

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**  
(update excipients warning)  
(Réf. 15.10.2020)

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atronase 0,3 mg/ml solution pour pulvérisation nasale

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bromure d'ipratropium anhydre 0,3 mg (= 0,31 mg de bromure d'ipratropium monohydraté)/ml.

Excipient à effet notable: chlorure de benzalkonium (voir section 4.4) Ce médicament contient 0,250 mg/ml de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation nasale.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

ATRONASE est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans pour le traitement symptomatique de la rhinorrhée dans la rhinite allergique et non-allergique.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Adultes*

2 pulvérisations successives dans chaque narine, à répéter 2 à 3 fois par jour.

##### *Population pédiatrique*

- Adolescents à partir de 12 ans: 2 pulvérisations successives dans chaque narine, à répéter 2 à 3 fois par jour.
- Enfants de 6 à 12 ans: 2 pulvérisations successives dans chaque narine, à répéter 2 fois par jour.
- Les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour recommander l'administration aux enfants de moins de 6 ans.

#### Mode d'administration

1. Enlever le capuchon en plastique du spray nasal.
2. Pour amorcer la pompe, tenir le flacon le pouce sur le fond, l'index et le majeur de chaque côté de l'embout nasal. S'assurer que l'embout est tenu verticalement et qu'il n'est pas dirigé vers les yeux. Presser fermement et rapidement quelques fois. La pompe est ainsi amorcée et peut fonctionner. Elle ne devra être réamorcée qu'en cas de non utilisation pendant plus de 24 heures; réamorcer la pompe ne demandera qu'une ou deux pressions.
3. Avant d'utiliser ATRONASE, dégager les narines en se mouchant.
4. Fermer une narine en appuyant un doigt sur le côté du nez, pencher la tête légèrement en avant et insérer l'embout nasal dans l'autre narine.
5. Presser fermement et rapidement. Après chaque pulvérisation, inspirer profondément par le nez et expirer par la bouche.

6. Relever la tête légèrement en arrière après chaque pulvérisation de façon à ce que la solution couvre le fond de la muqueuse nasale.
7. Répéter les points 4-5-6 pour l'autre narine.
8. Replacer le capuchon de protection.



Si l'embout nasal est souillé, il y a lieu de le rincer à l'eau courante chaude pendant 1 minute, après avoir retiré le capuchon en plastique. Sécher l'embout nasal, réamorcer la pompe (voir point 2) et replacer le capuchon.

Vous devez arrêter l'utilisation d'ATRONASE et consulter un médecin pour un traitement alternatif si vous ne ressentez aucune amélioration ou si les symptômes s'aggravent.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent apparaître après administration d'ATRONASE, telles que rares cas d'urticaire, angio-oedème, rash, bronchospasme, oedème oropharyngé et anaphylaxie.
- On utilisera l'ipratropium avec précaution chez les patients prédisposés au glaucome à angle fermé ou souffrant d'une obstruction préexistante des voies urinaires (par exemple en cas d'hyperplasie prostatique ou rétention urinaire suite à une obstruction au niveau du col de la vessie).
- Les patients souffrant de mucoviscidose peuvent être plus sujets à des troubles de la motilité gastro-intestinale.
- ATRONASE contient du chlorure de benzalkonium (un agent conservateur antibactérien). Celui-ci peut provoquer des irritations ou un gonflement à l'intérieur du nez, surtout s'il est utilisé sur une longue période.
- On a rapporté de très rares cas de complications oculaires (mydriase, accroissement de la pression intra-oculaire, glaucome à angle fermé, douleur oculaire) suite à une aérosolisation d'ipratropium (soit seul, soit en combinaison avec un bêta2-mimétique) du fait que l'aérosol avait atteint accidentellement les yeux.
- Lorsqu'apparaissent une douleur oculaire, une vision trouble, des halos visuels ou des images colorées en même temps qu'une rougeur des yeux (due à la congestion de la conjonctive et à l'oedème de la cornée), il peut s'agir des symptômes d'un glaucome aigu à angle fermé. Si un tel ensemble de symptômes apparaissait, il y aurait lieu d'instaurer un traitement par un collyre myotique et de recourir immédiatement à l'avis d'un spécialiste.
- Le patient doit être informé quant à la manière de bien utiliser ATRONASE.

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

ATRONASE est très peu absorbé vers la circulation systémique ; néanmoins, il existe un risque d'interaction additive lors de l'emploi simultané d'autres médicaments anticholinergiques, y compris les aérosols pour inhalation orale contenant de l'ipratropium.

Il existe également un risque d'interaction avec le salbutamol.

L'usage simultané d'ATRONASE à d'autres produits prescrits dans la rhinite, à savoir antihistaminiques, décongestionnants ou stéroïdes intranasaux, n'augmente pas l'incidence des effets indésirables, ni locaux, ni systémiques.

### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

## Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du bromure d'ipratropium chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'ATRONASE pendant la grossesse bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction suite à l'inhalation ou l'application intranasale de doses hautement supérieures à celles recommandées chez l'homme (voir rubrique 5.3).

## Allaitement

On ne sait pas si le bromure d'ipratropium et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Bien que les cations quaternaires non liposolubles passent dans le lait maternel, il est improbable que le bromure d'ipratropium atteigne l'enfant en quantité suffisante pour exercer un effet secondaire lors d'une administration intranasale.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit de s'abstenir du traitement avec ATRONASE en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

## Fertilité

Lors des études précliniques réalisées avec le bromure d'ipratropium, aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé. Des données cliniques sur la fertilité ne sont pas disponibles pour le bromure d'ipratropium.

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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, le patient doit être averti qu'il peut ressentir des effets indésirables tels que étourdissement, trouble de l'accommodation, mydriase et vision trouble pendant un traitement par ATRONASE. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Si le patient ressent les effets indésirables ci-dessus, il devrait éviter les tâches potentiellement dangereuses telles que conduire ou utiliser des machines.

### 4.8 Effets indésirables

La plupart des effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques d'ATRONASE. Comme tout traitement topique, ATRONASE peut entraîner des irritations locales. Les effets indésirables ont été identifiés sur base des données issues d'études cliniques et de la pharmacovigilance durant la période d'utilisation suivant l'approbation du médicament.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés lors des études cliniques sont: épistaxis, sécheresse nasale, céphalées, inconfort nasal et irritation de la gorge.

Les effets indésirables sont classés par fréquence, selon la convention suivante: très fréquent (chez plus de 1 patient sur 10) ; fréquent (chez 1 à 10 sur 100 patients) ; peu fréquent (chez 1 à 10 sur 1.000 patients) ; rare (chez 1 à 10 sur 10.000 patients) ; très rare (chez moins de 1 patient sur 10.000).

#### **Affections du système immunitaire**

peu fréquent: réaction anaphylactique, hypersensibilité

#### **Affections du système nerveux**

fréquent: céphalées

peu fréquent: étourdissements

#### **Affections oculaires**

peu fréquent: troubles de l'accommodation (visuelle), mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, glaucome, douleur oculaire, vision trouble, halo, hyperémie de la conjonctive, œdème cornéen

#### **Affections cardiaques**

peu fréquent: tachycardie supraventriculaire, fibrillation auriculaire, augmentation du rythme cardiaque

rare: palpitations

#### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

fréquent: épistaxis, sécheresse nasale, irritation de la gorge, inconfort nasal

peu fréquent: sècheresse de la gorge, bronchospasme, spasme laryngé, œdème pharyngé

#### **Affections gastro-intestinales**

peu fréquent: sècheresse de la bouche, nausées, troubles de la motilité gastro-intestinale, œdème buccal, stomatite, sensation de brûlure

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

peu fréquent: rash, angio-œdème

rare: urticaire, prurit

#### **Affections du rein et des voies urinaires**

peu fréquent: rétention urinaire

### **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:

#### *Belgique*

Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### *Luxembourg*

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

## **4.9 Surdosage**

Aucun symptôme spécifique d'un surdosage n'a été observé. Vu l'index thérapeutique élevé et le caractère topique de l'administration de l'ATRONASE, on ne doit pas s'attendre à des symptômes anticholinergiques importants. Des manifestations systémiques anticholinergiques mineures, comme de la sécheresse buccale, des troubles de l'accommodation visuelle et un accroissement du rythme cardiaque peuvent survenir.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: anticholinergique nasal.

Code ATC: R01AX03

#### **Mécanisme d'action**

Le bromure d'ipratropium, un dérivé quaternaire d'atropine, est une substance anticholinergique. L'administration intranasale du bromure d'ipratropium a un effet antagoniste parasymphatique muscarinique local, ce qui réduit l'hypersécrétion séreuse des glandes muqueuses nasales.

L'administration intranasale du bromure d'ipratropium n'a pas d'effet important sur l'odorat, le transport mucociliaire, la fréquence de pulsation ciliaire ou sur la capacité du nez à conditionner l'air.

#### **Efficacité et sécurité clinique**

Des études de provocation nasale chez des patients atteints d'une rhinite chronique (n = 44) et traités par ATRONASE ont démontrées une augmentation, reliée à la dose, de l'inhibition de la sécrétion nasale induite par la métacholine avec un délai d'action de 15 min.

La durée d'action d'ATRONASE est également reliée à la dose.

Une étude de 8 semaines chez des adultes atteints d'une rhinite allergique a démontré que des doses jusqu'à 168 mcg/narine 2 fois par jour sont bien tolérées et efficaces avec un début d'action plus rapide.

Des études cliniques contrôlées ont démontrées que le bromure d'ipratropium intranasal est efficace dans le contrôle de la sévérité et la durée de la rhinorrhée chez les patients atteints d'une rhinite chronique allergique ou non-allergique.

Deux études cliniques contrôlées placebo chez des adultes et des enfants atteints d'une rhinite chronique allergique ou non-allergique et traités avec ATRONASE 0,3 mg/ml deux fois par jour ont démontré qu'ATRONASE 0,3 mg/ml (42 mcg par narine) est plus efficace chez les patients atteints d'une rhinite chronique non-allergique que chez les patients atteints d'une rhinite chronique allergique.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'ipratropium est une amine quaternaire qui est rapidement résorbée à partir des muqueuses nasales mais en faible quantité.

Chez les volontaires sains, moins de 10% de la dose nasale est excrétée inchangée dans les urines en 24h.

L'absorption systémique de l'ipratropium à travers une muqueuse nasale enflammée n'est pas altérée suite à un rhume expérimentalement induit, tel qu'estimé sur base de l'excrétion rénale d'ipratropium au cours de 24h. Après administration d'une dose unique ou d'un dosage 4x/jour, 6 à 8% d'ipratropium sous forme inchangée sont excrétés chez les volontaires sains ainsi que chez les volontaires infectés. Suite à un dosage chronique chez les patients atteints d'une rhinite, la quantité d'ipratropium excrété sous forme inchangée dans l'urine pendant 24 heures est de 4 à 6% à l'état d'équilibre. Considérant la valeur de littérature de 50% de la dose excrétée dans l'urine après administration intraveineuse, la biodisponibilité estimée de l'ipratropium après administration nasale est inférieure à 20%.

### Distribution

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déduits des taux plasmatiques après administration intraveineuse. Une décroissance biphasique rapide des taux plasmatiques a été observée. Le volume de distribution apparent à l'équilibre ( $V_{dss}$ ) est d'environ 176 L ( $\approx 2,4$  L/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est faible (moins de 20%). L'amine quaternaire ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La demi-vie plasmatique de la substance active en phase terminale est d'environ 1,6 heures.

### Biotransformation et élimination

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

Dans une étude du bilan d'excrétion, l'excrétion rénale cumulative (6 jours) de la radioactivité liée à la substance (incluant la substance parent et les autres métabolites) valait 72,1% après administration intraveineuse, 9,3% après administration orale et 3,2% après inhalation. La radioactivité totale excrétée dans les fèces est de 6,3% après administration intraveineuse, 88,5% après administration orale et 69,4% après inhalation. Par conséquent, l'excrétion de la majeure partie de la radioactivité liée à la substance se fait par les reins. La liaison entre les principaux métabolites urinaires et le récepteur muscarinique est faible. C'est pourquoi les métabolites urinaires sont considérés comme inefficaces.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium - Chlorure de benzalkonium - Edétate de sodium - Acide chlorhydrique - Hydroxyde de sodium - Eau purifiée.

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

24 mois.

Durée de conservation après ouverture : 12 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon microdoseur de 15 ml, muni d'un embout nasal, contenant 300 mcg de bromure d'ipratropium par ml, soit 180 doses par flacon. Une pulvérisation contient 20 mcg de substance active (21 mcg du monohydrate).

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan 19  
1831 Diegem  
Tél.: 02/710.54.00  
E-mail: [info.belgium@sanofi.com](mailto:info.belgium@sanofi.com)

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE134373

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

A. Date de première autorisation: 09.06.1986

B. Date de renouvellement de l'autorisation: 11.06.2007

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

**Date d'approbation du texte: 03/2021**