RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLIXONASE AQUA, 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Propionate de fluticasone 50 microgrammes par pulvérisation.

Excipient à effet notoire :
Chaque dose délivre 20 microgrammes de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour pulvérisation nasale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Flixonase Aqua est indiqué dans le traitement d'entretien des rhinites allergiques saisonnières – pollens,… (rhume des foins) - et/ou des rhinites pérennes - acariens, poussières de maison, animaux domestiques, … .
Flixonase Aqua n'est pas indiqué dans les rhinites non allergiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le propionate de fluticasone ne procure pas un soulagement immédiat des symptômes.
L'effet n'apparaît pas avant 3 - 4 jours de traitement.
Il est important de suivre le traitement régulièrement pour obtenir un effet thérapeutique maximal.

Adultes et enfants âgés de plus de 12 ans.

Une dose totale de 200 mcg (deux pulvérisations de 50 mcg dans chaque narine) une fois par jour, de préférence le matin. La posologie de départ est la même que la posologie maximale recommandée : 200 mcg par jour en une seule administration.

La durée du traitement est limitée aux périodes symptomatiques. Dès que l'état du patient le permet, on réduira la dose de moitié.

En cas de rhinite allergique saisonnière, il est recommandé de commencer le traitement avant l'exposition du patient aux allergènes et de le poursuivre de sorte à couvrir la période saisonnière de l'allergène causal (généralement 1 mois à 6 semaines). Le traitement sera interrompu après cette période d'exposition.

Si on n'observe aucune amélioration après 2 semaines de traitement, celui-ci sera interrompu.

Personnes âgées

Même posologie que pour les adultes.

Population pédiatrique

Enfants de 4 à 12 ans

Rhinite saisonnière

Il convient de commencer le traitement par une dose unique matinale de 100 mcg par jour (1 pulvérisation de 50 mcg dans chaque narine) et de la porter à 200 mcg par jour en une prise matinale (2 pulvérisations de 50 mcg dans chaque narine) en cas de non-réponse après 15 jours.

Il est recommandé de commencer le traitement avant l'exposition du patient aux allergènes et de le poursuivre de sorte à couvrir la période saisonnière de l'allergène causal (généralement 1 mois à 6 semaines).

Rhinite pérenne

Une dose totale de 100 mcg (une pulvérisation de 50 mcg dans chaque narine) une fois par jour, de préférence le matin. Dans les cas plus sévères, une administration deux fois par jour peut être nécessaire. La dose maximale ne dépassera pas deux pulvérisations par jour dans chaque narine.
Dès que l'état du patient le permet, on reviendra à la posologie initiale.
Le traitement devrait être réservé aux enfants présentant des symptômes initiaux marqués. Le traitement ne devrait être poursuivi au-delà de 1 mois que si l'amélioration se maintient.

L'administration intranasale du propionate de fluticasone à un enfant se fera toujours sous la supervision d'un adulte.

Enfants de moins de 4 ans

Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Flixonase Aqua chez les enfants de cet âge.

Mode d'administration

Flixonase Aqua est uniquement destiné à l'usage nasal.
Le contact avec les yeux doit être évité.

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

Infection locale : Les infections des voies nasales seront traitées de manière adéquate mais ne constituent pas une contre-indication spécifique au traitement avec Flixonase Aqua.
Flixonase Aqua doit être utilisé avec prudence, voire ne pas être utilisé, chez les patients présentant des infections tuberculeuses actives ou latentes des voies respiratoires, des infections fongiques, bactériennes ou virales systémiques non traitées ou encore un zona ophtalmique.

La prudence est recommandée lors de l'arrêt d'une corticothérapie systémique, et au début du traitement par Flixonase, en particulier si il y a une raison de supposer que la fonction surrénale est altérée. Chez les patients recevant de fortes doses de glucocorticoïdes oraux ou un traitement de longue durée, l'activité corticosurrénalienne peut être inhibée, de sorte qu'un arrêt brutal du traitement peut s'accompagner de symptômes de sevrage (tels que douleur articulaire, douleur musculaire, lassitude et dépression), d'une insuffisance surrénalienne aiguë ou d'une aggravation des symptômes de l'affection initialement traitée. Le passage des glucocorticoïdes oraux à un glucocorticoïde local chez ces patients se fera donc avec prudence, en réduisant prudemment la dose de glucorticoïdes oraux et en surveillant régulièrement la fonction corticosurrénalienne. Plus les doses et la durée du traitement par corticoïdes systémiques seront élevées, plus la période de transition nécessaire sera longue.
L'administration de doses plus importantes que celles recommandées n'est pas à conseiller, étant donné le faible gain d'efficacité et le risque plus élevé d'effets indésirables (locaux et systémiques).

Les effets de Flixonase Aqua ne se feront sentir qu'après plusieurs jours de traitement.

Bien que dans la plupart des cas, Flixonase Aqua contrôle la rhinite allergique saisonnière et/ou pérenne, un traitement additionnel peut parfois être nécessaire en présence d'une quantité anormalement élevée d'allergènes.

Compte tenu de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies, les patients qui ont récemment subi une intervention chirurgicale nasale ou un traumatisme nasal ne doivent pas utiliser de corticostéroïdes nasaux aussi longtemps qu'une guérison n'est pas intervenue.

Durant l'utilisation post-commercialisation, on a rapporté des cas d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des patients recevant du propionate de fluticasone et du ritonavir, conduisant à des effets systémiques des corticostéroïdes comprenant un syndrome de Cushing et une inhibition surrénalienne. C'est pourquoi, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, sauf si les avantages potentiels pour le patient l'emportent sur les risques d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes (voir rubrique 4.5).

Des effets systémiques peuvent apparaître, notamment lorsque des corticoïdes nasaux sont prescrits à doses élevées pendant des périodes prolongées. La probabilité de survenue de ces effets est beaucoup plus faible qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier d'un patient à l'autre et d'une préparation corticoïde à une autre (voir rubriques 5.1 et 5.2). Les effets systémiques possibles sont les suivants : syndrome de Cushing, signes cushingoïdes, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent et, plus rarement, un éventail de troubles psychologiques et comportementaux, y compris hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (particulièrement chez les enfants).

Comme c'est le cas pour tout traitement prolongé, les patients utilisant Flixonase Aqua pendant plusieurs mois ou plus, doivent être examinés périodiquement afin de détecter d'éventuelles modifications de la muqueuse nasale. S'il se développe une infection fongique localisée du nez ou du pharynx, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter le traitement par Flixonase Aqua ou d'instaurer un traitement approprié. La persistance d'une irritation nasopharyngée peut être une indication à l'arrêt du traitement par Flixonase Aqua.

Un retard de croissance a été rapporté chez des enfants recevant certains corticoïdes nasaux aux doses enregistrées. Il est recommandé de suivre régulièrement la taille des enfants recevant une corticothérapie nasale de longue durée. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement sera, si possible, revu dans le but de réduire la dose du corticoïde nasal jusqu'à atteindre la plus petite dose permettant le maintien d'un contrôle efficace des symptômes. Il faudra également envisager d'adresser le patient à un pédiatre.

Un traitement par des doses de corticoïde nasal supérieures à celles recommandées peut entraîner une inhibition cliniquement significative des glandes surrénales. En cas d'utilisation de doses supérieures à celles recommandées, il faudra envisager une couverture supplémentaire par une corticothérapie systémique lors des périodes de stress ou de chirurgie élective (voir rubriques 5.1 pour des données sur le propionate de fluticasone par voie nasale).

Troubles visuels
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.

Excipients

Ce médicament contient du chlorure de benzalkonium. Peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme.

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

Dans des conditions normales, après administration par voie inhalée, on obtient de faibles taux plasmatiques de propionate de fluticasone en raison de l'important métabolisme de premier passage et de la clairance systémique élevée passant par le CYP 3A4 intestinal et hépatique. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives induites par propionate de fluticasone sont donc peu probables.

Cependant, une étude d'interaction médicamenteuse chez des volontaires sains a montré que le ritonavir (un inhibiteur puissant du CYP 3A4) est capable d'augmenter fortement les taux plasmatiques de propionate de fluticasone, aboutissant à une forte diminution des concentrations sériques de cortisol. Lors de l'utilisation post-commercialisation, on a rapporté des cas d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des patients recevant du propionate de fluticasone par voie intranasale et inhalée et du ritonavir, conduisant à des effets systémiques des corticostéroïdes comprenant un syndrome de Cushing et une inhibition surrénalienne. C'est pourquoi, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, sauf si les avantages potentiels pour le patient l'emportent sur les risques d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. Certains inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 n'induisent qu'une augmentation négligeable (érythromycine) ou mineure (kétoconazole) de l'exposition systémique au propionate de fluticasone sans réductions notables des concentrations sériques de cortisol.
Dès lors, 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

Les données sont insuffisantes chez l'être humain pour apprécier la nocivité pendant la grossesse. Chez l'animal, les effets indésirables typiques des corticoïdes puissants ne sont observés qu'après de fortes doses administrées par voie générale. L'administration par voie nasale directe permet une exposition systémique minimale. Néanmoins, par prudence, comme pour les autres médicaments, l'utilisation de Flixonase Aqua durant la grossesse nécessite une évaluation des bénéfices par rapport aux risques possibles associés avec ce médicament ou tout autre traitement alternatif.
Le passage du propionate de fluticasone dans le lait maternel humain n'a pas été étudié. Quand un niveau plasmatique mesurable était obtenu suite à son administration sous-cutanée chez les rats de laboratoire en cours d'allaitement, on a noté la présence de propionate de fluticasone dans le lait maternel. Cependant, le niveau plasmatique obtenu chez les patientes suite à l'utilisation de propionate de fluticasone par voie intranasale aux doses recommandées est vraisemblablement très bas.
Comme pour d'autres médicaments, l'utilisation de Flixonase Aqua durant l'allaitement nécessite une évaluation des bénéfices par rapport aux risques possibles associés avec ce médicament ou tout autre traitement alternatif.

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

Il est peu probable que le propionate de fluticasone produise un effet sur la conduite de véhicules ni sur l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables sont repris ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie comme suit: très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1000 et <1/100), rare (≥1/10,000 et <1/1000), très rare (<1/10,000) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), les rapports isolés y compris.

Les événements très fréquents, fréquents et peu fréquents sont généralement déterminés à partir des données d'essais cliniques. Les événements rares et très rares sont généralement déterminés à partir de données spontanées. Lorsqu'on a attribué des catégories de fréquence aux événements indésirables, on n'a pas pris en compte les pourcentages de base des groupes placebo car ces fréquences étaient en général comparables à celles du groupe sous traitement actif.

Affections du système immunitaire :

Très rare : Réactions d'hypersensibilité, anaphylaxie/réactions anaphylactiques, bronchospasme, éruption cutanée, œdème facial ou de la langue.

Affections du système nerveux :

Fréquent : Maux de tête, goût désagréable, odeur désagréable.

Comme c'est le cas avec d'autres sprays nasaux, des maux de tête, un goût et une odeur désagréable ont été rapportés.

Affections oculaires :

Très rare : glaucome, augmentation de la pression intraoculaire, cataracte.

Fréquence indéterminée : vision floue (voir rubrique 4.4)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très fréquent : Epistaxis.

Fréquent : Sécheresse nasale, irritation nasale, sécheresse de la gorge, irritation de la gorge.

Très rare : Perforation de la cloison nasale.

Fréquence indéterminée : ulcérations nasales

Comme c'est le cas avec d'autres sprays nasaux, une sécheresse et une irritation du nez et de la gorge ainsi qu'une épistaxis ont été rapportés. Une perforation de la cloison nasale a également été rapportée suite à l'utilisation de corticostéroïdes intranasaux.

Des effets systémiques dus aux corticostéroïdes nasaux peuvent se manifester et ce, particulièrement en cas de doses élevées prescrites pour des périodes prolongées.

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
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de données sur les effets d'un surdosage aigu ou chronique.
Chez des volontaires sains, l'administration nasale de 2mg de Flixonase Aqua deux fois par jour pendant 7 jours n'a pas eu d'effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Traitement :

L'administration de doses supérieures à celles recommandées pendant une longue période peut causer la suppression temporaire de la fonction surrénalienne.
Chez ces patients, le traitement par le propionate de fluticasone doit être poursuivi à une dose suffisante pour contrôler les symptômes; la fonction surrénale se rétablira en quelques jours et peut être vérifiée par la mesure du taux de cortisol plasmatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: glucocorticoïde à usage nasal, code ATC: R01AD08.

Le propionate de fluticasone est un glucocorticoïde de synthèse qui administré par voie nasale exerce une puissante action anti-inflammatoire sans provoquer d'effets systémiques de type glucocorticoïde.

Comme observé avec les autres corticoïdes, l'effet anti-inflammatoire se développe progressivement; un délai de 4 à 7 jours est nécessaire pour pouvoir en juger les effets.

L'effet inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ne se manifeste qu'après administration de doses très élevées.
Il en résulte que contrairement à d'autres corticostéroïdes, le fluticasone, aux doses usuelles recommandées, n'a pas d'effet systémique cliniquement significatif.
Après administration nasale de propionate de fluticasone (200 mcg/jour), aucune modification significative de l'AUC de 24 h pour le cortisol sérique n'a été observée par rapport au placebo (ratio1.01, IC90% 0.9-1.14).

Le propionate de fluticasone administré par voie nasale réduit significativement les médiateurs de l'inflammation à tous les stades de la réaction en cas de rhinite allergique.
Des études cliniques contrôlées contre placebo ont montré que le propionate de fluticasone administré par voie nasale réduit significativement les symptômes de rhinite allergique chez les patients âgés de 4 ans et plus.
Deux études évaluant spécifiquement les douleurs associées à une sensation de pression au niveau des sinus ont démontré une amélioration significative chez les patients de 12 ans et plus souffrant de rhinite allergique.

Lors d'une étude randomisée, d'une durée de 1 an, en double aveugle, contrôlée par placebo, à groupes parallèles, portant sur la croissance d'enfants prépubères âgés de 3 à 9 ans (56 patients recevant du propionate de fluticasone nasal et 52 patients recevant du placebo), aucune différence statistiquement significative en terme de vitesse de croissance n'a été constatée chez les patients recevant du propionate de fluticasone nasal (200 microgrammes par jour en nébulisation nasale) par rapport au placebo. La vitesse de croissance estimée pendant une période de traitement d'un an était de 6,20 cm/an (ES = 0,23 cm/an) dans le groupe placebo et de 5,99 cm/an (ES = 0,23 cm/an) dans le groupe propionate de fluticasone. Après 1 an la différence moyenne entre les traitements était de 0,20 cm/an (ES = 0,28 ; IC 95% : 0,35 - 0,76). Aucune modification cliniquement significative de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) ou de la densité minérale osseuse, mesurées respectivement par la cortisolurie pendant 12 heures et par l'absorptiométrie biphotonique, n'a été observée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : Après administration nasale de propionate de fluticasone (200 mcg/jour), les concentrations plasmatiques maximales au steady-state n'étaient pas quantifiables chez la plupart des sujets (< 0,01 ng/ml). La C_{max} la plus élevée observée était de 0,017 ng/ml. L'absorption directe au niveau nasal est négligeable en raison de la faible hydrosolubilité; une grande partie de la dose est finalement avalée. Après administration orale, l'exposition systémique est <1% en raison de l'absorption limitée et de la métabolisation présystémique. L'absorption systémique totale résultant de l'absorption nasale et orale de la dose avalée est dès lors négligeable.

Distribution : Le propionate de fluticasone a un important volume de distribution au steady-state (environ 318 litres). La liaison aux protéines plasmatiques est modérément élevée (91%).

Métabolisation : Le propionate de fluticasone est rapidement éliminé de la circulation systémique, essentiellement via métabolisation hépatique en acide carboxylique inactif par le CYP3A4, un enzyme du cytochrome P450. Le propionate de fluticasone avalé est également soumis à une métabolisation de premier passage importante. On fera preuve de prudence lors de l'administration simultanée de puissants inhibiteurs du CYP3A4 comme le kétoconazole et le ritonavir en raison des risques d'exposition systémique accrue au propionate de fluticasone.

Elimination : La vitesse d'élimination du propionate de fluticasone administré par voie intraveineuse est linéaire pour les doses comprises entre 250 et 1000 mcg; elle est caractérisée par une clairance plasmatique élevée (CL = 1,1 l/min). Les concentrations plasmatiques maximales sont réduites d'environ 98% dans les 3-4 heures et seules de faibles concentrations plasmatiques sont associées à la demi-vie terminale de 7,8 heures. La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable (<0,2%); sous forme d'acide carboxylique, elle est inférieure à 5%. La principale voie d'élimination est l'excrétion du propionate de fluticasone et de ses métabolites dans la bile.

5.3 Données de sécurité préclinique

Seuls les effets liés à la classe, typiques des corticostéroïdes puissants, ont été mis en évidence par les essais de toxicologie. Ces effets n'apparaissent qu'à des doses supérieures à celles préconisées dans les indications thérapeutiques. Aucun nouvel effet n'a été observé lors des tests de toxicité à doses répétées, des études de reproduction et des études de tératologie.

Le propionate de fluticasone est dépourvu d'effets mutagènes tant *in vitro* qu'*in vivo* et ne présente pas de potentiel cancérogène chez le rongeur. Dans les modèles animaux, il est à la fois non irritant et non sensibilisant.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glucose anhydre
Cellulose microcristalline et carboxymethylcellulose sodique
Alcool phényléthylique
Chlorure de benzalkonium
Polysorbate 80
Acide chlorhydrique dilué
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Données non fournies.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Suspension aqueuse pour pulvérisation nasale dans un flacon en verre brun muni d'une valve doseuse qui permet la libération de 50 mcg de propionate de fluticasone par pulvérisation.
Des présentations de 60, 120 ou 150 doses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

AVANT L'UTILISATION

	1. Agiter doucement le flacon et enlever ensuite le couvercle.
	2. Tenir le spray comme sur l'illustration. Amorcer la pompe avant la première utilisation du spray ou si vous ne l'avez plus utilisé pendant une semaine ou plus en tenant la canule entre l'index et le majeur et le bas du flacon avec le pouce et en appuyant vers le bas jusqu'à ce qu'une légère vaporisation apparaisse.

POUR UTILISER LE SPRAY

	3. Se moucher afin de dégager les narines.
	4. Fermer une narine et introduire l'embout nasal dans l'autre narine. Pencher légèrement la tête en avant et tenir le spray en position verticale.
	5. Inspirer par le nez et en même temps poussez UNE fois afin de libérer une dose du spray.
	6. Expirer par la bouche. Répéter les points 4, 5 et 6 pour la deuxième pulvérisation dans cette même narine.
	7. Répéter les points 4, 5 et 6 pour l'autre narine.

APRÈS UTILISATION

	8. Frotter la canule avec un tissu ou un mouchoir propre et remettre le couvercle en place.

NETTOYAGE

1. Retirer prudemment la canule. La laver dans de l'eau chaude.

2. Secouer l'eau en excès et laisser sécher dans un endroit chaud tout en évitant une chaleur excessive.

3. Remettre prudemment la canule en place au sommet du flacon brun.
Replacer le couvercle.

4. Au cas où la canule ne pourrait pas être retirée et rincée dans de l'eau chaude : la rincer à l'eau courante froide et ensuite la mettre à sécher.

N'essayer en aucun cas de débloquer la canule à l'aide d'un objet pointu.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE181517; LU: 2009080497 - NN 0254261 (60 doses), 0169027 (120 doses), 0251791 (150 doses)

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

Date de première autorisation :18/03/1997
Date de dernier renouvellement :19/06/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 11/2023