ANSM - Mis à jour le : 04/10/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATROVENT NASAL 0,03 POUR CENT, solution nasale en flacon pulvérisateur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromure d'ipratropium hydraté..... 0,03131 g
Quantité correspondant à bromure d'ipratropium..... 0,03000 g

Pour 100 ml.

Chaque pulvérisation délivre 70 µl, soit 21 µg de bromure d'ipratropium.

Excipient(s) à effet notoire : chlorure de benzalkonium 25 mg pour 100 ml de solution (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation nasale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte :

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

Mode d’administration

Se moucher avant chaque administration.

L'embout nasal devra être nettoyé avant et après chaque utilisation.

4.3. Contre-indications

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

Mises en garde spéciales

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.

Ce médicament contient 3,75 mg de chlorure de benzalkonium par flacon de 15 ml : cela peut provoquer des irritations ou 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 parasympatholytique 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.

Précaution d'emploi

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 0,03%, solution nasale en flacon pulvérisateur.

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

Associations à prendre en compte

+ Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc

Les divers médicaments atropiniques sont les antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Les études précliniques réalisées avec l'ipratropium n'ont pas mis en évidence d'effet néfaste sur la fécondité (voir rubrique 5.3). Les données cliniques sur la fécondité ne sont pas disponibles pour l'ipratropium.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au bromure d'ipratropium est insuffisant pour exclure tout risque.

En conséquence, l'utilisation du bromure d'ipratropium ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des répercussions possibles pour le nouveau-né des propriétés atropiniques de cette molécule.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage dans le lait de l'ipratropium, et compte tenu de ses propriétés atropiniques son utilisation est déconseillée durant l'allaitement sauf nécessité absolue.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les patients doivent être informés de la survenue possible d'effets indésirables à type de sensation vertigineuse, troubles de l'accommodation, mydriase et vision trouble au cours du traitement par ATROVENT®. Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine. En cas d'apparition des effets indésirables mentionnés précédemment, les patients doivent éviter les tâches potentiellement dangereuses, comme conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Un grand nombre d'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 durant l'utilisation du médicament après 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 (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000, 1/100) ; rare (? 1/10000, 1/1000) ; très rare (1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Terme usuel MedDRA	**Fréquence**
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Sensations vertigineuses	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
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.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition d'effets indésirables, notamment sécheresse de la bouche, troubles de l’accommodation, tachycardie.

Conduite à tenir : traitement symptomatique des troubles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bronchodilatateur anticholinergique par voie nasale, code ATC : R03BB01.

Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire dérivé de l’atropine. Il exerce un effet anticholinergique par action antagoniste muscarinique. Il réduit directement la sécrétion des glandes nasales muqueuses et séro-muqueuses, en particulier en cas d'hypersécrétion.

Dans une étude de 8 semaines menée chez des adultes atteints de rhinite allergique, des doses allant jusqu’à 168 mcg/narine 2 fois par jour ont été bien tolérées et efficaces, avec un début d’action plus rapide.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L’ipratropium est une amine quaternaire, qui est rapidement mais faiblement absorbée depuis la muqueuse nasale. Chez des volontaires sains, moins de 10 % d’une dose administrée par voie nasale ont été excrétés sous forme inchangée dans l’urine sur 24 heures.

La quantité absorbée après administration par voie inhalée est minime et les taux sériques faibles correspondraient à l’absorption intestinale partielle de la fraction déglutie très faiblement absorbée par voie digestive. Après administration orale, cette absorption peut être évaluée entre 15 et 30 % de la quantité administrée.

La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 20 %.

La demi-vie d’élimination est de l’ordre de 3,5 à 4 heures. L’excrétion se fait essentiellement par voie urinaire.

Après administration par voie inhalée, le passage de la barrière hémato-encéphalique est très faible.

L'absorption systémique de l'ipratropium à travers la muqueuse nasale inflammatoire, telle qu'elle est estimée à partir de l'excrétion rénale de l'ipratropium sur 24 heures, n'a pas été modifiée par un rhume induit expérimentalement. Après une dose unique ou une administration 4 fois par jour, 6 à 8 % de l'ipratropium ont été excrétés sous forme inchangée chez des volontaires sains comme chez des volontaires infectés. Après administration chronique chez des patients atteints de rhinite, la quantité d'ipratropium inchangé excrétée dans l'urine sur une période de 24 heures à l'équilibre était de 4 à 6 % de la dose. Si l'on applique la valeur trouvée dans la littérature de 50 % de la dose excrétée dans l'urine après une administration intraveineuse, la biodisponibilité estimée de l'ipratropium après administration nasale est inférieure à 20 %.

Les paramètres cinétiques décrivant le sort de l'ipratropium ont été calculés à partir des concentrations plasmatiques après administration i.v.

Une baisse biphasique rapide des concentrations plasmatiques est observée. Le volume de distribution apparent à l'équilibre (Vdss) est d'environ 176 l (2,4 l/kg). Le médicament se lie de manière minimale (moins de 20 %) aux protéines plasmatiques. L'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière hématoencéphalique.

La demi-vie de la phase d'élimination terminale est d'environ 1,6 heure.

L'ipratropium présente une clairance totale de 2,3 l/min et une clairance rénale de 0,9 l/min. Après administration intraveineuse, environ 60 % de la dose sont métabolisés, probablement la majeure partie dans le foie par oxydation.

Dans une étude du bilan d'excrétion, l'excrétion rénale cumulée (6 jours) de la radioactivité liée au médicament (incluant le composé parent et tous ses métabolites) a représenté 72,1 % après administration intraveineuse, 9,3 % après administration orale et 3,2 % après inhalation. La radioactivité totale excrétée via les selles était de 6,3 % après administration intraveineuse, de 88,5 % après administration orale et de 69,4 % après inhalation. L'excrétion dominante de la radioactivité liée au médicament se produit donc via les reins. Les principaux métabolites urinaires se lient peu aux récepteurs muscariniques et doivent être considérés comme inefficaces.

5.3. Données de sécurité préclinique

La tolérance locale et systémique du bromure d'ipratropium a été étudiée de manière approfondie dans plusieurs espèces animales, en utilisant diverses voies d'administration. La toxicité aiguë par inhalation, administration orale et administration intraveineuse a été évaluée dans plusieurs espèces de rongeurs et de non-rongeurs.

En cas d'inhalation, la dose létale minimale chez le cochon d'Inde mâle est de 199 mg/kg. Chez le rat, aucune mortalité n'a été observée jusqu'aux doses les plus élevées techniquement possibles (c'est-à-dire 0,05 mg/kg après 4 h d'administration ou 160 bouffées de bromure d'ipratropium, 0,02 mg/bouffée). Les valeurs de DL50 orale chez la souris, le rat et le lapin sont respectivement de 1 585, 1 925 et 1 920 mg/kg. La DL50 intraveineuse chez la souris, le rat et le chien est, respectivement, de 13,6, 15,8 et environ 18,2 mg/kg. Les signes cliniques incluent une mydriase, une sécheresse de la muqueuse buccale, une dyspnée, des tremblements, des spasmes et/ou une tachycardie. Des études de toxicité à dose répétée ont été menées chez des rats, des lapins, des chiens et des singes Rhésus.

Dans les études d'inhalation d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez des rats, des chiens et des singes Rhésus, la NOAEL (dose sans effet indésirable observé) était de respectivement 0,38 mg/kg/jour, 0,18 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour. Une sécheresse de la muqueuse buccale et une tachycardie ont été notées chez les chiens. Aucune lésion histopathologique liée à la substance n'a été observée dans l'appareil bronchopulmonaire ni aucun autre organe. Chez le rat, la

NOAEL après 18 mois d'administration orale était de 0,5 mg/kg/jour.

Des études de toxicité de l'inhalation à dose répétée, d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez des rats et 3 mois chez des chiens, utilisant d'autres formulations (intranasale, avec propulseur HFA 134a et avec poudre de lactose) n'ont révélé aucune information supplémentaire sur le profil général de toxicité du bromure d'ipratropium. L'administration intranasale pendant une durée allant jusqu'à 6 mois a révélé une NOEL (dose sans aucun effet) > 0,20 mg/kg/jour chez les chiens et a confirmé de précédentes études portant sur une administration intranasale pendant une durée allant jusqu'à 13 semaines. Des études de toxicité à dose répétée du bromure d'ipratropium ont montré que les profils toxicologiques de la formulation au HFA et de la préparation classique au CFC sont similaires.

Une solution aqueuse de bromure d'ipratropium (0,05 mg/kg) a été bien tolérée localement lors de l'administration à des rats par inhalation (administration unique sur 4 h). Dans les études de toxicité à dose répétée, le bromure d'ipratropium a été bien toléré localement.

Aucune anaphylaxie active ni réaction anaphylactique cutanée passive n'a été démontrée chez des cochons d'Inde. Il n'a pas été observé de génotoxicité in vitro (test d'Ames), ni in vivo (test du micronoyau, test létal dominant chez la souris, essai cytogénétique sur des cellules de moelle osseuse de hamsters chinois). Aucun effet tumorigène ni carcinogène n'a été démontré lors d'études à long terme chez des souris et des rats.

Des études visant à explorer l'influence possible du bromure d'ipratropium sur la fertilité, la toxicité embryonnaire et fœtale et le développement péri-/postnatal ont été conduites chez des souris, des rats et des lapins.

Des niveaux de dose orale élevés, c'est-à-dire de 1 000 mg/kg/jour chez le rat et de 125 mg/kg/jour chez le lapin, ont été associés à une toxicité maternelle dans les deux espèces et à une toxicité embryonnaire/fœtale chez le rat, où le poids des fœtus a été réduit. Il n'a pas été observé de malformations liées au traitement.

Les doses les plus élevées techniquement possibles pour l'inhalation au moyen de l'aérosol doseur, de 1,5 mg/kg/jour chez les rats et de 1,8 mg/kg/jour chez les lapins, n'ont été associées à aucun effet indésirable sur la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, chlorure de benzalkonium, dihydrate d'édétate de sodium, acide chlorhydrique, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

La solution nasale est stable 1 an après ouverture.

Ne pas exposer à une chaleur excessive.

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon pulvérisateur (verre brun) de 15 ml avec valve doseuse délivrant 70 µl.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

1. Oter le capuchon protecteur en plastique clair.
2. Avant la première utilisation d'ATROVENT NASAL, il faut amorcer la valve. Pour ce faire, placer le pouce sur le fond de la cartouche et l'index et le majeur sur l'épaulement blanc. S'assurer que le flacon est en position verticale et qu'il n'est pas dirigé vers les yeux. Appuyer fermement et rapidement avec le pouce à sept reprises. La valve est alors amorcée. Il ne sera plus nécessaire de la réamorcer, sauf en cas de non utilisation pendant plus de 24 heures. Le réamorçage ne nécessite qu'une ou deux pressions.
3. Avant de pulvériser ATROVENT NASAL, se moucher doucement pour éliminer les sécrétions nasales.
4. Boucher une narine en appuyant doucement avec un doigt sur l'aile du nez. Incliner légèrement la tête en avant et, tout en maintenant le flacon bien droit, insérer l'embout nasal dans l'autre narine. Diriger l'embout vers le fond et la face externe du nez.
5. Appuyer fermement et rapidement avec le pouce sur le fond de la cartouche, l'index et le majeur étant placés de part et d'autre de l'épaulement blanc. Après chaque bouffée, inspirer profondément puis expirer par la bouche.
6. Après la pulvérisation, sortir l'embout de la narine et pencher la tête en arrière pendant quelques secondes afin de laisser le produit diffuser dans le fond du nez.
7. Répéter les étapes 4 à 6 dans l'autre narine.
8. Remettre en place le capuchon protecteur en plastique clair.
9. Nettoyage du flacon : l'embout nasal doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé régulièrement. Oter le capuchon protecteur clair. Nettoyer l'embout sous le robinet d'eau tiède pendant environ une minute. Sécher l'embout, réamorcer la valve puis remettre le capuchon protecteur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG LABO- LABORATOIRES EUROGENERICS
CENTRAL PARK
9-15, RUE MAURICE MALLET
92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 339 275 6 1 : 1 flacon pulvérisateur (verre brun) de 15 ml avec valve doseuse.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I