



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

*Ce document est une proposition d'avis,  
soumise pour adoption par la Commission.*

***mométasone***

### **NASONEX 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 343 012 6 1)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	<b>R01AD09 (corticoïde par voie nasale)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« NASONEX, suspension pour pulvérisation nasale, est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 3 ans en traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière ou de la rhinite perannuelle. NASONEX, suspension pour pulvérisation nasale, est indiqué dans le traitement de la polypose nasale chez les adultes à partir de 18 ans. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19/02/1997 (procédure nationale)  <u>Rectificatifs :</u> 15/02/2013 : modifications des rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » concernant les risques d'effets systémiques avec les corticoïdes par voie nasale, y compris des effets psychiatriques. 14/10/2016 : harmonisation du RCP dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R            Système respiratoire R01        Préparations nasales R01A      Décongestionnants et autres préparations à usage topique R01AD     Corticoïdes R01AD09  Mométasone

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 13/10/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18/07/2012, la Commission a considéré que le SMR de NASONEX était modéré dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR modéré dans les deux indications de NASONEX.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« NASONEX, suspension pour pulvérisation nasale, est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 3 ans en traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière ou de la rhinite perannuelle.

NASONEX, suspension pour pulvérisation nasale, est indiqué dans le traitement de la polypose nasale chez les adultes à partir de 18 ans. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 05.1 Efficacité

#### 5.1.1 Rhinite allergique

Le laboratoire a fournies des nouvelles données d'efficacité issues de la littérature :

► Une méta-analyse d'études cliniques randomisées ayant comparé l'effet d'une désensibilisation par voie sublinguale et de différents traitements pharmacologiques (furoate de mométasone, desloratadine et montélukast) par rapport au placebo dans la RA saisonnière et perannuelle (Durham et al. 2016<sup>1</sup>).

► Une revue de la littérature et une méta-analyse Cochrane dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des différents glucocorticoïdes administrés par voie nasale chez les patients atteints de rhinite chronique (Chong et al. 2016<sup>2</sup>).

► Une analyse combinée de 4 études cliniques randomisées de phase III dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du furoate de mométasone sur l'amélioration des symptômes de la RA perannuelle comparativement au placebo (Clement et al. 2012<sup>3</sup>).

► Une analyse combinée de 4 études cliniques randomisées de phase III dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du furoate de mométasone pour diminuer les symptômes de démangeaison de l'oreille et du palais chez les patients atteints de RA saisonnière comparativement au placebo (Bernstein et al 2016<sup>4</sup>).

#### 5.1.2 Polypose nasale

► Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés dont l'objectif principal était de déterminer l'impact des traitements à base de corticoïdes topiques sur les symptômes de la polypose nasosinusienne chez des patients atteints de rhinosinusite chronique (Rudmik et al. 2012<sup>5</sup>).

#### 5.1.3 Dans les deux indications

► Une revue de la littérature dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du furoate de mométasone en spray nasal à partir de l'analyse de publications scientifiques et de réaliser une analyse comparative entre le furoate de mométasone et les autres principaux glucocorticoïdes administrés par voie nasale (Passali et al. 2016<sup>6</sup>).

---

<sup>1</sup> Durham S.R., Creticos P.S., Nelson H.S., et al. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1081-1088.e4.

<sup>2</sup> Chong L.Y., Head K., Hopkins C., et al. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:Cd011993.

<sup>3</sup> Clement P., Gates D. Symptom suppression in subjects with perennial allergic rhinitis treated with mometasone furoate nasal spray. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157:387-90.

<sup>4</sup> Bernstein D.I., Teper A., Gopalan G., et al. Effects of intranasal mometasone furoate on itchy ear and palate in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:359-62.

<sup>5</sup> Rudmik L., Schlosser R.J., Smith T.L., et al. Impact of topical nasal steroid therapy on symptoms of nasal polyposis: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2012;122:1431-7

<sup>6</sup> Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., et al. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11:18.

### 5.1.5 Conclusion

Ces données ne sont pas de nature à modifier l'avis précédent de la Commission.

## 05.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

► Une étude clinique prospective, randomisée dont l'objectif était d'évaluer les effets du furoate de mométasone et du furoate de fluticasone en spray nasal sur l'altération de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de RA (Simsek et al. 2016<sup>7</sup>). Les résultats n'ont pas montré d'effet de ces corticoïdes administrés par voie nasale sur l'augmentation de la PIO.

► PSUR couvrant la période du 23/05/2009 au 22/05/2012) : ces données n'ont pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance.

► Les risques importants potentiels surveillés par le Plan de gestion des risques sont : hyperglycémie, perforation de la cloison nasale, inhibition de la fonction surrénalienne, hypersensibilité, réactions anaphylactique, cataracte, glaucome, augmentation de la pression intraoculaire, hypertension oculaire, affections chorioretiniennes, hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression et agressivité.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications du RCP ont été effectuées dans les rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » concernant les risques d'effets systémiques avec les corticoïdes par voie nasale, y compris des effets psychiatriques (voir détail en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

## 05.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions de NASONEX est estimé à 2,493 million de prescriptions. NASONEX a été majoritairement prescrit dans la rhinite allergique (19 % des prescriptions), la rhinopharyngite (15 %) et la toux (5 %).

## 05.4 Stratégie thérapeutique

Aucune nouvelle donnée concernant la stratégie de traitement de la rhinite allergique ou du traitement symptomatique de la polyposse nasosinusienne n'a été publiée depuis la précédente évaluation par la Commission le 18/07/2012.

La place de FLIXONASE 50 µg/dose dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Selon les recommandations ARIA de 2008<sup>8</sup>, les corticoïdes par voie intranasale sont des traitements de première intention des rhinites intermittentes modérées à sévères et des rhinites persistantes.

<sup>7</sup> Simsek A., Bayraktar C., Dogan S., et al. The effect of long-term use of intranasal steroids on intraocular pressure. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1079-82.

<sup>8</sup> Bousquet J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63 Suppl 86:8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.

## 06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18/07/2012 n'ont pas à être modifiées.

### 06.1 Service Médical Rendu

#### 6.1.1 Rhinite allergique

- ▶ La rhinite allergique n'est pas une maladie grave mais elle peut évoluer vers une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Son rapport efficacité / effets indésirables est moyen.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, le service médical rendu par NASONEX 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale, reste modéré dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans.

#### 6.1.2 Polypose nasosinusienne de l'adulte

- ▶ La polypose nasosinusienne est une affection inflammatoire chronique caractérisée par la croissance de polypes (excroissances muqueuses pseudotumorales bénignes à caractéristiques histopathologiques non spécifiques) qui peuvent être responsables d'une obstruction nasale pouvant altérer progressivement la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention auquel peut être associé la corticothérapie orale en cures courtes. Le traitement chirurgical est une alternative thérapeutique en cas de gêne importante de la polypose nasosinusienne et d'échec de la corticothérapie bien conduite ou de contre-indication à celle-ci.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, le service médical rendu par NASONEX 50 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale, reste modéré dans le traitement de la polypose nasosinusienne de l'adulte.

### 06.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

#### ▶ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 07 ANNEXE

Tableau comparatif des deux dernières versions du RCP :

RCP de NASONEX en vigueur en 2011	RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016
<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b> NASONEX 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale</p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b> Furoate de mométasone monohydratée 51,73 microgrammes Quantité correspondant à furoate de mométasone anhydre 50,00 microgrammes Pour une dose. Un flacon correspond à 40 pulvérisations ou à 120 pulvérisations. Une pulvérisation délivre une dose de 50 microgrammes de furoate de mométasone anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b> Suspension pour pulvérisation nasale.</p> <p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b> Rhinite allergique, saisonnière ou perannuelle, de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 ans. Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.</p> <p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p>	<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b> NASONEX 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale</p> <p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b> Furoate de mométasone (sous forme monohydratée) 50 microgrammes/dose.  Excipient à effet notoire : Chaque dose de ce médicament contient 0,02 mg de chlorure de benzalkonium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b> Suspension pour pulvérisation nasale. Suspension opaque de couleur blanche à blanc cassé.</p> <p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b> NASONEX pulvérisation nasale est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 3 ans en traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière ou de la rhinite perannuelle. NASONEX pulvérisation nasale est indiqué dans le traitement de la polypose nasale chez les adultes à partir de 18 ans.</p>

## RCP de NASONEX en vigueur en 2011

### **Posologie**

#### *Rhinite allergique :*

Adulte et enfant de plus de 12 ans : la dose préconisée est de 200 µg par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg, dans chaque narine, 1 fois par jour le matin. Elle peut être diminuée à 100 µg par jour une fois l'amélioration des symptômes obtenue.

Enfant entre 3 et 11 ans : la dose préconisée est de 100 µg par jour, soit une pulvérisation de 50 µg dans chaque narine une fois par jour le matin.

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

## RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

Une fois la pompe amorcée, chaque pulvérisation de NASONEX pulvérisation nasale délivre environ 100 mg de suspension de furoate de mométasone, contenant du furoate de mométasone monohydraté équivalent à 50 microgrammes de furoate de mométasone.

#### **Posologie**

Rhinite allergique saisonnière ou rhinite perannuelle

Adultes (y compris les patients âgés) et enfants à partir de 12 ans : la dose habituellement recommandée est de deux pulvérisations (50 microgrammes/pulvérisation) dans chaque narine une fois par jour (soit une dose totale de 200 microgrammes). Lorsque les symptômes sont contrôlés, une réduction de la dose à une pulvérisation dans chaque narine (soit une dose totale de 100 microgrammes) peut être efficace en traitement d'entretien. Si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés, la posologie peut être augmentée à une dose journalière maximale de quatre pulvérisations dans chaque narine une fois par jour (soit une dose totale de 400 microgrammes). Il est recommandé de diminuer la posologie lorsque les symptômes sont contrôlés.

Enfants âgés de 3 à 11 ans : la dose habituellement recommandée est d'une pulvérisation (50 microgrammes/pulvérisation) dans chaque narine une fois par jour (soit une dose totale de 100 microgrammes).

Chez certains patients présentant une rhinite allergique saisonnière, les premiers effets cliniquement significatifs ont été observés dans les 12 heures suivant la première dose de NASONEX pulvérisation nasale. Néanmoins, le bénéfice complet du traitement peut ne pas être atteint dans les premières 48 heures. Aussi, le patient doit continuer à prendre régulièrement le traitement pour obtenir le bénéfice thérapeutique complet.

Un traitement par NASONEX pulvérisation nasale peut être initié quelques jours avant le début prévisionnel de la saison des pollens chez les patients ayant des antécédents de symptômes modérés à sévères de rhinite allergique saisonnière.

#### **Polypose nasale**

La dose initiale habituellement recommandée pour le traitement de la polypose est de deux pulvérisations (50 microgrammes/pulvérisation) dans chaque narine une fois par jour (soit une dose journalière totale de 200 microgrammes). Si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés après 5 à 6 semaines, la posologie journalière peut être augmentée à deux pulvérisations dans chaque narine, deux fois

RCP de NASONEX en vigueur en 2011	RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016
<p><i><u>Polypose nasosinusienne :</u></i></p> <p>La dose préconisée est de 400 µg en 2 prises par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine, 2 fois par jour. Une fois l'amélioration des symptômes obtenue, il est recommandé de diminuer la dose à 200 µg par jour soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine, 1 fois par jour.</p> <p>La tolérance et l'efficacité du furoate de mométasone dans le traitement de la polypose nasale chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées.</p> <p><b><u>Mode d'administration</u></b></p> <p>Voie nasale.</p> <p>Agiter légèrement le flacon avant emploi, Lors du premier usage, la pompe doit être amorcée par 10 pulvérisations. Inutilisée, celle-ci reste amorcée pendant environ 2 semaines. Au-delà, elle devra à nouveau être réamorcée par 2 pulvérisations.</p> <p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>Hypersensibilité à l'un des constituants. Trouble de l'hémostase, notamment épistaxis.</p>	<p>par jour (soit une dose journalière totale de 400 microgrammes). La dose minimale efficace devra être recherchée. En l'absence d'amélioration des symptômes après 5 à 6 semaines d'administration deux fois par jour, le patient doit être réexaminé et la conduite thérapeutique réévaluée.</p> <p>Les études d'efficacité et de sécurité de NASONEX pulvérisation nasale dans le traitement de la polypose nasale ont été menées sur une période de quatre mois.</p> <p><b><u>Population pédiatrique</u></b></p> <p><b>Rhinite allergique saisonnière et rhinite perannuelle</b></p> <p>La sécurité et l'efficacité de NASONEX pulvérisation nasale chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies.</p> <p><b>Polypose nasale</b></p> <p>La sécurité et l'efficacité de NASONEX pulvérisation nasale chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.</p> <p><b><u>Mode d'administration</u></b></p> <p>Avant l'administration de la première dose, bien agiter le flacon puis amorcer la pompe par 10 pressions (jusqu'à l'obtention d'une pulvérisation uniforme). Si la pompe n'a pas été utilisée pendant 14 jours ou plus, elle doit être réamorcée par 2 pressions jusqu'à obtention d'une pulvérisation uniforme, avant toute nouvelle utilisation.</p> <p>Bien agiter le flacon avant chaque utilisation. Le flacon doit être jeté une fois le nombre de pulvérisations mentionné sur le flacon atteint ou dans les 2 mois qui suivent la première utilisation.</p> <p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>Hypersensibilité à la substance active, le furoate de mométasone, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p>

RCP de NASONEX en vigueur en 2011	RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016
<p>Infection oro-bucco-nasale et ophtalmique par <i>herpès simplex virus</i>. Enfant de moins de 3 ans en l'absence de données cliniques.</p> <p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b><u>Mises en garde spéciales</u></b></p> <p>Le risque d'effet systémique, de freination corticosurrénalienne et de retentissement sur la croissance de l'enfant est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou <i>a fortiori</i> par voie systémique.</p> <p>L'administration conjointe de corticoïde par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale <u>au long cours</u> ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.</p> <p>L'administration locale par voie nasale de corticoïde n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète.</p> <p><b><u>Précautions particulières d'emploi</u></b></p> <p>Il conviendra d'assurer la perméabilité des fosses nasales pour assurer la diffusion optimale du produit. En avertir le patient en lui conseillant de les assécher par mouchage avant l'instillation.</p> <p>En cas d'obstruction nasale majeure, un examen détaillé de la sphère ORL doit être pratiqué.</p> <p>En cas de traitement prolongé, des examens répétés de la muqueuse nasale sont recommandés afin d'évaluer le retentissement éventuel de la corticothérapie sur la muqueuse nasale. Si une atrophie de la muqueuse nasale est constatée, il conviendra d'envisager la diminution des doses de corticoïdes locaux.</p> <p>En cas de tuberculose pulmonaire, d'infection mycosique pulmonaire, l'instauration d'une surveillance étroite et d'un traitement adapté s'impose.</p>	<p>NASONEX pulvérisation nasale ne doit pas être utilisé en cas d'infection locale non traitée au niveau de la muqueuse nasale, telle que l'herpès simplex.</p> <p>En raison de l'action inhibitrice des corticoïdes sur la cicatrisation, les patients ayant récemment subi une chirurgie ou un traumatisme au niveau du nez ne doivent pas utiliser de corticoïde nasal avant la cicatrisation.</p> <p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b><u>Immunosuppression</u></b></p> <p>NASONEX pulvérisation nasale doit être utilisé avec prudence, ou même être évité, chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire active ou latente, ou d'infections non traitées fongiques, bactériennes ou systémiques virales.</p> <p>Les patients traités par des corticoïdes, potentiellement immunodéprimés, doivent être avertis des risques en cas d'exposition à certaines infections (ex. : varicelle, rougeole) et de l'importance d'obtenir un avis médical si une telle exposition survient.</p> <p><b><u>Effets locaux sur la muqueuse nasale</u></b></p> <p>Lors d'une étude clinique menée chez des patients atteints de rhinite perannuelle, aucun signe d'atrophie de la muqueuse nasale n'a été mis en évidence après 12 mois de traitement par NASONEX pulvérisation nasale. De plus, le furoate de mométasone a eu tendance à ramener l'aspect de la muqueuse nasale à un état plus proche de l'aspect d'une muqueuse normale. Néanmoins, les patients utilisant NASONEX pulvérisation nasale pendant plusieurs mois, voire davantage, doivent être examinés régulièrement afin de détecter d'éventuelles modifications de la muqueuse nasale. En cas de survenue d'une infection fongique locale nasale ou pharyngée, l'arrêt du traitement par NASONEX pulvérisation nasale ou un traitement approprié peuvent être nécessaires. Une irritation nasopharyngée persistante peut nécessiter l'interruption du traitement par NASONEX pulvérisation nasale.</p> <p>Il n'est pas recommandé d'utiliser Nasonex en cas de perforation de la cloison nasale (voir rubrique 4.8).</p> <p>Dans les études cliniques, des cas d'épistaxis ont été rapportés avec une incidence supérieure au placebo. L'épistaxis était en général spontanément résolutive et d'intensité légère (voir rubrique 4.8).</p> <p>En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, NASONEX pulvérisation nasale peut provoquer une irritation nasale.</p> <p><b><u>Effets systémiques des corticoïdes</u></b></p>

RCP de NASONEX en vigueur en 2011	RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016
<p>Avertir le patient qu'il s'agit d'un traitement régulier, et qu'un délai de plusieurs jours de traitement peut être nécessaire avant d'observer les effets sur les symptômes de la rhinite.</p> <p>L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôle antidopage.</p> <p>En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans le cas d'une utilisation à long terme, et une gêne respiratoire.</p>	<p>Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticoïdes par voie nasale, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à forte dose pendant des périodes prolongées. Le risque de survenue de ces effets est bien plus faible qu'avec les corticoïdes par voie orale et peut varier d'un patient à l'autre et en fonction des différentes préparations de corticoïdes. Les effets systémiques potentiels peuvent inclure syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, cataracte, glaucome et plus rarement divers troubles psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez les enfants).</p> <p>Suite à l'administration de corticoïdes par voie intranasale, des cas d'augmentation de la pression intraoculaire ont été rapportés (voir rubrique 4.8).</p> <p>Les patients qui passent d'une corticothérapie systémique au long cours à un traitement par NASONEX pulvérisation nasale doivent être surveillés avec attention. L'arrêt des corticoïdes systémiques chez ces patients peut entraîner une insuffisance surrénale pendant quelques mois jusqu'à restauration de la fonction de l'axe HHS. Si ces patients présentent des signes et des symptômes d'insuffisance surrénale ou des symptômes liés au sevrage corticoïde (par exemple : douleurs articulaires et/ou musculaires, lassitude et dépression), la corticothérapie systémique doit être reprise malgré le fait que les symptômes nasaux soient soulagés, et d'autres modalités thérapeutiques ainsi que des mesures adaptées doivent être mises en place. Une telle situation peut également démasquer des états allergiques préexistants tels qu'une conjonctivite allergique et de l'eczéma qui étaient jusque-là contrôlés par la corticothérapie systémique.</p> <p>L'administration de doses supérieures à celles recommandées peut entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne cliniquement significative. Si des doses supérieures à celles recommandées sont utilisées, une supplémentation par corticoïdes systémiques doit être envisagée pendant les périodes de stress ou lors d'une chirurgie élektive.</p> <p><u>Polypes nasaux</u></p> <p>La sécurité et l'efficacité de NASONEX pulvérisation nasale n'ont pas été étudiées dans le traitement des polypes unilatéraux, des polypes associés à une mucoviscidose ou des polypes obstruant totalement les cavités nasales.</p> <p>Les polypes unilatéraux dont l'aspect est inhabituel ou irrégulier, en particulier en cas d'ulcération ou de saignement, doivent faire l'objet d'investigations approfondies.</p>

RCP de NASONEX en vigueur en 2011	RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016
<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p>Sans objet.</p> <p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p> <p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p>Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène, variable selon les espèces.</p> <p>Chez l'homme, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes <i>per os</i> lors du premier trimestre.</p> <p>Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie systémique à doses élevées.</p> <p>Il peut être justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (glycémie) du nouveau-né.</p> <p>En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.</p> <p><b><u>Allaitement</u></b></p>	<p><b><u>Effet sur la croissance dans la population pédiatrique</u></b></p> <p>Il est recommandé de suivre régulièrement la croissance des enfants recevant une corticothérapie prolongée par voie nasale. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement doit être réévalué afin de réduire, si possible, la dose de corticoïdes par voie nasale à la dose minimale efficace. De plus, il convient d'adresser le patient à un pédiatre.</p> <p><b><u>Symptômes extra-nasaux</u></b></p> <p>Bien que l'administration de NASONEX pulvérisation nasale permette de contrôler les symptômes nasaux chez la plupart des patients, un traitement supplémentaire approprié peut permettre de soulager d'autres symptômes, en particulier les symptômes oculaires.</p> <p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p>(Voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant l'utilisation des corticoïdes systémiques)</p> <p>Une étude clinique sur les interactions avec la loratadine a été réalisée. Aucune interaction n'a été observée.</p> <p><b>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</b></p> <p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p>Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du furoate de mométasone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Comme les autres corticoïdes par voie nasale, NASONEX pulvérisation nasale ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne justifie le risque éventuel pour la mère, le fœtus ou le nourrisson. Les nourrissons nés de mères ayant reçu des corticoïdes pendant la grossesse doivent être étroitement surveillés en raison du risque d'insuffisance surrénale.</p> <p><b><u>Allaitement</u></b></p>

RCP de NASONEX en vigueur en 2011	RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016
<p>Le passage dans le lait du furoate de mométasone n'a pas été étudié. Néanmoins, les autres corticoïdes sont excrétés dans le lait.</p> <p>Les données disponibles semblent montrer une bonne tolérance chez l'enfant ; cependant, le retentissement biologique ou clinique d'un traitement maternel de longue durée n'est pas évalué à ce jour.</p> <p>En conséquence, l'allaitement est possible en cas de traitement bref. En cas de traitement chronique, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter.</p> <p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>Sans objet.</p> <p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p><b>Effets locaux</b></p> <p>Possibilité de survenue d'épistaxis, d'irritation ou sensation de brûlure nasale, de sécheresse de la muqueuse nasale.</p> <p>Ont été décrits : céphalée, irritation pharyngée, sécheresse des muqueuses.</p> <p>Exceptionnellement : possibilité de réactions d'hypersensibilité parfois associées à des manifestations cutanées.</p> <p>Des troubles du goût et de l'odorat ont été très rarement rapportés.</p> <p>Ont également été décrits des cas d'infections à Candida albicans nasales et pharyngées lors du traitement. Il conviendra dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.</p> <p>De rares cas de perforations du septum nasal, d'hypertonie oculaire et d'atrophie de la muqueuse nasale ont été rapportés avec les corticoïdes administrés par voie nasale au long cours.</p> <p><b>Effets systémiques</b></p> <p>Le risque d'effets systémiques liés à la mométasone administrée par voie nasale n'est pas exclu. Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une</p>	<p>Il n'y a pas de données disponibles concernant le passage du furoate de mométasone dans le lait maternel. Comme avec les autres corticoïdes par voie nasale, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec NASONEX pulvérisation nasale en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.</p> <p><b>Fertilité</b></p> <p>Il n'existe pas de données cliniques concernant l'effet du furoate de mométasone sur la fertilité. Des études conduites chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, mais aucun effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).</p> <p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>Inconnu.</p> <p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p><b>Résumé du profil de sécurité</b></p> <p>Au vu des données issues des études cliniques conduites dans la rhinite allergique, les épistaxis rapportées étaient en général spontanément résolutive et d'intensité légère, et l'incidence des cas était supérieure à celle observée avec le placebo (5 %), mais comparable ou inférieure à celle observée avec les corticoïdes par voie nasale utilisés dans le groupe contrôle (jusqu'à 15 %). L'incidence de tous les autres effets indésirables était comparable à celle observée avec le placebo. Chez les patients traités pour une polypose nasale, l'incidence globale des effets indésirables était similaire à celle observée chez les patients atteints de rhinite allergique.</p> <p>Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticoïdes par voie nasale, en particulier lorsqu'ils sont prescrits à forte dose pendant des périodes prolongées.</p> <p><b>Tableau récapitulatif des effets indésirables</b></p> <p>Les effets indésirables liés au traitement (≥ 1 %) rapportés au cours des études cliniques chez des patients atteints de rhinite allergique ou de polypose nasale et ceux rapportés depuis la commercialisation quel que soit l'indication sont présentés</p>

**RCP de NASONEX en vigueur en 2011**

corticothérapie par voie inhalée ou *a fortiori* par voie systémique. Le retentissement clinique notamment à long terme n'est pas clairement établi.

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

**RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016**

dans le Tableau 1.

Les effets indésirables sont listés selon les principales classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence. Les fréquences ont été définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ). La fréquence des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation est considérée comme « indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ».

**Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement rapportés par classe de systèmes d'organes et par fréquence**

	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Pharyngite Infection des voies respiratoires supérieures <sup>†</sup>	
Troubles du système immunitaire			Hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, bronchospasme et dyspnée
Troubles du système nerveux		Céphalées	
Troubles oculaires			Glaucome Augmentation de la pression intraoculaire Cataractes
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Épistaxis*	Épistaxis Brûlure nasale Irritation nasale Ulcération nasale	Perforation de la cloison nasale

## RCP de NASONEX en vigueur en 2011

### 4.9. Surdosage

Sans objet.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **CORTICOIDE A USAGE LOCAL.**

(R : système respiratoire).

Code ATC : **R01AD09.**

## RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016

Troubles gastro-intestinaux		Irritation de la gorge*	Dysgueusie et troubles de l'odorat
-----------------------------	--	-------------------------	------------------------------------

\* rapporté dans le traitement de la polypose nasale avec une posologie de deux prises par jour

† rapporté à une fréquence indéterminée dans le traitement de la polypose nasale avec une posologie de deux prises par jour

### Population pédiatrique

Chez les enfants, l'incidence des effets indésirables rapportés au cours des études cliniques, épistaxis (6 %), céphalées (3 %), irritation nasale (2 %) et éternuements (2 %) par exemple, était comparable à celle observée avec le placebo.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

### 4.9. Surdosage

#### Symptômes

L'inhalation ou l'administration orale de doses excessives de corticoïdes peut conduire à l'inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

#### Prise en charge

Dans la mesure où la biodisponibilité systémique de NASONEX pulvérisation nasale est < 1 %, il est peu probable qu'un surdosage nécessite un traitement autre que la surveillance, suivie de la prise du dosage prescrit approprié.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **Décongestionnants et autres préparations nasales à usage topique - corticoïdes, code ATC : R01AD09**

### RCP de NASONEX en vigueur en 2011

Le furoate de mométasone est un glucocorticoïde. Il exerce une activité anti-inflammatoire locale.

Lors des études cliniques réalisées avec le furoate de mométasone par voie nasale chez les patients ayant une polypose nasale, il a été mis en évidence une amélioration significative, par rapport au placebo, des symptômes tels que l'obstruction nasale et la perte de l'odorat.

### RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016

#### **Mécanisme d'action**

Le furoate de mométasone est un glucocorticoïde à usage topique qui exerce un effet anti-inflammatoire local à des doses sans effet systémique.

Il est probable qu'une grande partie du mécanisme des effets antiallergiques et anti-inflammatoires du furoate de mométasone réside dans sa capacité à inhiber la libération des médiateurs des réactions allergiques. Le furoate de mométasone inhibe de façon significative la libération des leucotriènes par les leucocytes extraits de patients allergiques. Sur culture cellulaire *in vitro*, le furoate de mométasone exerce une forte inhibition de la synthèse et de la libération d'IL-1, IL-5, IL-6 et TNF $\alpha$  ; il exerce également une forte inhibition de la production de leucotriènes. De plus, il exerce une inhibition très forte de la production de cytokines Th2, IL-4 et IL-5, par les lymphocytes T CD4+ humains.

#### **Effets pharmacodynamiques**

Dans les études utilisant un test de provocation nasale allergénique, une action anti-inflammatoire de NASONEX pulvérisation nasale a été mise en évidence aux phases précoce et tardive de la réponse allergique. Cette activité a été démontrée par l'observation d'une diminution (par rapport au placebo) de l'activité de l'histamine et des éosinophiles, ainsi qu'une diminution (par rapport à la valeur initiale) des éosinophiles, des neutrophiles et des protéines d'adhésion des cellules épithéliales.

Chez 28% des patients présentant une rhinite allergique saisonnière, un premier effet clinique significatif a été observé dans les 12 heures suivant la première dose de NASONEX pulvérisation nasale. Le délai médian (50% des patients) pour obtenir un premier soulagement a été de 35,9 heures.

#### **Population pédiatrique**

Lors d'une étude clinique contrôlée contre placebo chez des patients pédiatriques (n=49 sujets par groupe), NASONEX pulvérisation nasale a été administré à la dose de 100 microgrammes par jour pendant un an. Il n'a pas été rapporté de ralentissement de la croissance.

Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité de NASONEX pulvérisation nasale dans la population pédiatrique âgée de 3 à 5 ans sont limitées et la posologie adaptée n'a pas pu être établie. Dans une étude portant sur 48 enfants âgés de 3 à 5 ans recevant 50, 100 ou 200  $\mu$ g/jour de furoate de mométasone par voie intranasale pendant 14 jours, il n'a pas été observé de différence significative par rapport au placebo en terme de variation moyenne du taux de cortisol plasmatique en réponse au test de stimulation par le tétracosactide.

## RCP de NASONEX en vigueur en 2011

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité systémique du furoate de mométasone solution aqueuse administré par voie nasale est inférieure à 0,1 %.

Dans les études en administration par voie nasale, les taux plasmatiques étant restés inférieurs à la limite inférieure de la méthode de détection (50 pg/ml), les paramètres pharmacocinétiques, (concentration plasmatique circulante et aire sous courbe) n'ont pu être précisément déterminés.

Le furoate de mométasone résorbé par voie digestive subit un important effet de premier passage hépatique.

L'élimination se fait par voie urinaire et biliaire.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

## RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec NASONEX pulvérisation nasale et autres noms de spécialités associés dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la rhinite allergique saisonnière et perannuelle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Le furoate de mométasone administré en pulvérisation nasale aqueuse a une biodisponibilité systémique < 1% dans le plasma avec une méthode de dosage sensible ayant une limite de quantification basse de 0,25 pg/ml.

#### Distribution

Sans objet, dans la mesure où l'absorption de la mométasone administrée par voie nasale est très faible.

#### Biotransformation

La faible quantité de furoate de mométasone qui peut être avalée et absorbée subit un important effet de premier passage hépatique.

#### Élimination

Le furoate de mométasone absorbé est largement métabolisé et ses métabolites sont éliminés dans l'urine et la bile.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun effet toxicologique lié à une exposition spécifique au furoate de mométasone n'a été démontré. Tous les effets observés sont caractéristiques de cette classe de produits et correspondent à une exacerbation des effets pharmacologiques des glucocorticoïdes.

Les études précliniques conduites chez l'animal montrent que le furoate de mométasone est dépourvu d'activité androgénique, anti-androgénique, œstrogénique ou anti-œstrogénique. Cependant, comme les autres glucocorticoïdes, il exerce, sur les modèles animaux, une certaine activité anti-utérotrrophique et retarde l'ouverture vaginale lors de l'administration par voie orale de fortes doses de 56 mg/kg/jour et de 280 mg/kg/jour.

Comme les autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone a montré *in vitro*, un potentiel clastogène à concentrations élevées. Cependant, il n'est pas attendu d'effet

**RCP de NASONEX en vigueur en 2011****RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016****6. DONNEES PHARMACEUTIQUES****6.1. Liste des excipients**

Cellulose dispersible (AVICEL RC 591), glycérol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, polysorbate 80, solution de chlorure de benzalkonium, eau purifiée.

**6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3. Durée de conservation**

3 ans.

mutagène aux doses thérapeutiques recommandées.

Dans les études sur la fonction de reproduction, l'injection sous-cutanée de furoate de mométasone, à la dose de 15 microgrammes/kg, a entraîné un allongement de la gestation ainsi qu'un travail plus long et difficile avec une réduction de la survie et du poids ou de l'évolution du poids de la progéniture. Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité.

Comme les autres glucocorticoïdes, le furoate de mométasone est tératogène chez les rongeurs et les lapins. Les effets observés ont été l'apparition de hernies ombilicales chez le rat, de fentes palatines chez la souris et d'agénésies de la vésicule biliaire, de hernies ombilicales et de flexions des pattes avant chez les lapins. Il a également été observé une baisse de la prise de poids chez les mères, des effets sur la croissance foetale (poids foetal plus faible et/ou retard d'ossification) chez les rats, les lapins et les souris, de même qu'une diminution de la survie de la progéniture chez les souris.

Le potentiel cancérigène du furoate de mométasone inhalé (en flacon pressurisé avec gaz propulseur CFC et agent tensioactif) à des concentrations comprises entre 0,25 et 2,0 microgrammes/l a été étudié pendant 24 mois chez la souris et le rat. Les effets caractéristiques des glucocorticoïdes, incluant l'apparition de plusieurs lésions non néoplasiques, ont été observés. Il n'a pas été possible d'établir de relation dose-réponse statistiquement significative pour aucun des types tumoraux étudiés.

**6. DONNEES PHARMACEUTIQUES****6.1. Liste des excipients**

Cellulose dispersible (cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique)  
Glycérol  
Citrate de sodium  
Acide citrique monohydraté  
Polysorbate 80  
Chlorure de benzalkonium  
Eau purifiée

**6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3. Durée de conservation**

RCP de NASONEX en vigueur en 2011	RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016
<p><b>6.4. Précautions particulières de conservation</b> A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.</p> <p><b>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</b> 40 doses en flacon (PE) de 16,7 ml avec pompe doseuse (PE). 120 doses en flacon (PE) de 23,5 ml avec pompe doseuse (PE).</p> <p><b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b> Préalablement à l'administration de la première dose, bien agiter le flacon et actionner la pompe 10 fois (jusqu'à obtention d'un aérosol uniforme). Si la pompe n'a pas été utilisée pendant 14 jours ou plus, actionner la pompe avec 2 pulvérisations jusqu'à obtention d'un aérosol uniforme. Bien agiter le flacon avant chaque utilisation.</p> <p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> <b>MSD FRANCE</b> 34, AVENUE LEONARD DE VINCI 92400 COURBEVOIE</p> <p><b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> 348 668-7 : 40 doses en flacon (PE) avec pompe doseuse (PE). 343 012-6 : 120 doses en flacon (PE) avec pompe doseuse (PE).</p>	<p>3 ans A utiliser dans les 2 mois après la première utilisation.</p> <p><b>6.4. Précautions particulières de conservation</b> A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.</p> <p><b>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</b> NASONEX, suspension pour pulvérisation nasale est disponible en flacon blanc en polyéthylène haute densité contenant 10 g (60 doses) ou 18 g (140 doses) de produit, fourni avec une pompe doseuse pour pulvérisation en polypropylène. Conditionnements : 10 g, 1 flacon 18 g, 1, 2 ou 3 flacons Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p> <p><b>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</b> Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p> <p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> <b>MSD FRANCE</b> 34, AVENUE LEONARD DE VINCI 92400 COURBEVOIE</p> <p><b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 34009 348 668 7 6 : 1 flacon (PE) contenant 40 doses avec pompe doseuse (PE).</li> <li>• 34009 343 012 6 1 : 1 flacon (PE) contenant 120 doses avec pompe doseuse</li> </ul>

RCP de NASONEX en vigueur en 2011	RCP de NASONEX en vigueur en octobre 2016
<p data-bbox="136 632 1128 695"><b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION</b></p> <p data-bbox="136 715 1128 791">Date de première autorisation : 19 février 1997 Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 22 janvier 2007</p> <p data-bbox="136 823 1128 855"><b>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</b></p> <p data-bbox="136 874 1128 906">13 octobre 2011</p> <p data-bbox="136 938 1128 970"><b>11. DOSIMETRIE</b></p> <p data-bbox="136 989 1128 1021">Sans objet.</p> <p data-bbox="136 1053 1128 1117"><b>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES</b></p> <p data-bbox="136 1136 1128 1168">Sans objet.</p> <hr data-bbox="136 1197 1128 1200"/> <p data-bbox="136 1203 1128 1235"><b>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</b></p> <p data-bbox="136 1244 1128 1276">Liste I.</p>	<p data-bbox="1182 194 2123 226">(PE).</p> <ul data-bbox="1146 255 2123 622" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="1146 255 2123 319">• 34009 300 751 3 5 : 1 flacon (PE) contenant 60 doses avec pompe doseuse (PE).</li> <li data-bbox="1146 351 2123 414">• 34009 300 751 4 2 : 1 flacon (PE) contenant 140 doses avec pompe doseuse (PE).</li> <li data-bbox="1146 446 2123 510">• 34009 300 715 7 1 : 2 flacons (PE) contenant 140 doses avec pompe doseuse (PE).</li> <li data-bbox="1146 542 2123 622">• 34009 300 715 8 8 : 3 flacons (PE) contenant 140 doses avec pompe doseuse (PE).</li> </ul> <p data-bbox="1146 657 2123 721"><b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION</b></p> <p data-bbox="1146 740 2123 817">Date de première autorisation : 19 février 1997 Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 26 décembre 2014</p> <p data-bbox="1146 852 2123 884"><b>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</b></p> <p data-bbox="1146 903 2123 935">14 octobre 2016</p> <p data-bbox="1146 967 2123 999"><b>11. DOSIMETRIE</b></p> <p data-bbox="1146 1018 2123 1050">Sans objet.</p> <p data-bbox="1146 1082 2123 1145"><b>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES</b></p> <p data-bbox="1146 1165 2123 1197">Sans objet.</p> <hr data-bbox="1146 1225 2123 1228"/> <p data-bbox="1146 1232 2123 1264"><b>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</b></p> <p data-bbox="1146 1273 2123 1305">Liste I</p>