

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alisade 27,5 microgrammes/pulvérisation
Suspension pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivre 27,5 microgrammes de furoate de fluticasone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour pulvérisation nasale.

Suspension blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes, adolescents (12 ans et plus) et enfants (de 6 à 11 ans)

Alisade est indiqué dans le traitement :

- des symptômes de la rhinite allergique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le furoate de fluticasone en suspension pour pulvérisation nasale est destiné à une administration par voie nasale uniquement.

Pour obtenir l'effet thérapeutique optimal, une utilisation régulière est recommandée. Un effet apparaît dès 8 heures après la première administration. Cependant, plusieurs jours de traitement peuvent être nécessaires pour obtenir l'efficacité maximale, et le patient doit être informé que ses symptômes s'amélioreront grâce à une prise régulière et continue du traitement (voir rubrique 5.1). La durée du traitement devra être limitée à la période d'exposition allergénique.

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

La posologie initiale recommandée est de deux pulvérisations (27,5 microgrammes de furoate de fluticasone par pulvérisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 110 microgrammes).

Dès qu'un contrôle adéquat des symptômes est obtenu, une réduction de la posologie à une pulvérisation dans chaque narine (dose journalière totale = 55 microgrammes) peut être efficace en traitement d'entretien.

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

Enfants (de 6 à 11 ans)

La posologie initiale recommandée est d'une pulvérisation (27,5 microgrammes de furoate de fluticasone par pulvérisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 55 microgrammes).

Les enfants ne répondant pas complètement au traitement par une pulvérisation dans chaque narine une fois par jour (dose journalière totale = 55 microgrammes) peuvent augmenter la posologie à deux pulvérisations dans chaque narine en une prise par jour (dose journalière totale = 110 microgrammes). Dès qu'un contrôle adéquat des symptômes est obtenu, il est recommandé de réduire la posologie à une pulvérisation dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 55 microgrammes).

Enfants de moins de 6 ans : L'expérience chez l'enfant de moins de 6 ans est limitée (voir rubriques 5.1 et 5.2). La tolérance et l'efficacité d'Alisade dans cette tranche d'âge n'ont pas été clairement établies.

Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique 5.2).

Patients avec insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique 5.2).

Patients avec insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas de données pour les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Le pulvérisateur nasal doit être agité avant utilisation. Lors du premier usage, il est amorcé en pressant le bouton latéral au moins six fois (jusqu'à l'apparition d'une fine brume), en tenant le dispositif bien droit. Un réamorçage (environ 6 pulvérisations jusqu'à l'apparition d'une fine brume) est nécessaire si le capuchon a été enlevé pendant 5 jours ou si le pulvérisateur n'a pas été utilisé pendant au moins 30 jours.

Après chaque utilisation, le pulvérisateur doit être nettoyé et le capuchon remis en place.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients d'Alisade.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le furoate de fluticasone subit un effet de premier passage hépatique important. Par conséquent, l'exposition systémique au furoate de fluticasone sera plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, ce qui risque d'augmenter la fréquence d'effets indésirables systémiques (voir rubriques 4.2 et 5.2). Une attention particulière est conseillée lors du traitement chez ces patients.

Ritonavir

L'administration concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone (voir rubrique 4.5).

Les effets systémiques liés aux corticoïdes administrés par voie nasale peuvent apparaître, en particulier en cas de fortes doses prescrites sur des périodes prolongées. Ces effets sont variables en fonction des patients et selon les corticoïdes utilisés (voir rubrique 5.2).

Un traitement par corticoïdes administrés par voie nasale à des doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une freination corticosurrénalienne avec retentissement clinique. Si des doses supérieures à celles recommandées doivent être utilisées, une corticothérapie de supplémentation par voie générale devra être envisagée pendant les périodes de stress ou en cas d'intervention chirurgicale. Aucune freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) n'a été observé chez les sujets adultes, adolescents ou enfants recevant le furoate de fluticasone à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour. Cependant, il convient de toujours réduire la dose de furoate de fluticasone administrée par voie nasale à la dose minimale permettant un maintien du contrôle efficace des symptômes de la rhinite. Comme avec tous les corticoïdes par voie nasale, il

convient de rester vigilant sur l'exposition systémique totale qui peut résulter d'une corticothérapie associée par d'autres voies d'administration.

Un retard de croissance a été rapporté chez des enfants ayant reçu des corticoïdes par voie nasale à la posologie préconisée. La surveillance régulière de la croissance des enfants recevant une corticothérapie par voie nasale au long cours est donc recommandée. Si un ralentissement de la croissance est observé, le traitement devra être réévalué afin de réduire, si possible, la dose de corticoïdes par voie nasale à la dose minimale permettant un maintien du contrôle des symptômes de la rhinite. De plus, il conviendra d'envisager l'orientation du patient vers un pédiatre (voir rubrique 5.1).

En cas de suspicion d'une altération des fonctions surrénaliennes, la prudence est recommandée lors d'un relais d'une corticothérapie systémique par le furoate de fluticasone par voie nasale.

L'administration de corticoïdes par voie nasale ou par voie inhalée peut induire la survenue d'un glaucome et/ou d'une cataracte. Par conséquent, la survenue d'un trouble de la vision ou l'existence d'antécédents de pression intraoculaire élevée, de glaucome et/ou de cataracte doit conduire à une surveillance étroite des sujets traités.

Alisade contient du chlorure de benzalkonium pouvant provoquer une irritation de la muqueuse nasale.

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

Le furoate de fluticasone est rapidement éliminé par un effet de premier passage hépatique important, médié par le cytochrome P450 3A4.

Par analogie avec les résultats observés avec un autre corticoïde (propionate de fluticasone), également métabolisé par le CYP3A4, l'administration concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone.

La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de furoate de fluticasone avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 car une augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone ne peut être exclue. Une étude d'interaction du furoate de fluticasone administré par voie nasale avec le kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4) a montré que le nombre de sujets présentant des concentrations mesurables de furoate de fluticasone était plus important dans le groupe de sujets traités par kétoconazole (6 sujets sur 20) que dans le groupe des sujets recevant le placebo (1 sujet sur 20). Cette légère augmentation de l'exposition systémique n'a pas entraîné de différence statistiquement significative sur la cortisolémie des 24 heures entre les deux groupes (voir rubrique 4.4).

Les données relatives à l'effet inducteur ou inhibiteur du furoate de fluticasone suggèrent, en théorie, l'absence de risque d'interaction potentielle aux doses préconisées par voie nasale avec les autres composés métabolisés par le cytochrome P450. En conséquence, il n'a pas été conduit d'études cliniques spécifiques d'interactions.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données fiables concernant l'utilisation du furoate de fluticasone chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont montré la survenue de malformations avec fente palatine et des retards de croissance intra-utérine. La signification clinique de ces observations pour l'homme n'est pas établie compte tenu des faibles taux plasmatiques avec le produit administré par voie nasale (voir rubrique 5.2). Le furoate de fluticasone ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus ou le nouveau né.

Le passage du furoate de fluticasone dans le lait maternel après administration par voie nasale n'est pas connu.

L'administration de furoate de fluticasone aux femmes qui allaitent ne sera envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le nouveau-né ou le nourrisson.

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 car il n'est pas attendu que le furoate de fluticasone affecte cette aptitude.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables mentionnés ci-dessous sont issues des études cliniques.

La convention suivante a été utilisée afin d'établir une classification des fréquences : Très fréquent $\geq 1/10$; Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$; Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$; Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$; Très rare $< 1/10\ 000$.

<i>Affections du système immunitaire</i>	
Rare	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, oedème de Quincke, rash, et urticaire.
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Très fréquent	*Epistaxis
Fréquent	Ulcération nasale

*L'épistaxis était en général d'intensité faible à modérée. Chez les adultes et les adolescents, l'incidence d'épistaxis était supérieure lors d'une utilisation au long cours (plus de 6 semaines) par rapport à une utilisation à court terme (jusqu'à 6 semaines). Dans les études cliniques pédiatriques d'une durée allant jusqu'à 12 semaines, l'incidence d'épistaxis était similaire pour les enfants traités par furoate de fluticasone et par placebo.

L'administration de corticoïdes par voie nasale, notamment quand ils sont prescrits à fortes doses pendant une période prolongée peut entraîner des effets systémiques.

4.9 Surdosage

Au cours d'une étude de biodisponibilité, il n'a pas été observé d'effet indésirable systémique après administration pendant 3 jours de doses intranasales allant jusqu'à 2 640 microgrammes par jour (voir rubrique 5.2).

Un surdosage aigu ne nécessite pas en général de mesure particulière autre que la surveillance du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Corticoïdes. Code ATC : R01AD12.

Le furoate de fluticasone est un corticoïde synthétique trifluoré ayant une très grande affinité pour le récepteur aux glucocorticoïdes et exerçant une activité anti-inflammatoire puissante.

Expérience clinique :

Rhinite allergique saisonnière chez les adultes et adolescents

Comparé au placebo, le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour a significativement amélioré les symptômes nasaux (incluant rhinorrhée,

obstruction nasale, éternuements et prurit nasal) et les symptômes oculaires (incluant prurit/brûlure, larmolement/écoulement et rougeur des yeux) dans chacune des quatre études réalisées. L'efficacité a été maintenue pendant les 24 heures suivant l'administration du produit en une prise par jour.

Un effet thérapeutique est apparu dès 8 heures après la première administration, avec une amélioration supplémentaire au cours de l'administration les jours suivants.

Dans chacune des quatre études réalisées, la réponse globale au traitement perçue par les patients ainsi que leur évaluation sur une échelle de qualité de vie (RQLQ = « Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire », questionnaire de qualité de vie relatif à la rhinoconjunctivite) étaient significativement améliorées avec le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale.

Rhinite allergique perannuelle chez les adultes et adolescents

Dans trois études, les symptômes nasaux et la réponse globale au traitement perçue par les patients étaient significativement améliorés avec le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour par rapport au placebo.

Dans une étude, les symptômes oculaires ainsi que la qualité de vie (RQLQ) étaient significativement améliorés avec le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour par rapport au placebo.

L'efficacité a été maintenue pendant les 24 heures suivant l'administration du produit en une prise par jour.

Rhinite allergique saisonnière et perannuelle chez les enfants

La posologie pédiatrique repose sur l'évaluation de données d'efficacité chez des enfants ayant une rhinite allergique.

Dans la rhinite allergique saisonnière, le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour s'est montré efficace. A la dose de 55 microgrammes en une prise par jour, aucune différence significative n'a été observée entre le furoate de fluticasone et le placebo sur l'ensemble des critères de jugement.

Dans la rhinite allergique perannuelle, le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 55 microgrammes en une prise par jour s'est montré plus efficace que le furoate de fluticasone à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour sur les 4 semaines de traitement. Une analyse *post-hoc* des données recueillies à 6 et 12 semaines dans cette étude, ainsi qu'une étude de tolérance de 6 semaines sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ont montré l'efficacité du furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour.

Dans une étude sur 6 semaines ayant évalué l'effet du furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour sur la fonction surrénalienne chez des enfants âgés de 2 à 11 ans, aucun effet significatif sur la cortisolémie des 24 heures n'a été mis en évidence par rapport au placebo.

Dans une étude de knémométrie menée comparativement au placebo, aucun ralentissement cliniquement significatif de la croissance des membres inférieurs n'a été observé à court terme chez l'enfant (6 à 11 ans) avec le furoate de fluticasone en pulvérisation nasale à la dose de 110 microgrammes en une prise par jour.

Rhinite allergique saisonnière et perannuelle chez les enfants (de moins de 6 ans)

Des études de tolérance et d'efficacité ont été réalisées dans la rhinite allergique saisonnière et perannuelle chez un total de 271 patients âgés de 2 à 5 ans, parmi lesquels 176 ont été exposés au furoate de fluticasone. La tolérance et l'efficacité n'ont pas été clairement établies dans cette tranche d'âge.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : le furoate de fluticasone est partiellement absorbé par voie digestive et subit un effet de premier passage hépatique et intestinal important qui conduit à une exposition systémique négligeable. Une dose journalière intranasale de 110 microgrammes n'entraîne pas habituellement des concentrations plasmatiques quantifiables (< 10 pg/ml). La biodisponibilité absolue du furoate de fluticasone administré par voie nasale est de 0,50 %, ce qui signifie que moins de 1 microgramme de

furoate de fluticasone serait disponible au niveau systémique après l'administration de 110 microgrammes par voie nasale (voir rubrique 4.9).

Distribution : la liaison du furoate de fluticasone aux protéines plasmatiques est supérieure à 99 %. Le furoate de fluticasone est largement distribué avec un volume de distribution à l'état d'équilibre qui atteint, en moyenne, 608 l.

Métabolisme : le furoate de fluticasone est rapidement éliminé (clairance plasmatique totale de 58,7 l/h) de la circulation systémique principalement par métabolisation hépatique, par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450, en un métabolite 17 β -carboxylé inactif (GW694301X). La principale voie métabolique est une hydrolyse de la fonction S-fluorométhyl-carbothioate en un acide 17 β -carboxylique inactif. Les études *in vivo* n'ont pas montré de clivage du composé furoate pour former la fluticasone.

Élimination : après administration par voies orale et intraveineuse, l'élimination est principalement fécale indiquant une excrétion du furoate de fluticasone et de ses métabolites par la bile. Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination est en moyenne de 15,1 heures. L'excrétion urinaire correspond approximativement à 1 et 2 % de la dose administrée respectivement par voie orale et intraveineuse.

Enfants :

Chez la majorité des patients, le furoate de fluticasone n'est pas quantifiable (< 10 pg/ml) après administration nasale d'une dose journalière de 110 microgrammes. Des concentrations plasmatiques mesurables ont été observées chez 15,1 % des patients pédiatriques après administration nasale d'une dose journalière de 110 microgrammes et chez seulement 6,8 % des patients pédiatriques après administration d'une dose journalière de 55 microgrammes. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation des concentrations de furoate de fluticasone chez les plus jeunes enfants (moins de 6 ans). Chez les sujets chez qui les taux plasmatiques étaient mesurables, les valeurs médianes de la concentration en furoate de fluticasone étaient de 18,4 pg/ml et de 18,9 pg/ml chez les enfants âgés respectivement de 2 à 5 ans et 6 à 11 ans après administration de 55 microgrammes.

A la dose de 110 microgrammes, les concentrations moyennes chez les sujets ayant des taux quantifiables étaient de 14,3 pg/ml et de 14,4 pg/ml chez les enfants âgés respectivement de 2 à 5 ans et 6 à 11 ans. Ces valeurs sont superposables à celles observées chez les adultes (plus de 12 ans) pour lesquels les concentrations moyennes chez les sujets ayant des taux mesurables étaient respectivement de 15,4 pg/ml et de 21,8 pg/ml aux doses de 55 microgrammes et de 110 microgrammes.

Personnes âgées :

Des données pharmacocinétiques ne sont disponibles que pour un faible nombre de patients âgés (≥ 65 ans, $n = 23/872$; 2,6 %). Il n'a pas été observé une incidence accrue de patients âgés chez qui le furoate de fluticasone plasmatique a pu être quantifié par rapport aux patients plus jeunes.

Insuffisance rénale :

Le furoate de fluticasone n'a pas été détecté dans les urines des volontaires sains après administration par voie nasale. Moins de 1 % de la dose administrée est excrétée dans les urines. Aussi, une insuffisance rénale ne devrait pas avoir de retentissement sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone.

Insuffisance hépatique :

Il n'existe pas de donnée après administration par voie nasale du furoate de fluticasone chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée, une étude portant sur l'inhalation orale d'une dose unique de 400 microgrammes de furoate de fluticasone a montré une augmentation de la C_{max} (42 %) et de l' $ASC_{0-\infty}$ (172 %) et une diminution modérée (23 % en moyenne) des taux de cortisol chez ces patients par rapport aux sujets sains. Les données de cette étude suggèrent que l'exposition moyenne attendue pour une dose de 110 microgrammes de furoate de fluticasone par voie nasale chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ne devrait pas avoir d'effet inhibiteur sur le cortisol. Par conséquent, une insuffisance hépatique modérée ne devrait pas entraîner d'effet clinique pertinent aux doses

préconisées chez l'adulte. Il n'existe pas de donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. L'exposition systémique au furoate de fluticasone risque probablement d'être augmentée chez ces patients.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les résultats des études de toxicologie générale sont similaires à ceux observés avec d'autres corticoïdes et sont le reflet d'une amplification des effets pharmacologiques. Les doses préconisées par voie nasale chez l'homme conduisant à une exposition systémique faible, ces observations ne sont pas extrapolées aux effets de l'administration chez l'homme. Aucun effet génotoxique du furoate de fluticasone n'a été observé au cours des tests conventionnels de génotoxicité. Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé d'augmentation dose dépendante de l'incidence des tumeurs au cours des études menées sur 2 ans de traitement par inhalation chez les rats et les souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glucose anhydre
Cellulose dispersible
Polysorbate 80
Chlorure de benzalkonium
Edétate disodique
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans
Durée de conservation après première utilisation : 2 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le pulvérisateur nasal d'Alisade est un dispositif en plastique blanc pour la plus grande partie avec une fenêtre indiquant la dose restante, un bouton latéral de couleur bleu clair et un capuchon avec taquet. Le dispositif en plastique contient une suspension pour pulvérisation nasale dans un flacon en verre brun de type I avec une pompe doseuse pour la pulvérisation.

Trois présentations du médicament sont disponibles : 30, 60 et 120 pulvérisations.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Glaxo Group Ltd
Greenford, Middlesex, UB6 0NN
Royaume-Uni

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

EU/1/07/434/001
EU/1/07/434/002
EU/1/07/434/003

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

11/01/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.emea.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Espagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le Plan de Pharmacovigilance, inclus dans la version GM2006/00247/05 du plan de gestion des risques (PGR) adopté et présenté dans le Module 1.8.2 du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes les actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le Plan de Pharmacovigilance, ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'EMA.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alisade 27,5 microgrammes/pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale
Furoate de fluticasone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque pulvérisation contient 27,5 microgrammes de furoate de fluticasone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : glucose anhydre, cellulose dispersible, polysorbate 80, chlorure de benzalkonium, édétate disodique et eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension pour pulvérisation nasale.

1 flacon - 30 pulvérisations

1 flacon - 60 pulvérisations

1 flacon - 120 pulvérisations

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Bien agiter avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Voie nasale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Durée de conservation après première utilisation : 2 mois

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group, Ltd
Greenford, Middlesex, UB6 0NN
Royaume-Uni

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

EU/1/07/434/001
EU/1/07/434/002
EU/1/07/434/003

13. NUMERO DU LOT

Lot {Numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Alisade

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU PULVERISATEUR NASAL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Alisade 27,5 microgrammes/pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale
Furoate de fluticasone

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {Numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

30 pulvérisations
60 pulvérisations
120 pulvérisations

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Alisade 27,5 microgrammes par pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale Furoate de fluticasone

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. **Qu'est-ce qu'Alisade et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Alisade**
3. **Comment utiliser Alisade**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Alisade**
6. **Informations supplémentaires**
Guide d'utilisation du pulvérisateur nasal étape par étape

1. QU'EST-CE QU'ALISADE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Alisade, suspension pour pulvérisation nasale, est utilisé pour traiter les symptômes de la rhinite allergique : nez bouché, irrité ou qui coule, éternuements, yeux rouges ou irrités, larmoiements des yeux, chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

Les symptômes de l'allergie peuvent survenir, soit à des moments précis de l'année en rapport avec une allergie aux pollens des graminées ou des arbres (rhume des foins), soit durant toute l'année en rapport à une allergie aux animaux, acariens ou moisissures.

Alisade appartient à un groupe de médicaments appelés *corticoïdes*. Alisade diminue l'inflammation due à l'allergie (*rhinite*).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER ALISADE

N'utilisez jamais Alisade :

Si vous êtes allergique (*hypersensible*) au furoate de fluticasone ou à l'un des autres composants contenus dans Alisade.

Faites attention avec Alisade :

Si vous avez des problèmes au niveau du foie, informez votre médecin ou votre pharmacien. Votre médecin peut être amené à ajuster votre dose d'Alisade.

Prendre des corticoïdes par voie nasale (comme Alisade) :

- peut, lorsqu'ils sont pris pendant longtemps, ralentir la croissance chez l'enfant. Votre médecin vérifiera régulièrement la taille de votre enfant, et s'assurera que celui-ci prend la dose efficace la plus faible.
- peut entraîner des troubles oculaires comme un glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur de l'oeil) ou une cataracte (voile au niveau du cristallin de l'oeil). Informez votre médecin si vous avez déjà eu de tels troubles ou si vous remarquez un changement de votre vision au cours d'un traitement par Alisade.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Il est particulièrement important de dire à votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris les médicaments suivants :

- corticoïdes en comprimés ou injectables
- corticoïdes en crème
- médicaments pour l'asthme
- ritonavir, utilisé pour traiter le **Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)**
- kétoconazole, utilisé pour traiter les **infections fongiques (champignons)**.

Votre médecin évaluera si vous pouvez prendre Alisade avec ces médicaments.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

N'utilisez pas Alisade si vous êtes enceinte, ou si vous prévoyez de l'être, sauf si votre médecin ou votre pharmacien vous l'a indiqué.

N'utilisez pas Alisade si vous allaitez, sauf si votre médecin ou votre pharmacien vous l'a indiqué.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Alisade affecte votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants d'Alisade

Alisade contient du chlorure de benzalkonium. Chez certains patients, ce composant peut provoquer une irritation de la muqueuse du nez. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez une gêne ou un inconfort en utilisant le pulvérisateur.

3. COMMENT UTILISER ALISADE

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

Alisade n'a quasiment aucun goût ni aucune odeur. Il est pulvérisé dans le nez sous forme d'une fine brume. Faites attention à ne pas pulvériser le produit dans vos yeux. En cas de pulvérisation dans les yeux, rincez-les avec de l'eau.

Quand utiliser Alisade

- Une fois par jour
- A la même heure chaque jour.

Cela traitera vos symptômes durant la nuit et le jour.

En combien de temps Alisade est-il efficace

Certaines personnes ne ressentiront pas les effets complets avant plusieurs jours d'utilisation d'Alisade. Cependant, il est habituellement efficace après 8 à 24 heures d'utilisation.

Quelle quantité utiliser

Adultes et enfants de 12 ans et plus

- **La dose habituelle initiale** est de : 2 pulvérisations dans chaque narine, une fois par jour.
- Une fois que les symptômes sont contrôlés, vous pourrez diminuer votre dose à 1 pulvérisation dans chaque narine, une fois par jour.

Enfants de 6 à 11 ans

- **La dose habituelle initiale** est de : 1 pulvérisation dans chaque narine, une fois par jour.
- Si les symptômes sont très importants, votre médecin peut augmenter la dose à 2 pulvérisations dans chaque narine, une fois par jour, jusqu'à ce que les symptômes soient contrôlés. Il sera alors possible de réduire la dose à 1 pulvérisation dans chaque narine, une fois par jour.
- **Ne pas utiliser Alisade chez les enfants de moins de 6 ans.**

Comment utiliser le pulvérisateur nasal

Un guide d'utilisation du pulvérisateur nasal étapes par étapes figure après la rubrique 6 de cette notice. Suivez attentivement ce guide pour bénéficier de la meilleure utilisation d'Alisade.

➤ **Voir le guide d'utilisation du pulvérisateur nasal étape par étape après la rubrique 6.**

Si vous avez utilisé plus d'Alisade que vous n'auriez dû

Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Alisade

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la lorsque vous vous en souvenez.

Si le moment de votre dose suivante est proche, attendez jusque-là. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, ou si vous ressentez une gêne liée à l'utilisation du pulvérisateur nasal, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Alisade peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques : consultez immédiatement un médecin

Les réactions allergiques à Alisade sont rares et touchent moins d'1 personne sur 1000. Chez un petit nombre de personnes, les réactions allergiques peuvent devenir un problème plus grave, voire un problème mettant en jeu le pronostic vital si elles ne sont pas traitées. Les symptômes incluent :

- le fait de siffler en respirant, de tousser ou d'avoir des difficultés à respirer
- une soudaine sensation de fatigue ou de vertige (pouvant s'accompagner d'une chute de la pression artérielle ou à une perte de conscience)
- un gonflement du visage
- des éruptions cutanées ou des rougeurs.

Dans de nombreux cas, ces symptômes représentent des signes d'effets indésirables moins graves.

Mais vous devez être conscient(e) qu'ils sont potentiellement graves - donc si vous remarquez l'un de ces symptômes :

➔ **Consultez un médecin dès que possible.**

Effets indésirables très fréquents (ils peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

- Saignements de nez (généralement mineurs), en particulier si vous utilisez Alisade continuellement pendant plus de 6 semaines.

Effets indésirables fréquents (ils peuvent toucher moins de 1 personne sur 10 et plus de 1 personne sur 100)

- Irritation ou gêne intranasale - vous pouvez également constater des traces de sang lorsque vous vous mouchez. Cela peut être dû à une ulcération à l'intérieur de votre nez.

L'administration de corticoïdes par voie nasale peut affecter la production normale d'hormones stéroïdiennes par l'organisme, particulièrement en cas de doses élevées sur de longues périodes. Chez les enfants, cet effet indésirable peut entraîner un ralentissement de la croissance.

Si vous avez des effets indésirables

→ **Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou gênant** ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ALISADE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Il est préférable de conserver votre pulvérisateur nasal d'Alisade debout. Garder toujours le capuchon sur le pulvérisateur.

Ne pas utiliser Alisade après la date d'expiration mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois. Le pulvérisateur nasal d'Alisade doit être utilisé dans les 2 mois suivant la première utilisation.

Ne pas mettre Alisade au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Alisade

La substance active est le furoate de fluticasone. Chaque pulvérisation délivre 27,5 microgrammes de furoate de fluticasone.

Les autres composants sont : glucose anhydre, cellulose dispersible, polysorbate 80, chlorure de benzalkonium, édétate disodique et eau purifiée.

Qu'est ce qu'Alisade et contenu de l'emballage extérieur

C'est une suspension pour pulvérisation nasale, de couleur blanche, contenue dans un flacon en verre brun, avec une pompe. Le flacon est inséré dans un boîtier en plastique blanc avec un capuchon bleu clair et un bouton latéral. Une fenêtre sur le boîtier permet de voir le contenu du flacon.

Trois présentations d'Alisade sont disponibles : 30, 60 et 120 pulvérisations.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Glaxo Group Ltd
Greenford, Middlesex, UB6 0NN
United Kingdom

Fabricant :

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
United Kingdom

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

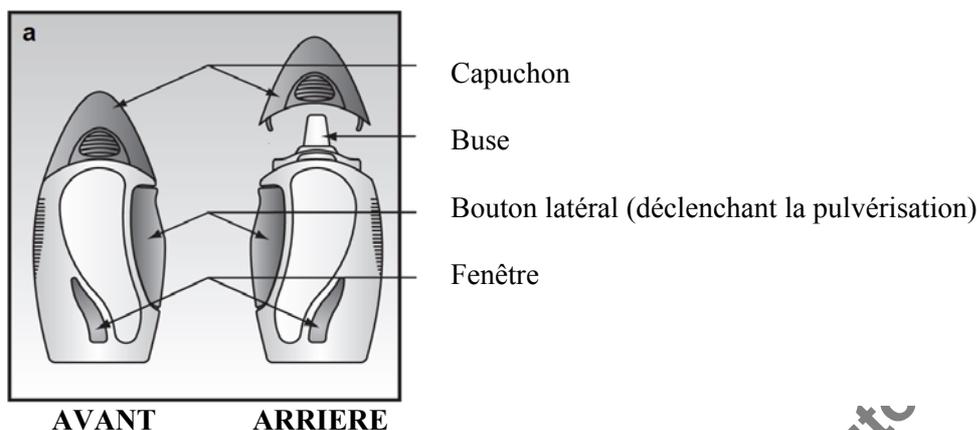
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

GUIDE D'UTILISATION DU PULVERISATEUR NASAL ETAPE PAR ETAPE

A quoi ressemble le pulvérisateur nasal

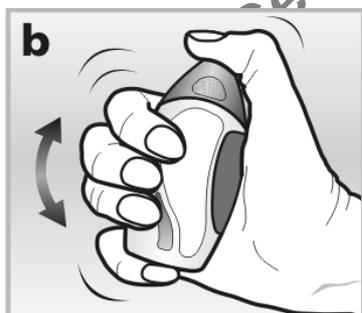
Le pulvérisateur nasal se trouve dans un flacon en verre brun, lui-même inséré dans un boîtier en plastique - voir schéma a. Il contient 30, 60 ou 120 pulvérisations, selon la taille de la boîte qui vous aura été prescrite.



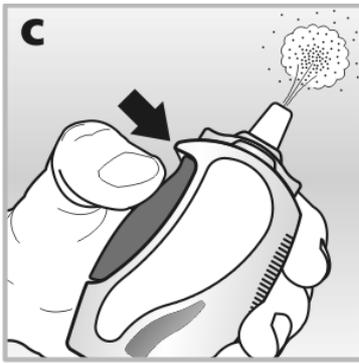
La fenêtre sur le côté du boîtier vous permet de voir la quantité de médicament restante dans le flacon. Vous pourrez voir le niveau de liquide pour un nouveau flacon de 30 ou 60 pulvérisations, mais pas pour un flacon neuf de 120 pulvérisations parce que le niveau de liquide est au-dessus de la fenêtre.

6 éléments importants à connaître concernant l'utilisation du pulvérisateur nasal

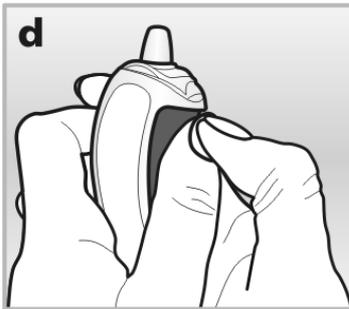
- Alisade se trouve dans un flacon brun. Si vous avez besoin de vérifier la quantité restante, **tenez le pulvérisateur nasal de manière verticale face à une lumière intense**. Vous pourrez ainsi voir le niveau à travers la fenêtre
- Lors de votre **première utilisation du pulvérisateur nasal**, vous devrez le **secouer vigoureusement** avec le capuchon en place pendant environ 10 secondes. Ceci est important car Alisade est une suspension épaisse qui devient liquide quand on l'a bien agité - voir schéma b. La pulvérisation ne se fera que lorsque la suspension sera liquide.



- Vous devez **appuyer fermement et de façon continue** sur le bouton latéral déclenchant la pulvérisation pour libérer la brume à travers la buse – voir schéma c.



- Si vous avez des difficultés à appuyer sur le bouton avec votre pouce, vous pouvez utiliser les deux mains - voir schéma d.



- **Gardez toujours le capuchon en place sur le pulvérisateur nasal** lorsque vous ne l'utilisez pas. Le capuchon protège de l'entrée de la poussière, conserve la pression dans le pulvérisateur et empêche la buse de se boucher. Quand le capuchon est en place, il n'est pas possible d'appuyer accidentellement sur le bouton latéral déclenchant la pulvérisation.
- **N'utilisez jamais une aiguille** ou un objet pointu pour nettoyer la buse. Ceci risque d'endommager le pulvérisateur nasal.

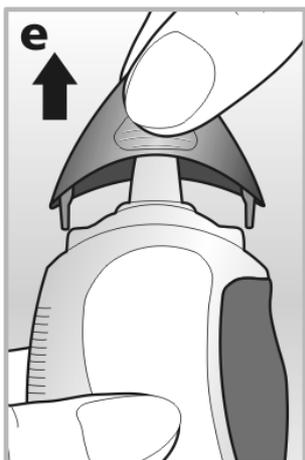
Préparation pour l'utilisation du pulvérisateur nasal

Vous devez préparer le pulvérisateur nasal :

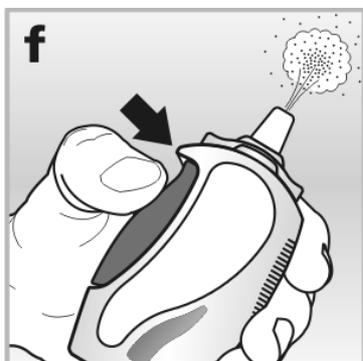
- avant votre première utilisation
- si vous avez enlevé le capuchon

La préparation du pulvérisateur nasal permet de vous assurer que vous prendrez toujours la dose complète du médicament. Suivez ces étapes :

1. **Secouez vigoureusement le pulvérisateur nasal** avec le capuchon en place pendant environ 10 secondes.
2. Otez le capuchon en appuyant fermement sur les côtés du capuchon avec votre pouce et votre index - voir schéma e.



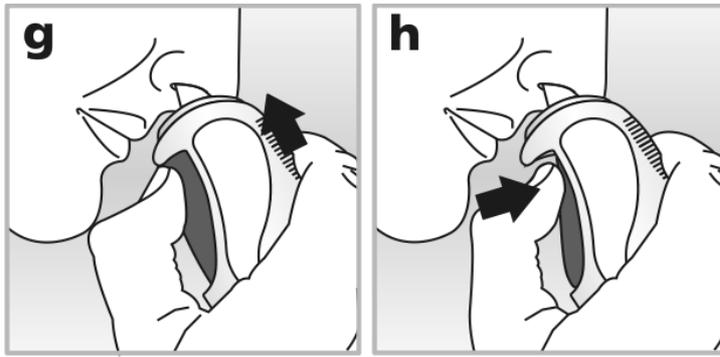
3. Tenez bien droit le pulvérisateur nasal, ensuite inclinez-le et **pointer la buse loin de vous**.
4. **Appuyez fermement sur le bouton** de façon continue. **Recommencez l'opération au moins 6 fois** jusqu'à libération d'une fine brume de pulvérisation dans l'air – voir schéma f.



Le pulvérisateur nasal est maintenant prêt à l'emploi.

Utilisation du pulvérisateur nasal

1. **Secouez vigoureusement le pulvérisateur nasal.**
2. **Otez le capuchon.**
3. **Mouchez votre nez** pour nettoyer vos narines, ensuite inclinez légèrement la tête en avant.
4. Placez la buse dans l'une de vos narines - voir schéma g. Pointer légèrement l'extrémité de la buse vers le côté extérieur, loin de la cloison nasale centrale. Ceci permet de pulvériser le médicament dans la bonne partie du nez.
5. Appuyez **fermement sur le bouton** de façon continue, **pendant que vous inspirez par le nez** - voir schéma h.



6. Retirez la buse de votre nez et **expirez par la bouche**.
7. Si la dose qui vous a été prescrite est de 2 pulvérisations par narine, répétez les étapes 4 à 6.
8. Répétez les étapes 4 à 7 pour traiter l'autre narine.
9. **Remplacez le capuchon** sur le pulvérisateur nasal.

Nettoyage du pulvérisateur nasal

Après chaque utilisation :

1. Essuyez la buse et l'intérieur du capuchon avec un mouchoir propre et sec - voir schémas **i** et **j**.



2. N'utilisez pas d'eau pour nettoyer le pulvérisateur nasal.
3. **N'utilisez jamais une aiguille** ou un objet pointu sur la buse.
4. **Remplacez toujours le capuchon** une fois que vous avez fini.

Si le pulvérisateur nasal semble ne pas fonctionner :

- Vérifiez qu'il reste encore du médicament. Regardez le niveau à travers la fenêtre. Si le niveau est très bas, il se peut qu'il ne reste pas assez de médicament pour que le pulvérisateur nasal fonctionne.
- Vérifiez que le pulvérisateur nasal n'est pas endommagé.
- Si vous pensez que la buse est bouchée, **n'utilisez pas une aiguille** ou un objet pointu pour la déboucher.

- Essayez de le remettre en marche en suivant les instructions mentionnées dans la partie « Préparation pour l'utilisation du pulvérisateur nasal ».

➔ Si le pulvérisateur nasal ne fonctionne toujours pas, ou s'il produit un jet de liquide, rapportez-le à la pharmacie pour obtenir des conseils.

Ce médicament n'est plus autorisé