1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLIXONASE 50 microgrammes/dose, suspension nasale en flacon pulvérisateur avec pompe doseuse.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Propionate de fluticasone..... 50,00 microgrammes

Pour une dose.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension nasale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 4 ans.

Rhinite allergique perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 12 ans.

Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Un usage régulier est essentiel pour obtenir un bénéfice thérapeutique maximal. Avertir le patient qu'un délai de 3 à 4 jours de traitement peut être nécessaire avant d'observer les effets sur les symptômes de la rhinite allergique.

Le contact avec les yeux doit être évité.

Posologie

- Rhinite allergique :

Adulte et enfant de plus de 12 ans (rhinite allergique saisonnière et perannuelle) : 200 µg en une prise par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine 1 fois par jour le matin. Elle peut être diminuée à 100 µg par jour une fois l'amélioration des symptômes obtenue.

Enfant de 4 ans à 12 ans (rhinite allergique saisonnière) : 100 µg en une prise par jour, soit une pulvérisation de 50 µg dans chaque narine 1 fois par jour le matin.

La posologie maximale est de 2 prises par jour de 200 µg chez l'adulte et le jeune de 12 ans et plus ou de 2 prises par jour de 100 µg chez l'enfant de 4 à 12 ans.

La mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique.

- Polypose nasosinusienne :

Adulte :

Traitement d'attaque : 400 µg par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine 2 fois par jour, matin et soir.

Une fois le contrôle des symptômes obtenu (en général, après 1 à 2 mois), traitement d'entretien : 200 µg par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine, une fois par jour le matin.

La tolérance et l'efficacité du propionate de fluticasone dans le traitement de la polypose de l'enfant n'ont pas été évaluées.

Mode d'administration

Voie nasale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Trouble de l'hémostase, notamment épistaxis.
- Infection oro-bucco-nasale et ophtalmique par *herpès simplex virus*.
- Enfant de moins de 4 ans en l'absence de données cliniques.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les infections des voies nasales doivent être traitées de manière appropriée mais elles ne constituent pas une contre-indication au traitement par le propionate de fluticasone.

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement, comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

L'administration conjointe de corticoïde par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale au long cours ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïdes par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénalienne aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.

Le risque d'effets systémiques de freination cortico-surrénalienne et de retentissement sur la croissance est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou *a fortiori* par voie systémique.

Un retard de croissance a été rapporté chez des enfants recevant des corticoïdes par voie nasale. Par conséquent, les enfants doivent recevoir la dose minimale de corticoïdes permettant

de maintenir le contrôle des symptômes.

Il est recommandé de mesurer régulièrement la taille des enfants en cas de traitement prolongé par corticoïdes par voie nasale et d'envisager une consultation auprès d'un pédiatre si nécessaire.

Un traitement par corticoïdes par voie nasale à des doses supérieures aux doses recommandées peut entraîner une insuffisance surrénalienne cliniquement significative. S'il s'avère nécessaire d'utiliser des doses supérieures aux doses recommandées, une corticothérapie de supplémentation par voie générale devra être envisagée lors des périodes de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue (voir rubrique 5.1 pour obtenir les données sur le propionate de fluticasone).

L'administration locale par voie nasale de corticoïde n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète.

Avertir le patient qu'il s'agit d'un traitement régulier et continu. Dans la rhinite allergique, un délai de plusieurs jours de traitement peut être nécessaire avant d'observer les effets sur les symptômes de la rhinite allergique ; dans la polypose nasosinusienne, ce délai peut être de plusieurs semaines.

Il est possible que le traitement par propionate de fluticasone ne soit pas suffisant pour traiter les symptômes de la rhinite allergique saisonnière dans le cas d'une exposition particulièrement élevée aux pollens estivaux et un autre traitement devra y être associé.

Il conviendra d'assurer la perméabilité des fosses nasales pour assurer la diffusion optimale du produit. En avertir le patient en lui conseillant de les assécher par mouchage avant l'instillation.

En cas d'obstruction nasale majeure, un examen détaillé de la sphère ORL doit être pratiqué.

En cas de tuberculose pulmonaire, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.

En cas de traitement prolongé, des examens détaillés de la muqueuse nasale s'imposent.

Le ritonavir peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Par conséquent, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, il convient d'éviter de les administrer de façon concomitante. Le risque d'effets systémiques de la corticothérapie est également augmenté en cas d'administration concomitante de propionate de fluticasone avec d'autres inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (voir rubrique 4.5).

Des troubles visuels peuvent apparaitre lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

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 de contrôles antidopage.

FLIXONASE 50 microgrammes, suspension nasale en flacon pulvérisateur avec pompe doseuse contient 0,02 mg de chlorure de benzalkonium par dose.

Le chlorure de benzalkonium peut provoquer des irritations ou un gonflement à l'intérieur du nez, surtout s'il est utilisé sur une longue période.

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

Dans les conditions normales d'emploi, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone atteintes après administration par voie nasale sont très faibles du fait d'un effet de premier passage pré-systémique important (hépatique et intestinal) et d'une forte clairance plasmatique par une importante métabolisation médiée par le cytochrome P450 3A4. Par

conséquent, le risque d’interactions cliniquement significatives avec le propionate de fluticasone semble faible.

Néanmoins, une étude d’interaction chez des volontaires sains recevant du propionate de fluticasone par voie nasale a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du cytochrome P450 3A4) à la dose de 100 mg deux fois par jour augmentait de plusieurs centaines de fois les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une diminution marquée des concentrations en cortisol plasmatique. Il n’y a pas de donnée documentant l’interaction avec le propionate de fluticasone administré par voie inhalée, mais une augmentation importante des concentrations plasmatiques est attendue ; des cas de syndrome de Cushing et d’inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés. Il convient donc d’éviter l’administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir, à moins que le bénéfice ne l’emporte sur le risque accru d’effets systémiques de la corticothérapie.

Une étude de faible effectif menée chez des volontaires sains a montré que le kétoconazole, inhibiteur un peu moins puissant du cytochrome P450 3A4 augmentait de 150 % l’exposition systémique d’une dose de propionate de fluticasone par voie inhalée. La réduction du cortisol plasmatique était plus importante que celle observée après l’administration de propionate de fluticasone seul.

Il est prévu que l’administration concomitante d’inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat ou de l’itraconazole, augmente le risque d’effets secondaires systémiques. L’association doit être évitée sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Comme avec les autres médicaments, les bénéfices de l’utilisation du propionate de fluticasone par voie nasale pendant la grossesse ou l’allaitement doivent être considérés en regard des risques potentiels associés avec le produit ou avec un autre traitement.

Grossesse

Le passage systémique de corticoïde administré par voie nasale est faible.

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces.

Chez l’Homme, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement durant toute la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible.

Une insuffisance surrénalienne néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie générale à doses élevées. Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique et biologique du nouveau-né.

Allaitement

Le passage du propionate de fluticasone dans le lait n’a pas été étudié. Néanmoins, les autres corticoïdes sont excrétés dans le lait.

Par conséquent, bien que le passage systémique par voie nasale soit faible, par prudence comme pour tous les corticoïdes, la prescription pendant l’allaitement ne doit être envisagée que si nécessaire.

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

Aucune étude connue à ce jour n'a évalué les effets de FLIXONASE sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il est peu probable que FLIXONASE ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires sont listés ci-dessous par classe organique et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme : très fréquent (?1/10), fréquent (?1/100 et 1/10), peu fréquent (?1/1000 et 1/100), très rare (1/10000) y compris les cas isolés, et fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Les effets très fréquents, fréquents et peu fréquents ont été décrits dans les essais cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo n'a pas été prise en considération puisqu'elle était généralement comparable à l'incidence observée dans le bras substance active.

Les effets indésirables « très rares » sont issus des notifications spontanées après commercialisation.

Classe organique	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité,	Très rare
	Réactions anaphylactiques (bronchospasme, éruptions cutanées, œdème de Quincke).	
Affections du système nerveux	Céphalées, goût et odeur désagréables*	Fréquent
Affections oculaires	Glaucome, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte	Très rare
	Vision floue	Fréquence indéterminée (voir rubrique 4.4)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	Très fréquent
	Sécheresse nasale, irritation nasale, sécheresse et irritation de la gorge*	Fréquent
	Perforation de la cloison nasale**	Très rare
	Ulcérations nasales	Fréquence indéterminée

*Comme rapportés avec d'autres sprays par voie nasale

**Une perforation de la cloison nasale a été rapportée après l'utilisation d'autres corticoïdes par voie nasale

Ont également été décrits des cas d'infections à *Candida albicans* nasales et pharyngées lors d'un traitement local par corticoïde. Il conviendra dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.

Le risque d'effets systémiques lié au propionate de fluticasone administré par voie nasale n'est pas exclu. (Voir rubrique 4.4).

Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou à fortiori par voie systémique.

Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra ainsi être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.

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

Signes et symptômes

Aucune donnée relative aux effets d'un surdosage aigu ou chronique avec le propionate de fluticasone par voie nasale n'est disponible. Chez les volontaires sains, l'administration de 2 mg de propionate de fluticasone par voie nasale 2 fois par jour pendant 7 jours n'a montré aucun effet sur la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS).

Traitement

L'administration de doses supérieures aux doses recommandées sur une longue période peut conduire à une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne. Chez ces patients, le traitement par propionate de fluticasone doit être poursuivi à une dose suffisante pour contrôler les symptômes. La fonction surrénalienne se rétablit normalement en quelques jours et sera surveillée en mesurant le taux de cortisol plasmatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Glucocorticoïde par voie locale (R : Système Respiratoire), code ATC : R01AD08.

Le propionate de fluticasone administré par instillation nasale possède une activité anti-inflammatoire puissante locale au niveau de la muqueuse nasale.

Le propionate de fluticasone a très peu ou pas d'effet freinateur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien après administration orale, intranasale ou topique.

Une étude menée sur 1 an, randomisée, en double aveugle, versus placebo en groupes parallèles évaluant la croissance chez des enfants âgés de 3 à 9 ans (56 patients recevant 200 mg de propionate de fluticasone par voie nasale et 52 recevant du placebo) n'a montré aucune différence statistiquement significative sur la vitesse de croissance. La vitesse de croissance estimée après 1 an de traitement était de 6,20 cm/an (écart type = 0,23) dans le groupe placebo et de 5,99 cm/an (écart type = 0,23) dans le groupe propionate de fluticasone. La différence moyenne de vitesse de croissance après 1 an entre les traitements était de 0,21 cm/an (écart type = 0,28, IC 95% [-0,35 ; 0,76]). Aucune variation cliniquement pertinente n'a été observée au niveau de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou de la densité minérale osseuse.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après l'instillation nasale, une partie de la dose est déglutie, mais ne contribue qu'en faible partie à l'exposition systémique du fait d'une faible solubilité aqueuse et d'un important métabolisme de premier passage. La biodisponibilité orale est ainsi voisine de 0.

L'exposition systémique augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la dose instillée.

Après administration de 200 µg/jour de propionate de fluticasone par voie nasale pendant 4 jours chez 12 volontaires sains, il n'a pas été mis en évidence de changement significatif du cortisol sérique (aire sous la courbe sur 24 heures) par rapport au placebo (ratio 1,01 ; 90% CI 0,9-1,14).

Après administration de 2400 µg (800 µg/jour 3 fois par jour) de propionate de fluticasone par voie nasale sous forme pressurisée pendant 4 jours chez 12 volontaires sains, a été observée une diminution significative des aires sous la courbe du cortisol plasmatique d'environ 25% par rapport au placebo accompagnée d'une diminution significative du cortisol urinaire.

Après administration orale de propionate de fluticasone, 95% de la dose est excrétée par les fèces, 70% sous forme inchangée et 20 % sous forme du métabolite principal.

Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique est rapide (1150 ml/min) évoquant un très fort effet de premier passage hépatique. La demi-vie plasmatique est approximativement de 3 heures. Le volume de distribution est approximativement de 260 litres.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 91%.

Le propionate de fluticasone est éliminé très rapidement de la circulation systémique. Le produit est essentiellement métabolisé en un dérivé acide carboxylique inactif, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. D'autres métabolites non identifiés sont également retrouvés dans les fèces.

La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable. Moins de 5% de la dose est excrétée dans les urines, principalement sous forme de métabolites. La majorité de la dose est éliminée dans les fèces sous forme de métabolites et sous forme inchangée.

La demi-vie terminale est d'environ 8 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glucose anhydre, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique (AVICEL RC 591), alcool phényléthylique, chlorure de benzalkonium, polysorbate 80, acide chlorhydrique dilué, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

(2 ans pour le flacon en verre 60 doses uniquement)

6.4. Précautions particulières de conservation

- A conserver à une température inférieure à 25°C.

- Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

60 doses en flacon (verre brun de type I) avec pompe doseuse.
120 doses en flacon (verre brun de type I ou de type III) avec pompe doseuse.
60 doses en flacon (polypropylène) avec pompe doseuse (polypropylène).
120 doses en flacon (polypropylène) avec pompe doseuse (polypropylène).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
23, RUE FRANCOIS JACOB
92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 335 587 3 4 : 120 doses en flacon (verre) avec pompe doseuse.
- 34009 335 661 9 7 : 60 doses en flacon (verre) avec pompe doseuse.
- 34009 374 126 3 6 : 60 doses en flacon (polypropylène) avec pompe doseuse.
- 34009 374 128 6 5 : 120 doses en flacon (polypropylène) avec pompe 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]
{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I