des rhinites allergiques³ et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 mai 2012, la place dans la stratégie thérapeutique de la spécialité ATROVENT n'a pas été modifiée.

²AlBalawi ZH, Othman SS, AlFaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD008231. DOI: 10.1002/14651858.CD008231.pub3.

³ Recommandation de la Société Française d'ORL. Recommandation pour la pratique clinique, "Prise en charge des rhinites chroniques". 2005

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 9 mai 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ La rhinorrhée séro-muqueuse au cours des rhinites vasomotrices ou allergiques non infectées ne présente pas de caractère de gravité.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ses indications reste modeste.
- ▀ Cette spécialité est un médicament d'appoint.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ATROVENT NASAL reste faible dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 15%

▀ Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Modification de l'AMM Atrovent Nasal depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence (09/05/2012)

RCP valide lors du précédent avis de transparence en mai 2012 (rectificatif du 01/09/2009)	RCP approuvé le 20/04/2017
4.3. Contre-indications	
- Rhinites infectieuses (risque de sinusite favorisée par l'assèchement de la pituitaire). - Hypersensibilité connue au bromure d'ipratropium, à l'atropine ou ses dérivés.	Hypersensibilité à la substance active, à l'atropine ou ses dérivés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 Rhinites infectieuses (risque de sinusite favorisée par l'assèchement de la pituitaire).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
<u>Mises en garde spéciales</u> Il n'existe aucun bénéfice thérapeutique à multiplier le nombre de prises par jour. En l'absence de données chez l'enfant, l'ATROVENT NASAL 0,03%, solution nasale en flacon pulvérisateur, ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans. En raison de son activité anticholinergique, la projection accidentelle d'ipratropium dans l'oeil provoque une mydriase par effet parasympholytique et expose les sujets prédisposés à un risque de crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle. L'apparition de signes de glaucome par fermeture de l'angle (douleur ou gêne oculaire, vision trouble, perception d'images colorées, rougeur conjonctivale, congestion de la cornée) nécessite l'interruption du traitement et un avis médical spécialisé immédiat. <u>Précaution d'emploi</u> En cas d'infection bactérienne, le risque de survenue de sinusite est favorisé par l'assèchement de la pituitaire lié à l'administration du produit. Le traitement par le bromure d'ipratropium doit être prescrit avec prudence chez les personnes âgées, notamment chez les sujets masculins présentant des antécédents d'adénome prostatique ou d'obstruction urétrale. Le bromure d'ipratropium sera utilisé avec prudence chez les patients atteints de mucoviscidose plus souvent sujets à des troubles de la motilité gastro-intestinale.	<u>Mises en garde spéciales</u> Il n'existe aucun bénéfice thérapeutique à multiplier le nombre de prises par jour. En l'absence de données chez l'enfant, l'ATROVENT NASAL 0,03%, solution nasale en flacon pulvérisateur, ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans. 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. En raison de son activité anticholinergique, la projection accidentelle d'ipratropium dans l'oeil provoque une mydriase par effet parasympholytique et expose les sujets prédisposés à un risque de crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle. L'apparition de signes de glaucome par fermeture de l'angle (douleur ou gêne oculaire, vision trouble, perception d'images colorées, rougeur conjonctivale, congestion de la cornée) nécessite l'interruption du traitement et un avis médical spécialisé immédiat. <u>Précaution d'emploi</u> En cas d'infection bactérienne, le risque de survenue de sinusite est favorisé par l'assèchement de la pituitaire lié à l'administration du produit. Le traitement par le bromure d'ipratropium doit être prescrit avec prudence chez les personnes âgées, notamment chez les sujets masculins présentant des antécédents d'obstruction des voies urinaires (par exemple, un adénome prostatique ou une obstruction urétrale) Le bromure d'ipratropium sera utilisé avec prudence chez les patients atteints de mucoviscidose plus souvent sujets à des troubles de la motilité gastro-intestinale. Les patients doivent être formés à une utilisation correcte d' ATROVENT NASAL

RCP valide lors du précédent avis de transparence en mai 2012 (rectificatif du 01/09/2009)	RCP approuvé le 20/04/2017																																		
	0,03%, solution nasale en flacon pulvérisateur.																																		
4.8. Effets indésirables																																			
Possibilité de sécheresse de la bouche et/ou nasale, irritation pharyngée et/ou rhinopharyngée pouvant se compliquer de croûtes nasales et d'épistaxis. De rares cas de céphalées, de nausées et de diarrhées ont été décrits lors du traitement par le bromure d'ipratropium. Malgré une faible absorption systémique du bromure d'ipratropium, solution pour inhalation, des effets indésirables anti-cholinergiques : tachycardie, palpitations, troubles de l'accommodation visuelle, rétention urinaire, vertiges et troubles de la motilité gastro-intestinale (tels que constipation et vomissements) peuvent survenir. Des cas de tachycardie supraventriculaire et fibrillation auriculaire ont été rapportés avec les spécialités administrées par voie inhalée (voie buccale). Risque de survenue de troubles oculaires (mydriase, douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire et glaucome par fermeture de l'angle) en cas de projection dans les yeux suite à une utilisation inadaptée du bromure d'ipratropium. Risque de réactions d'hypersensibilité immédiate de type urticaire, prurit, de rashes cutanés, d'œdème de Quincke, d'œdème de la face, de la langue, des lèvres et du larynx.	Un grand nombre des effets indésirables listés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques d'ATROVENT NASAL 0,03%, solution nasale en flacon pulvérisateur. Comme tous les traitements par voie topique, ATROVENT NASAL 0,03%, solution nasale en flacon pulvérisateur peut engendrer des symptômes d'irritation locale. Les effets indésirables ont été identifiés à partir des données obtenues d'essais cliniques et de pharmacovigilance lors de l'utilisation du médicament depuis sa mise sur le marché. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors des essais cliniques étaient l'épistaxis, la sécheresse nasale, les céphalées, la gêne nasale et l'irritation de la gorge. Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). <table border="1"> <thead> <tr> <th>Terme usuel MedDRA</th><th>Fréquence¹</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td><td></td></tr> <tr> <td>Réaction d'hypersensibilité (œdème de la face, de la langue, des lèvres et du larynx)</td><td>Peu fréquent</td></tr> <tr> <td>Réaction anaphylactique</td><td>Peu fréquent</td></tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td><td></td></tr> <tr> <td>Céphalées</td><td>Fréquent</td></tr> <tr> <td>Sensations vertigineuses Vertiges</td><td>Peu fréquent</td></tr> <tr> <td>Affections oculaires</td><td></td></tr> <tr> <td>Troubles de l'accommodation visuelle</td><td>Peu fréquent</td></tr> <tr> <td>Mydriase</td><td>Peu fréquent</td></tr> <tr> <td>Douleur oculaire</td><td>Peu fréquent</td></tr> <tr> <td>Augmentation de la pression intraoculaire</td><td>Peu fréquent</td></tr> <tr> <td>Glaucome par fermeture de l'angle</td><td>Peu fréquent</td></tr> <tr> <td>Vision trouble</td><td>Peu fréquent</td></tr> <tr> <td>Vision de halo</td><td>Peu fréquent</td></tr> <tr> <td>Hyperémie conjonctivale</td><td>Peu fréquent</td></tr> <tr> <td>Œdème cornéen</td><td>Peu fréquent</td></tr> </tbody> </table>	Terme usuel MedDRA	Fréquence ¹	Affections du système immunitaire		Réaction d'hypersensibilité (œdème de la face, de la langue, des lèvres et du larynx)	Peu fréquent	Réaction anaphylactique	Peu fréquent	Affections du système nerveux		Céphalées	Fréquent	Sensations vertigineuses Vertiges	Peu fréquent	Affections oculaires		Troubles de l'accommodation visuelle	Peu fréquent	Mydriase	Peu fréquent	Douleur oculaire	Peu fréquent	Augmentation de la pression intraoculaire	Peu fréquent	Glaucome par fermeture de l'angle	Peu fréquent	Vision trouble	Peu fréquent	Vision de halo	Peu fréquent	Hyperémie conjonctivale	Peu fréquent	Œdème cornéen	Peu fréquent
Terme usuel MedDRA	Fréquence ¹																																		
Affections du système immunitaire																																			
Réaction d'hypersensibilité (œdème de la face, de la langue, des lèvres et du larynx)	Peu fréquent																																		
Réaction anaphylactique	Peu fréquent																																		
Affections du système nerveux																																			
Céphalées	Fréquent																																		
Sensations vertigineuses Vertiges	Peu fréquent																																		
Affections oculaires																																			
Troubles de l'accommodation visuelle	Peu fréquent																																		
Mydriase	Peu fréquent																																		
Douleur oculaire	Peu fréquent																																		
Augmentation de la pression intraoculaire	Peu fréquent																																		
Glaucome par fermeture de l'angle	Peu fréquent																																		
Vision trouble	Peu fréquent																																		
Vision de halo	Peu fréquent																																		
Hyperémie conjonctivale	Peu fréquent																																		
Œdème cornéen	Peu fréquent																																		

RCP valide lors du précédent avis de transparence en mai 2012 (rectificatif du 01/09/2009)	RCP approuvé le 20/04/2017	
	Troubles cardiaques	
	Tachycardie supraventriculaire	Peu fréquent
	Fibrillation auriculaire	Peu fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
	Palpitations	Rare
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
	Epistaxis	Fréquent
	Sécheresse nasale	Fréquent
	Irritation pharyngée	Fréquent
	Gêne nasale	Fréquent
	Bronchospasme	Peu fréquent
	Laryngospasme	Peu fréquent
	Œdème pharyngé	Peu fréquent
	Sécheresse de la gorge	Peu fréquent
	Affections gastro-intestinales	
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
	Nausées	Peu fréquent
	Troubles de la motilité gastro-intestinale (constipation, diarrhée, vomissement)	Peu fréquent
	Oedème buccal	Peu fréquent
	Stomatite	Peu fréquent
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
	Rash	Peu fréquent
	Œdème de Quincke	Peu fréquent
	Prurit	Rare
	Urticaire	Rare
	Affections du rein et des voies urinaires	
	Rétention urinaire	Peu fréquent
	Déclaration des effets indésirables suspectés	
	La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr	