

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Otrivine Anti-Allergie 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Suspension aqueuse de 0,5 mg (500 microgrammes) / mL de propionate de fluticasone.

Chaque pulvérisation délivre 100 mg de suspension contenant 50 microgrammes de propionate de fluticasone, comme dose délivrée.

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient 0,02 mg de chlorure de benzalkonium par pulvérisation équivalent à 0,2mg de chlorure de benzalkonium par ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour pulvérisation nasale.

Suspension aqueuse opaque de couleur blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Otrivine Anti-Allergie est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus.

Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique due au rhume des foins ou autres allergènes aéroportés (tels que les acariens, les spores de moisissures ou les squames animales).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes âgés de 18 ans et plus :

La posologie recommandée est de deux pulvérisations dans chaque narine, une fois par jour (200 microgrammes de propionate de fluticasone), de préférence le matin.

En cas de symptômes très marqués, deux pulvérisations dans chaque narine deux fois par jour, peuvent être nécessaires mais uniquement pour une utilisation à court terme.

Une fois le contrôle des symptômes obtenu, un traitement d'entretien d'une pulvérisation dans chaque narine une fois par jour peut être utilisé. Si les symptômes réapparaissent, la posologie peut être augmentée en conséquence.

La dose doit être ajustée à la dose minimale efficace permettant de maintenir un contrôle des symptômes.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser quatre pulvérisations dans chaque narine.

Chez certains patients, l'efficacité du traitement peut ne pas être obtenue dans les premiers jours. Par conséquent, le traitement des patients ayant un antécédent de rhinite allergique saisonnière peut être initié quelques jours avant le début de la saison pollinique afin d'aider à prévenir l'apparition des symptômes.

Pour obtenir l'effet thérapeutique optimal, une utilisation régulière est recommandée. La durée du traitement devra être limitée à la période d'exposition aux allergènes.

Chez certaines personnes, 3 à 4 jours de traitement continu peuvent être nécessaires pour obtenir l'efficacité maximale.

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population.

Population pédiatrique :

Otrivine Anti-Allergie ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans en raison du manque d'expérience.

Mode d'administration

Administration par voie nasale uniquement. Ne pas utiliser dans les yeux ou dans la bouche.

Agiter légèrement le flacon avant emploi.

Lors du premier usage ou si la pompe est restée inutilisée pendant plusieurs jours, il est nécessaire d'amorcer la pompe et de presser la collerette jusqu'à l'obtention d'une fine giclée.

Pour utiliser le pulvérisateur, placer l'applicateur dans une narine en maintenant la deuxième fermée et à distance de la cloison nasale. Pulvériser ensuite dans la narine tout en inspirant puis expirer par la bouche.

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

Les patients doivent arrêter leur traitement ou consulter un médecin en l'absence d'amélioration dans les 7 jours.

En cas d'amélioration mais contrôle inadéquat des symptômes, les patients doivent consulter un médecin.

Ce médicament ne doit pas être utilisé en continu pendant plus de trois mois sans l'avis d'un médecin.

Il est conseillé au patient de prendre un avis médical avant d'utiliser ce médicament dans les cas suivants :

- utilisation concomitante d'autres produits corticostéroïdes tels que des comprimés, des crèmes, des pommades, des médicaments dans le traitement de l'asthme, des pulvérisateurs nasaux similaires ou des gouttes pour les yeux ou le nez.
- une infection des voies nasales ou sinusales.
- un traumatisme ou une intervention chirurgicale récents au niveau du nez ou des problèmes d'ulcérations nasales.

Un traitement par corticoïdes par voie nasale à des doses supérieures à celles 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 systémique devra être envisagée lors des périodes de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue.

Des interactions significatives peuvent se produire entre le propionate de fluticasone et des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 comme par exemple le kétoconazole et les inhibiteurs de la protéase tels que le ritonavir, et le cobicistat. Cela peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique au propionate de fluticasone (voir rubrique 4.5).

Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long court 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, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents et plus rarement, diminution de la densité minérale osseuse, effets sur le métabolisme glucidique et différents troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

Des troubles visuels peuvent apparaître 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 chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

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 (voir section 5.3).

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

Dans les conditions normales, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone retrouvées après administration par voie nasale sont faibles en raison d'un fort métabolisme de premier passage et d'une importante clairance systémique médiés par le cytochrome P450 3A4 dans l'intestin et le foie. Par conséquent, les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec le propionate de fluticasone sont peu probables.

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. 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.

Dans une étude d'interaction avec le propionate de fluticasone administré par voie nasale chez des sujets sains, le ritonavir (un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4) à 100 mg deux fois par jour, a multiplié de plusieurs centaines de fois les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une nette diminution des concentrations sériques de cortisol. Des cas de syndrome de Cushing et d'insuffisance surrénalienne ont été rapportés. L'association doit donc être évitée sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus avec les effets secondaires systémiques liés aux glucocorticoïdes.

D'autres inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 produisent des augmentations négligeables (érythromycine) ou mineures (kétoconazole) de l'exposition systémique au propionate de fluticasone sans baisse notable des concentrations sériques de cortisol. Une attention particulière est recommandée lors de la co-administration d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, en particulier dans le cas d'une utilisation au long terme et dans le cas de l'utilisation d'inhibiteurs puissants, à cause de l'existence d'un risque d'augmentation de l'exposition systémique au propionate de fluticasone.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données de sécurité suffisantes sur l'utilisation du propionate de fluticasone pendant la grossesse. L'administration de corticostéroïdes chez des animaux gravides peut provoquer des anomalies de développement du fœtus, avec fente palatine et retard de croissance intra-utérin. Il existe par conséquent un très léger risque de retrouver ces mêmes effets sur le fœtus humain. Il convient toutefois de noter que ces malformations fœtales chez l'animal surviennent après une exposition systémique relativement élevée, et l'administration nasale assure une exposition systémique minimale (voir section 5.3).

Comme pour d'autres médicaments, l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse devra faire l'objet d'une évaluation bénéfice-risque positive. Par conséquent, un avis médical doit être demandé avant toute utilisation pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage du propionate de fluticasone dans le lait maternel humain n'a pas été étudié. L'administration sous-cutanée de propionate de fluticasone à des rates de laboratoire allaitantes a produit des taux plasmatiques mesurables et des preuves du passage du propionate de fluticasone dans le lait. Cependant, après administration par voie nasale à des primates, aucune trace du médicament n'a été détectée dans le plasma. Il est donc peu probable que le médicament soit détectable dans le lait.

Si ce médicament est utilisé au cours de l'allaitement, les bénéfices thérapeutiques attendus pour la mère doivent être supérieurs aux risques potentiels encourus par la mère et le nouveau-né. Par conséquent, un avis médical doit être demandé avant toute utilisation pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du propionate de fluticasone sur la fertilité.

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

Otrivine Anti-Allergie n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent après administration est l'épistaxis. Cependant, la plupart des cas ne sont pas de nature grave et sont spontanément résolutifs. Les effets indésirables les plus graves rapportés sont l'anaphylaxie/réactions anaphylactiques, des bronchospasmes et des perforations de la cloison nasale.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1 / 10$), fréquent ($> 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($> 1 / 10.000$ et $< 1/1000$) et très rare ($< 1 / 10.000$) y compris les cas isolés. Les effets indésirables très fréquents, fréquents et peu fréquents ont généralement été déterminés à partir des données issues des études cliniques. Les effets indésirables rares et très rares ont généralement été déterminés à partir de notification spontanée. En assignant des fréquences aux effets indésirables, les taux retrouvés dans les groupes placebo ne sont pas pris en compte.

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, anaphylaxie/réactions anaphylactiques, bronchospasmes, éruption cutanée, œdème du visage ou de la langue	Très rare
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
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	Très fréquent
	Sécheresse nasale, irritation nasale, sécheresse de la gorge, irritation de la gorge	Fréquent
	Perforation de la cloison nasale	Très rare
	Ulcération nasale	Fréquence indéterminée

Les effets systémiques liés aux corticostéroïdes administrés par voie nasale peuvent apparaître, en particulier en cas de fortes doses prescrites sur 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 :

Pour la Belgique	Pour le Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy- Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tel: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax: (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : crpv@chru-nancy.fr Ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tel. : (+352) 2478 5592 Fax: (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Lien pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacomedicaments/index.html

4.9 Surdosage

L'administration de doses supérieures aux doses recommandées sur une longue période peut conduire à une inhibition temporaire de la fonction surrénalienne.

Il n'y a pas de donnée disponible sur les effets d'un surdosage aigu ou chronique pour ce médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations nasales, corticoïdes. Code ATC : R01AD08.

Mécanisme d'action

Le propionate de fluticasone est un glucocorticostéroïde ayant une activité anti-inflammatoire puissante en agissant sur les récepteurs glucocorticoïdes.

Effets pharmacodynamiques

Après administration par voie nasale de propionate de fluticasone (200 microgrammes/jour), aucun changement significatif de l'aire sous la courbe sur 24 heures du cortisol sérique n'a été mis en évidence par rapport au placebo (ratio 1,01; 90 % IC 0,9-1,14).

Efficacité et sécurité clinique

Des études cliniques multiples randomisées, en double-aveugle versus placebo ont été menées pour étudier l'utilisation du propionate de fluticasone en pulvérisation nasale (200 microgrammes une fois par jour) chez les patients adultes atteints de rhinite allergique saisonnière (RAS) ou de rhinite allergique perannuelle (RAP), et deux études ont porté sur l'inconfort des sinus et la pression associée à l'obstruction nasale des RA chez les patients de 12 ans et plus. Comparé au placebo, le propionate de fluticasone en pulvérisation nasale a significativement amélioré les symptômes nasaux (comprenant rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements et prurit nasal) et les symptômes oculaires (comprenant prurit, larmolement et rougeur des yeux) ($p < 0.05$). L'efficacité a été maintenue pendant la totalité des 24h entre 2 doses. Les douleurs sinusales et les chiffres des pressions étaient significativement réduits comparé au placebo pendant la deuxième semaine de traitement dans les deux études et au cours de la première semaine dans l'une des études ($p < 0.05$).

Une analyse post-hoc de 22 études cliniques avec le propionate de fluticasone en pulvérisation nasale a montré que l'apparition de l'effet thérapeutique se produit dans les 12 heures et dès 2 à 4 heures chez certains patients, après l'administration initiale de propionate de fluticasone en pulvérisation nasale.

La prévention de l'apparition des symptômes de la RAS a été évaluée dans deux études avec le propionate de fluticasone en pulvérisation nasale (200 microgrammes une fois par jour) chez des patients de 12 ans et plus. Le propionate de fluticasone en pulvérisation nasale a été comparé au cromoglycate disodique à 2% en pulvérisation nasale aqueuse (étude 1) ou à la combinaison du propionate de fluticasone en pulvérisation nasale avec la cétirizine par voie orale (10 mg par jour) (étude 2). Les deux études ont été menées en double-aveugle et en groupes parallèles. Les patients traités par le propionate de fluticasone avaient significativement plus de jours sans symptômes (c'est-à-dire sans éternuements, rhinorrhée, obstruction et prurit) par rapport à ceux traités par cromoglycate disodique ($p < 0.01$). Il n'y avait pas de différence dans le soulagement des symptômes oculaires entre les deux groupes de traitement. Aucune différence significative n'a été observée entre le propionate de fluticasone en pulvérisation nasale associé à la cétirizine orale et le propionate de fluticasone en pulvérisation nasale seul.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration nasale du propionate de fluticasone (200 microgrammes/jour), les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre n'étaient pas quantifiables chez la plupart des sujets (< 0.01 ng/mL). La C_{max} la plus importante observée atteignait 0.017 ng/mL. L'absorption directe par la muqueuse nasale est négligeable en raison de la faible solubilité aqueuse et du fait que la dose finit par être avalée en très grande partie. L'exposition systémique au produit après administration par voie orale est $< 1\%$ en raison de sa faible absorption et du métabolisme pré-systémique. L'absorption

systémique totale faisant suite à l'absorption nasale et à l'absorption orale liée à la dose avalée est par conséquent négligeable.

Distribution

Le propionate de fluticasone a un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 318 L). Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est relativement élevé (91 %).

Biotransformation

Le propionate de fluticasone est rapidement éliminé de la circulation générale, principalement par métabolisme hépatique et transformé par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 en un métabolite d'acide carboxylique inactif. La quantité de propionate de fluticasone qui est avalée subit également un important métabolisme de premier passage. Des précautions doivent être prises lors de la co-administration d'inhibiteurs puissants CYP3A4 tels que le kétoconazole et le ritonavir au vu de la possibilité de l'augmentation de l'exposition systémique au propionate de fluticasone.

Élimination

Le taux d'élimination du propionate de fluticasone administré par voie intraveineuse est linéaire pour des doses allant de 250 à 1000 microgrammes et est caractérisé par une clairance plasmatique élevée (CL=1.1L/min). Le pic de concentration plasmatique est réduit d'environ 98% en 3 ou 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 %), et moins de 5 % de la dose est excrétée sous forme de métabolite d'acide carboxylique.

La principale voie d'élimination du propionate de fluticasone et de ses métabolites est l'excrétion biliaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques chez l'animal, y compris les études toxicologiques sur la reproduction et le développement, ont montré des effets typiques de la classe des corticostéroïdes puissants et ce, uniquement à des doses très supérieures aux doses proposées pour l'utilisation thérapeutique. Aucun nouvel effet n'a été identifié dans les essais de toxicité à doses répétées. Le propionate de fluticasone est dépourvu d'activité mutagénique *in vitro* et *in vivo* et n'a montré aucun potentiel tumorigène chez les rongeurs. Il est à la fois non irritant et non sensibilisant sur les modèles animaux.

Les données disponibles des études non cliniques chez l'animal indiquent qu'à des doses supérieures à la dose clinique thérapeutique, l'administration nasale répétée de chlorure de benzalkonium peut induire des métaplasies squameuses, diminuer le nombre de cils et de cellules caliciformes et réduire la sécrétion de mucus, principalement dans les zones de la muqueuse nasale où la concentration de la substance appliquée par voie topique est la plus forte. De plus, les données cliniques collectives indiquent que l'inhalation de courte durée de chlorure de benzalkonium peut induire une bronchoconstriction chez les asthmatiques et une bronchoconstriction paradoxale lors d'un usage répété chez les patients souffrant d'asthme sévère. Cependant, les effets secondaires sur les cils et la muqueuse nasale n'ont pas été démontrés dans les études cliniques rapportées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glucose anhydre
Cellulose microcristalline
Carmellose sodique
Alcool phényléthylique
Chlorure de benzalkonium
Polysorbate 80
Eau purifiée

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans pour le flacon de 120 pulvérisations.

2 ans pour le flacon de 60 pulvérisations.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré, muni d'une pompe doseuse constituée de plastique, de caoutchouc et de composants métalliques, un applicateur nasal en polypropylène et un capuchon de protection en polypropylène.

Chaque flacon fournit 60 pulvérisations mesurées, avec un contenu total non inférieur à 7,0g, ou 120 pulvérisations avec un contenu total non inférieur à 14g.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

Haleon Belgium

Da Vincilaan 5

B-1930 Zaventem

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

BE502924

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

A. Date de première autorisation : 25 Novembre 2016

B. Date de dernier renouvellement : 20 Juillet 2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2023