

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Otrivine Anti-Allergie 50 microgram/dosis, neusspray, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Waterachtige suspensie van 0,5 mg (500 microgram)/ml fluticasonpropionaat.

Met elke verstuiving wordt 100 mg suspensie afgegeven. Deze bevat 50 microgram fluticasonpropionaat die als dosis wordt toegediend.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Dit middel bevat 0,02 mg benzalkoniumchloride in elke dosis van een verstuiving, overeenkomend met 0, 2 mg benzalkonium chloride per ml van de oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, suspensie.

Een witte, ondoorzichtige, waterachtige suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Otrivine Anti-Allergie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder.

Dit geneesmiddel biedt een symptomatische behandeling van allergische rhinitis veroorzaakt door hooikoorts of andere allergenen in de lucht (zoals huisstofmijt, schimmelsporen of huidschilfers van dieren).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder

De aanbevolen dosering is éénmaal daags, bij voorkeur 's ochtends, twee verstuivingen in elk neusgat (200 microgram fluticasonpropionaat). Bij ernstige symptomen kunnen tweemaal daags twee verstuivingen in elk neusgat nodig zijn, maar uitsluitend voor kortstondig gebruik. Zodra de symptomen onder controle zijn, kan er een onderhoudsdosis van eenmaal daags één verstuiving per neusgat worden gebruikt. Als de symptomen terugkeren, kan de dosering hierop dienovereenkomstig worden verhoogd. Er moet worden gekozen voor de minimale dosis waarbij de symptomen doeltreffend onder controle worden gehouden.

De maximale dagelijkse dosis mag niet meer bedragen dan vier verstuivingen per neusgat.

Sommige patiënten profiteren in de eerste paar dagen nog niet optimaal van de behandeling. Daarom dienen patiënten die bekend zijn met seizoensgebonden allergische rhinitis, mogelijk enkele dagen vóór de verwachte aanvang van het pollenseizoen met de behandeling te beginnen om symptomen te helpen voorkomen. Voor volledig profijt van het therapeutische voordeel wordt aanbevolen het middel regelmatig te gebruiken. De behandeling mag niet langer duren dan de periode van allergenenblootstelling.

Sommige mensen hebben 3 à 4 dagen ononderbroken behandeling nodig om maximaal te profiteren.

Ouderen:

Voor ouderen geldt de normale dosering voor volwassenen.

Pediatrische patiënten

De neusspray mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wegens een gebrek aan ervaring bij deze groep.

Wijze van toediening

Het geneesmiddel mag uitsluitend intranasaal worden toegediend. Het mag niet in de ogen of mond worden gebruikt.

Zachtjes schudden voor gebruik.

Voordat een nieuw flesje in gebruik wordt genomen of indien het flesje enige tijd niet is gebruikt, dient het flesje gereed te worden gemaakt door te pompen totdat er een fijne nevel uit komt.

U gebruikt de spray door de tuit in het ene neusgat te brengen, terwijl u het andere neusgat dichthoudt, waarbij u ervoor zorgt dat de tuit niet op het neustussenschot gericht is. Spuit het geneesmiddel in het neusgat terwijl u inademt, en adem vervolgens uit door de mond.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mocht er binnen 7 dagen geen verbetering worden waargenomen, dan dient de behandeling te worden gestopt of dient een arts om advies te worden gevraagd.

Doktersadvies is ook nodig indien symptomen zijn afgenomen, maar niet goed onder controle zijn.

Dit geneesmiddel mag niet langer dan 3 maanden achter elkaar worden gebruikt zonder dat een arts wordt geraadpleegd.

In de volgende gevallen dient er vóór gebruik om medisch advies te worden gevraagd:

- bij gelijktijdig gebruik van andere producten die corticosteroiden bevatten, zoals tabletten, crème, zalf, astmamedicatie, vergelijkbare neussprays of oog-/neusdruppels
- bij een infectie in de neusdoorgangen of sinussen
- bij recent neusletsel of recente neuschirurgie, of problemen met ulceratie in de neus.

Behandeling met hogere dan aanbevolen doses van nasale corticosteroiden kan leiden tot klinisch significante adrenale suppressie. Als er aanwijzingen zijn voor het gebruik van hogere doses dan aanbevolen, dient in perioden van stress of electieve chirurgie een aanvullende dekking met systemische corticosteroiden te worden overwogen.

Er kunnen zich significante interacties voordoen tussen fluticasonpropionaat en krachtige remmers van het cytochroom P450 3A4-systeem, bijvoorbeeld ketoconazol en proteaseremmers, zoals ritonavir, en cobicistat. Dit kan resulteren in een verhoogde systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat (zie rubriek 4.5).

Er kunnen zich systemische effecten van nasale corticosteroiden voordoen, vooral bij hoge doses die langdurig voorgeschreven worden. De kans op dergelijke effecten is veel minder groot dan bij orale corticosteroiden. Ook kunnen ze per patiënt en per corticosteroïdepreparaat verschillen. Tot de mogelijke systemische effecten behoren het Cushing-syndroom, cushingoïde kenmerken, adrenale suppressie, groeivertraging bij kinderen en jongeren en in zeldzamere gevallen een verlaagde botmineraaldichtheid, effecten op het glucosemetabolisme en diverse psychische effecten of effecten op het gedrag, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (met name bij kinderen).

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of

zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Benzalkoniumchloride kan irritatie of zwelling in de neus veroorzaken, vooral bij langdurig gebruik (zie rubriek 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onder normale omstandigheden worden na intranasale dosering lage plasmaconcentraties fluticasonpropionaat bereikt. Dit komt door het grote first pass-effect in de lever en de hoge systemische klaring, gemedieerd door cytochroom P450 3A4 in het darmkanaal en de lever. Daarom zijn klinisch significante geneesmiddeleninteracties door fluticasonpropionaat onwaarschijnlijk.

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

Bij een geneesmiddeleninteractieonderzoek met gezonde proefpersonen die intrasale fluticasonpropionaat kregen, zorgde ritonavir (een zeer sterke cytochroom P450 3A4-remmer) 100 mg tweemaal daags voor plasmaconcentraties fluticasonpropionaat die enkele honderden malen hoger waren, wat leidde tot duidelijk lagere serumcortisolconcentraties. Er zijn gevallen gemeld van het Cushing-syndroom en adrenale suppressie. De combinatie dient te worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen de hogere kans op systemische glucocorticoïde bijwerkingen.

Andere cytochroom P450 3A4-remmers zorgen voor verwaarloosbare (erytromycine) en lichte (ketoconazol) toenames van systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat zonder opvallende dalingen in de serumcortisolconcentraties. Geadviseerd wordt om voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening van cytochroom P450 3A4-remmers, vooral bij langdurig gebruik en in het geval van krachtige remmers, aangezien er kans bestaat op verhoogde systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is onvoldoende bewijs voor de veiligheid van fluticasonpropionaat gedurende de zwangerschap bij de mens. De toediening van corticosteroiden aan drachtige dieren kan afwijkingen in de ontwikkeling van de foetus veroorzaken, zoals een gespleten verhemelte en intra-uteriene groeivertraging. Er kan derhalve een zeer kleine kans op dergelijke effecten bestaan voor de menselijke foetus. Desalniettemin dient te worden opgemerkt dat de foetale veranderingen bij dieren optreden na relatief hoge systemische blootstelling; directe intranasale toediening leidt tot een minimale systemische blootstelling (zie rubriek 5.3).

Zoals ook geldt voor andere geneesmiddelen, dienen voor het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap bij de mens de mogelijke voordelen te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's. In het geval van een zwangerschap dient daarom vóór gebruik om medisch advies te worden gevraagd.

Borstvoeding

Er is niet onderzocht of fluticasonpropionaat wordt uitgescheiden in humane moedermelk. Subcutane toediening van fluticasonpropionaat aan lacterende laboratoriumratten leidde tot meetbare plasmapijgels en aantoonbaarheid van fluticasonpropionaat in de melk. Daarentegen werd na intranasale toediening aan primaten het geneesmiddel niet gedetecteerd in het plasma en het is daarom onwaarschijnlijk dat het geneesmiddel detecteerbaar is in de melk.

Indien dit geneesmiddel wordt gebruikt bij moeders die borstvoeding geven, dienen de therapeutische voordelen te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en het kind. In het geval dat borstvoeding wordt gegeven, dient daarom vóór gebruik om medisch advies te worden gevraagd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van fluticason op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerking na toediening is epistaxis, maar de meeste gevallen zijn niet ernstig en gaan vanzelf over. De ernstigste bijwerkingen zijn anafylaxie/anafylactische reacties, bronchospasmen en perforatie van het neusseptum.

Hieronder volgt een overzicht van de bijwerkingen, geordend naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($> 1/100$, $< 1/10$), soms ($> 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) inclusief incidentele meldingen. In het algemeen werden de zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen bepaald aan de hand van klinische onderzoeksgegevens. In het algemeen werden de zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen bepaald aan de hand van spontane gegevens. Bij het toewijzen van een frequentie aan bijwerkingen werd geen rekening gehouden met de achtergrondniveaus in placebogroepen.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties, anafylaxie/anafylactische reacties, bronchospasme, uitslag, oedeem van het gezicht of de tong	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, onaangename smaak, onaangename geur	Vaak
Oogaandoeningen	Glaucoom, verhoogde intraoculaire druk, cataract	Zeer zelden
	wazig zien	Frequentie niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis	Zeer vaak
	Droge neus, irritatie van de neus, droge keel, irritatie van de keel	Vaak
	Perforatie van het neusseptum	Zeer zelden
	Neusulcus	Frequentie niet bekend

Er kunnen zich systemische effecten van nasale corticosteroiden voordoen, vooral bij hoge doses die langdurig voorgeschreven worden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

Voor België	Voor Luxemburg
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie Postbus 97 B-1000 Brussel Madou Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg.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-pharmacie-medicaments/index.html

4.9 Overdosering

Toediening van hogere doses dan de aanbevolen doses gedurende langere tijd kan leiden tot tijdelijke suppressie van de adrenale functie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van acute of chronische overdosering met dit geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: neuspreparaten, corticosteroiden, ATC-code: R01AD08

Werkingsmechanisme

Fluticasonpropionaat is een glucocorticoïde. Het geneesmiddel heeft een krachtige anti-inflammatoire werking doordat het via de glucocorticoïde receptor werkt.

Farmacodynamische effecten

Na intranasale dosering van fluticasonpropionaat (200 microgram/dag) werd er geen significante verandering gevonden in 24-uurs-AUC van serumcortisol ten opzichte van placebo (verhouding 1,01, 90%-BI 0,9-1,14).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn meerdere gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken gedaan naar het gebruik van fluticasonpropionaat-neusspray (200 microgram eenmaal daags) bij volwassen patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis (SAR) of perenniale allergische rhinitis (PAR) en twee studies onderzochten sinusklachten en druk bij nasale congestie door allergische rhinitis (AR) in patiënten van 12 jaar en ouder. Vergeleken met placebo zorgde fluticasonpropionaat-neusspray (200 microgram eenmaal daags) voor een significante afname ($p < 0.05$) van de neussymptomen (onder meer rhinorroe, nasale congestie, niezen en nasale jeuk) en oogsymptomen (oculaire jeuk, traanproductie en roodheid). De werkzaamheid hield aan gedurende de volledige doseringsperiode van 24 uur. De scores voor sinuspijn en druk werden significant verlaagd ten opzichte van placebo tijdens de tweede behandelweek in beide studies en tijdens de eerste behandelweek in één van de studies ($p < 0.05$).

Uit een post-hocanalyse van 22 klinische onderzoeken met fluticasonpropionaat-neusspray bleek dat de therapeutische werking binnen 12 uur, en bij sommige patiënten zelfs binnen 2 tot 4 uur, na de eerste toediening van fluticasonpropionaat intreedt.

Bij twee onderzoeken is de preventie van het optreden van symptomen van SAR geëvalueerd voor fluticasonpropionaat-neusspray (éénmaal daags 200 microgram) bij patiënten van 12 jaar en ouder. Fluticasonpropionaat-neusspray werd vergeleken met dinatriumcromoglicaat 2% waterachtige neusspray (studie 1) of met een combinatie van fluticasonpropionaat-neusspray en orale cetirizine (10 mg per dag) (studie 2). Beide onderzoeken waren dubbelblind met parallelle groepen. De patiënten die werden behandeld met fluticasonpropionaat-neusspray, hadden significant meer symptoomvrije dagen (d.w.z. zonder niezen, rhinorroe, congestie en jeuk) dan de patiënten die werden behandeld met dinatriumcromoglicaat ($p < 0.01$). Wat de verlichting van oculaire symptomen betreft, bestond er geen verschil tussen de twee behandelgroepen. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen behandeling met fluticasonpropionaat neusspray plus orale cetirizine vergeleken met fluticasonpropionaat neusspray alleen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intranasale dosering van fluticasonpropionaat (200 microgram/dag) waren bij de meeste patiënten de maximale steady-state plasmaconcentraties niet kwantificeerbaar ($< 0,01$ ng/ml). De hoogste waargenomen C_{max} was 0,017 ng/ml. De directe absorptie in de neus is verwaarloosbaar vanwege de lage oplosbaarheid in water; het grootste deel van de dosis wordt uiteindelijk doorgeslikt. Bij orale toediening is de systemische blootstelling $< 1\%$ vanwege de slechte absorptie en het presystemische metabolisme. De totale systemische absorptie optredend na nasale en orale absorptie van de doorgeslikte dosis is derhalve verwaarloosbaar.

Distributie

Fluticasonpropionaat heeft in de steady state-toestand een groot distributievolume (circa 318 l). De plasma-eiwitbinding is matig hoog (91%).

Biotransformatie

Fluticasonpropionaat wordt snel uit de systemische circulatie geklaard. Dit gebeurt voornamelijk door levermetabolisme via het cytochroom P450 enzym CYP3A4, tot een inactieve carboxylzuurmetaboliet. Ingeslikt fluticasonpropionaat wordt ook omgezet via extensief first pass-metabolisme. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers als ketoconazol en ritonavir, aangezien er kans bestaat op verhoogde systemische blootstelling aan fluticasonpropionaat.

Eliminatie

De eliminatiesnelheid van intraveneus toegediend fluticasonpropionaat is lineair in het dosisbereik van 250 tot 1000 microgram en wordt gekenmerkt door een hoge plasmaklaring ($CL = 1,1$ l/min). Piekplasmaconcentraties worden binnen 3 à 4 uur gereduceerd met ongeveer 98% en alleen bij lage plasmaconcentraties was de eindhalfwaardetijd 7,8 uur. De renale klaring van fluticasonpropionaat is verwaarloosbaar ($< 0,2\%$) en is minder dan 5% als de carboxylzuurmetaboliet.

De belangrijkste eliminatieroute is de uitscheiding van fluticasonpropionaat en zijn metaboliëten via de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische onderzoeken met dieren, onder andere met betrekking tot reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, hebben klasseneffecten aangetoond die kenmerkend zijn voor sterke corticosteroïden. Deze klasseneffecten traden alleen op bij doseringen die veel hoger waren dan de doseringen zoals voorgeschreven bij therapeutische toepassing. Er werden geen nieuwe effecten waargenomen in toxiciteitstesten bij herhaalde dosering. Fluticasonpropionaat heeft noch *in vitro* noch *in vivo* mutagene effecten en vertoonde geen carcinogeen potentieel in knaagdieren. In diermodellen is het middel niet-irriterend en niet-sensibiliserend.

De beschikbare niet-klinische diergegevens wijzen erop dat bij doses hoger dan de klinische therapeutische dosis herhaalde intranasale toediening van benzalkoniumchloride kan leiden tot plaveiselcelmetaplasie, het aantal cilia en beercellen kan doen afnemen en de mucussecretie kan verlagen, met name in delen van de nasale mucosa waar de concentratie van het topisch aangebrachte middel het hoogst was. Voorts wijzen de gezamenlijke klinische gegevens erop dat kortstondige inademing van benzalkoniumchloride kan leiden tot bronchoconstrictie bij astmapatiënten en tot paradoxale bronchoconstrictie bij herhaald gebruik door patiënten met ernstige astma. In de gedocumenteerde klinische onderzoeken zijn echter geen bijwerkingen aangetoond met betrekking tot nasale cilia en mucosa.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glucose, watervrij
Microcrystallinecellulose
Carmellosenatrium
Fenylethylalcohol
Benzalkoniumchloride
Polysorbaat 80
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar voor het flesje met 120 verstuivingen.
2 jaar voor het flesje met 60 verstuivingen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een flesje van bruin glas dat is voorzien van een doseerpompje bestaand uit plastic, rubber en metalen onderdelen, een polypropyleen nasale applicator en een polypropyleen stofkap.

Elk flesje levert 60 gedoseerde verstuivingen, met een totale inhoud van niet minder dan 7,0 g, of 120 verstuivingen, met een totale inhoud van niet minder dan 14g.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Haleon Belgium
Da Vincilaan 5
B-1930 Zaventem

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE502924

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste vergunning: 25 november 2016

B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 20 juli 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2023