



MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrCutivate®

Propionate de fluticasone

Crème à 0,05 %

Corticostéroïde anti-inflammatoire topique

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
www.stiefel.ca

Date de révision :
23 août 2011

Numéro de contrôle : 148190

©2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

®CUTIVATE est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGE
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	14
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	16
TOXICOLOGIE	18
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	 23

PrCutivate®

Propionate de fluticasone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Topique	Crème de propionate de fluticasone à 0,05 % p/p	Imidazolidinylurée comme agent de conservation <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La crème CUTIVATE® (propionate de fluticasone) est indiquée pour le soulagement des manifestations inflammatoires et prurigineuses des dermatoses corticosensibles. Les études réalisées sur CUTIVATE® indiquent que ce produit est doté d'une puissance moyenne par rapport aux autres corticostéroïdes topiques.

Pédiatrie (< 12 ans) : CUTIVATE® n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- CUTIVATE[®] n'est pas indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation (pour obtenir une liste complète, consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT), ou encore à d'autres corticostéroïdes.
- La préparation est également contre-indiquée chez les patients présentant des lésions virales (p. ex. herpès simplex et varicelle) de la peau, des infections cutanées d'origine bactérienne ou fongique, des infections parasitaires, des manifestations cutanées de la tuberculose ou de la syphilis, des éruptions faisant suite à la vaccination, une rosacée, de l'acné commune, une dermatite périorale, un prurit périanal et génital, un prurit sans inflammation ainsi que des dermatoses chez les enfants, y compris la dermatite et l'érythème fessier.
- CUTIVATE[®] n'est pas indiqué pour une application ophtalmique topique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On doit conseiller aux patients d'informer tout médecin qu'ils consultent de leur utilisation antérieure de corticostéroïdes.

CUTIVATE[®] ne doit pas être utilisé sous un pansement occlusif en raison du risque accru d'exposition générale et d'infection. Si le produit est utilisé sous un pansement occlusif, sur de grandes surfaces ou sur le visage, le cuir chevelu, les aisselles ou le scrotum, l'absorption pourrait être suffisante pour entraîner une inhibition de la fonction surrénalienne ainsi que d'autres effets généraux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Immunitaire et Ophtalmologique).

Cardiovasculaire

On doit prendre les précautions appropriées si on utilise des corticostéroïdes topiques chez des patients qui présentent une dermatite de stase ou d'autres maladies de la peau s'accompagnant d'une altération de la circulation sanguine.

L'utilisation de corticostéroïdes autour d'ulcères de jambe chroniques peut être associée à une fréquence plus élevée de réactions d'hypersensibilité localisées et à un risque accru d'infection localisée.

Endocrinien/métabolisme

L'absorption générale des corticostéroïdes topiques peut donner lieu à une inhibition réversible de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) susceptible d'entraîner une insuffisance glucocorticostéroïdienne après l'arrêt du traitement. Chez certains patients, des manifestations du syndrome de Cushing, l'hyperglycémie et la glycosurie peuvent également être

causées par l'absorption générale du médicament pendant le traitement.

Les patients qui doivent appliquer un stéroïde topique sur une grande surface doivent faire l'objet d'une évaluation périodique visant à déceler tout signe d'inhibition de la fonction de l'axe HHS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et épreuves de laboratoire). Parmi les autres situations qui augmentent l'absorption générale, on compte l'application de corticostéroïdes topiques sur des zones intertrigineuses (p. ex., les aisselles) et l'usage prolongé. Il existe d'autres facteurs de risque pouvant aggraver les effets généraux, entre autres une hydratation accrue de la couche cornée, l'application sur des zones de peau mince (p. ex., le visage) ou une peau éraflée, l'utilisation dans des situations où la barrière cutanée est altérée, l'application sur une grande surface cutanée et, enfin, la présentation et la puissance du corticostéroïde topique.

À des doses équivalentes, les enfants peuvent être davantage prédisposés à une toxicité générale en raison du rapport plus élevé entre leur surface corporelle et leur poids (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Enfants).

On doit utiliser les stéroïdes topiques avec prudence chez les patients atteints de psoriasis, car des cas de récurrence réactionnelle, d'acquisition d'une tolérance, de risque de psoriasis pustuleux généralisé et de toxicité locale ou générale causée par l'altération fonctionnelle de la barrière cutanée ont été signalés. En cas d'utilisation pour le traitement du psoriasis, une supervision étroite du patient est importante.

En cas d'inhibition de la fonction de l'axe HHS, on doit tenter de mettre fin au traitement en réduisant la fréquence d'application ou de passer à un corticostéroïde moins puissant. Le rétablissement de la fonction de l'axe HHS est généralement rapide et complet après l'arrêt de la corticothérapie topique. À l'occasion, des signes et des symptômes d'insuffisance glucocorticostéroïdienne peuvent commander l'ajout de corticostéroïdes par voie générale. Pour obtenir des renseignements sur l'ajout de corticostéroïdes par voie générale, consultez les renseignements thérapeutiques de ces produits.

Immunitaire

Les corticostéroïdes topiques peuvent accroître le risque d'infection et notamment aggraver les infections cutanées, masquer des infections ou entraîner des surinfections. Les plis cutanés créent des conditions de chaleur et d'humidité particulièrement favorables aux infections. Si une infection cutanée concomitante apparaît, on doit cesser l'utilisation de CUTIVATE[®] et administrer un antimicrobien.

Ophthalmologique

La prudence est de mise si la préparation doit être appliquée sur des lésions près de l'œil parce que l'absorption générale peut causer une hausse de la pression intraoculaire, l'apparition d'un glaucome ou la formation de cataractes.

Sensibilité

Les réactions d'hypersensibilité localisées (voir EFFETS INDÉSIRABLES) peuvent

s'apparenter aux symptômes du trouble pris en charge. En cas de réaction d'hypersensibilité, on doit cesser l'utilisation du médicament et instaurer le traitement approprié.

Un diagnostic de dermatite de contact allergique due aux corticostéroïdes est habituellement posé en l'absence de guérison plutôt qu'en présence d'une exacerbation clinique, comme c'est le cas avec la plupart des produits topiques ne contenant pas de corticostéroïde. Les soupçons d'hypersensibilité doivent être corroborés par des épreuves épicutanées diagnostiques appropriées.

Peau

CUTIVATE[®] contient l'excipient imidazolidinylurée qui libère des traces de formaldéhyde sous forme de sous-produit. Le formaldéhyde peut causer une sensibilité allergique ou une irritation au contact de la peau.

En cas d'irritation, on doit cesser l'emploi de CUTIVATE[®] et instaurer le traitement approprié.

L'usage prolongé de préparations topiques de corticostéroïdes peut causer des vergetures ou une atrophie de la peau ou des tissus sous-cutanés. La prudence est de mise si les corticostéroïdes topiques sont appliqués sur des lésions au visage, à l'aîne ou aux aisselles, puisque ces régions sont plus sujettes aux changements atrophiques que d'autres régions du corps. Il est important de surveiller fréquemment ces régions si elles doivent être traitées. En cas d'atrophie cutanée, on doit mettre fin au traitement.

L'usage de stéroïdes topiques pour le traitement du psoriasis appelle à la prudence, car des cas de récurrence réactionnelle, d'acquisition d'une tolérance, de risque de psoriasis pustuleux généralisé et d'apparition d'une toxicité locale ou générale causée par l'altération fonctionnelle de la barrière cutanée ont été signalés. En cas d'utilisation pour le traitement du psoriasis, une supervision étroite du patient est importante.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il existe peu de données sur l'utilisation du propionate de fluticasone chez la femme enceinte. Les corticostéroïdes se sont avérés tératogènes chez les animaux de laboratoire lorsqu'ils étaient administrés par voie générale à des doses relativement faibles. Les corticostéroïdes plus puissants se sont révélés tératogènes après une application cutanée chez les animaux de laboratoire. La pertinence pour l'être humain de ces données provenant d'études chez l'animal n'a pas été établie. CUTIVATE[®] doit être utilisé durant la grossesse uniquement si les bienfaits attendus pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus. On doit utiliser la quantité minimale durant la période la plus brève possible.

Femmes qui allaitent : Les corticostéroïdes administrés par voie générale sont excrétés dans le lait maternel humain et pourraient freiner la croissance, gêner la production endogène de corticostéroïdes ou causer d'autres effets indésirables. Lorsqu'on a obtenu des taux plasmatiques mesurables après administration par voie sous-cutanée de propionate de fluticasone à des rates de laboratoire en lactation, on a constaté la présence du médicament dans le lait. On ignore si l'administration topique de corticostéroïdes peut entraîner une absorption générale suffisante pour produire des quantités décelables dans le lait maternel humain. Comme de nombreux

médicaments passent dans le lait maternel humain, on doit faire preuve de prudence lorsque CUTIVATE[®] est administré à une femme qui allaite. CUTIVATE[®] doit être utilisé durant l'allaitement uniquement si les bienfaits attendus pour la mère justifient les risques pour le nourrisson. Si CUTIVATE[®] est employé durant l'allaitement, on ne doit pas l'appliquer sur les seins afin d'éviter une ingestion accidentelle par le nourrisson.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants et les nourrissons n'ont pas été établies. Étant donné que le rapport entre la surface corporelle et la masse corporelle est plus grand chez les enfants que chez les adultes, le risque d'inhibition de la fonction de l'axe HHS induite par les corticostéroïdes topiques est accru chez les enfants. Le risque d'insuffisance glucocorticostéroïdienne après l'arrêt du traitement et de syndrome de Cushing pendant le traitement est également accru. Des effets indésirables, dont des vergetures, ont été signalés lorsque des corticostéroïdes topiques étaient utilisés de façon inappropriée chez les nourrissons et les enfants. Le calcul de la dose appropriée pour les enfants doit tenir compte du rapport plus élevé entre la surface corporelle et le poids.

On a signalé une inhibition de la fonction de l'axe HHS, un syndrome de Cushing et une hypertension intracrânienne chez des enfants ayant reçu des corticostéroïdes topiques. Chez les enfants, l'insuffisance surrénalienne se traduit, entre autres, par un retard de la croissance staturale, un retard du gain pondéral, de faibles taux de cortisol plasmatique et l'absence de réponse à la stimulation par l'ACTH. L'hypertension intracrânienne se manifeste entre autres par un bombement des fontanelles, des céphalées et un œdème papillaire bilatéral. Une corticothérapie de longue durée peut perturber la croissance et le développement des enfants.

Dans la mesure du possible, on doit éviter la corticothérapie topique continue à long terme puisque l'inhibition de la fonction surrénalienne devient plus probable. Lors de l'emploi de CUTIVATE[®], on doit prendre soin d'appliquer seulement la quantité minimale requise pour obtenir des bienfaits thérapeutiques.

Gériatrie (> 65 ans) : En général, il convient d'utiliser les corticostéroïdes topiques avec prudence chez les personnes âgées, compte tenu de leur fragilité cutanée accrue, de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque ainsi que de maladies concomitantes ou de polypharmacothérapie chez ces patients. La fréquence plus élevée d'atteinte hépatique ou rénale dans ce groupe peut retarder l'élimination du produit si ce dernier passe dans la circulation générale. Par conséquent, il convient d'utiliser la quantité minimale requise pour obtenir les bienfaits cliniques escomptés, durant la période la plus brève.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique : En cas d'absorption générale, le métabolisme et l'élimination peuvent être retardés, ce qui accroît le risque de toxicité générale; il convient donc d'utiliser la quantité minimale requise pour obtenir les bienfaits cliniques escomptés, durant la période la plus brève.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les tests suivants peuvent être utiles pour diagnostiquer l'inhibition de la fonction de l'axe HHS chez les patients : stimulation par l'ACTH, analyse du taux de cortisol plasmatique du matin et du taux de cortisol libre urinaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au cours des essais cliniques contrôlés, la fréquence totale des effets indésirables associés à l'emploi de CUTIVATE® a été d'environ 4 %. Ces effets indésirables étaient légers, spontanément résolutifs et comprenaient principalement le prurit, la sécheresse, l'engourdissement des doigts et la sensation de brûlure. Ces réactions ont été observées chez 2,9 %, 1,2 %, 1,0 % et 0,6 % des patients, respectivement.

Les réactions locales suivantes, quoique peu fréquentes, ont aussi été rapportées avec l'emploi d'autres corticostéroïdes topiques et peuvent se manifester plus souvent avec l'emploi de pansements occlusifs, surtout dans le cas de corticostéroïdes plus puissants. Ces réactions sont indiquées à peu près par ordre décroissant de survenue : irritation, sécheresse, folliculite, éruptions acnéiformes, hypopigmentation, dermatite périorale, dermatite de contact allergique, surinfection, atrophie cutanée, vergetures, dilatation des vaisseaux sanguins superficiels et miliaire. On a également fait état de cas d'évolution du psoriasis en plaques chronique en psoriasis pustuleux après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement à l'aide de stéroïdes topiques puissants.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Dans le cadre d'une étude clinique comparant l'emploi de la crème CUTIVATE® 1 fois et 2 fois par jour, les effets indésirables locaux (≥ 1 %) qui ont été considérés comme liés au médicament sont résumés au Tableau 1. En outre, les effets indésirables liés au médicament moins fréquents (< 1 %) survenus pendant cette étude sont présentés à la suite du Tableau 1.

Tableau 1 Effets indésirables liés au médicament ($\geq 1\%$) lors d'une étude clinique comparant l'emploi de CUTIVATE® 1 fois et 2 fois par jour

Classification par système ou organe (Terme privilégié)	CUTIVATE® 1 f.p.j. <i>n</i> = 125	CUTIVATE® 2 f.p.j. <i>n</i> = 125
Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané		
Eczéma infecté	1 (0,8 %)	2 (1,6 %)
Exacerbation de l'eczéma	4 (3,0 %)	1 (0,8 %)
Érythème	0	2 (1,6 %)
Sensation de brûlure	0	2 (1,6 %)
Irritation cutanée	6 (4,5 %)	1 (0,8 %)
Prurit	2 (1,5 %)	3 (2,3 %)
Exacerbation du prurit	4 (3,0 %)	1 (0,8 %)

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané : infection cutanée, verrues virales, herpès simplex, impétigo, dermatite atopique, eczéma, picotements, folliculite, ampoules, sécheresse de la peau

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation du produit. Comme ils sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, infection opportuniste

Troubles endocriniens : inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, y compris gain de poids ou obésité, retard du gain pondéral ou de la croissance chez les enfants, traits cushingoïdes (p. ex., faciès lunaire, obésité tronculaire), baisse des taux de cortisol endogène, hyperglycémie et glycosurie, hypertension, ostéoporose

Troubles oculaires : cataracte, glaucome

Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané : prurit, sensation locale de brûlure, amincissement de la peau, atrophie, vergetures, télangiectasie, changements de pigmentation, hypertrichose, dermatite de contact d'origine allergique, exacerbation des symptômes sous-jacents, psoriasis pustuleux, érythème, éruption cutanée, urticaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Il a été démontré que l'administration concomitante de médicaments pouvant inhiber l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., ritonavir, itraconazole) freine le métabolisme des corticostéroïdes, ce qui se traduit par une augmentation de l'exposition générale. L'importance de cette interaction sur le plan clinique est fonction de la dose et de la voie d'administration des corticostéroïdes ainsi que de la puissance de l'inhibiteur du CYP3A4.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- On doit dire aux patients d'utiliser CUTIVATE[®] pendant la plus courte période nécessaire pour obtenir les résultats souhaités, puisque les corticostéroïdes peuvent inhiber la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et causer une atrophie cutanée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- CUTIVATE[®] est réservé à un usage topique et n'est pas destiné à un usage ophtalmique.

À des doses équivalentes, les enfants peuvent être davantage prédisposés à une toxicité générale

en raison du rapport plus élevé entre leur surface corporelle et leur poids.

CUTIVATE[®] doit être employé avec prudence chez les personnes de plus de 65 ans, car ces dernières peuvent être plus sujettes à l'absorption percutanée du produit et aux effets éventuels d'une absorption générale. La fréquence plus élevée d'insuffisance hépatique ou rénale dans ce groupe peut retarder l'élimination du produit en cas d'absorption par voie générale.

Posologie recommandée et modification posologique

Eczéma : Appliquer une mince couche de CUTIVATE[®] sur la région cutanée touchée 1 ou 2 fois par jour. Frotter délicatement pour faire pénétrer.

Autres dermatoses corticosensibles : Appliquer une mince couche de CUTIVATE[®] sur la région cutanée touchée 2 fois par jour. Frotter délicatement pour faire pénétrer.

Une fois les symptômes maîtrisés, on doit éviter d'interrompre brusquement la corticothérapie topique, car la dermatose préexistante pourrait réapparaître.

Si le trouble cutané ne s'atténue pas en l'espace de 2 à 4 semaines, on doit revoir le diagnostic et le traitement.

Pédiatrie : CUTIVATE[®] n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : CUTIVATE[®] doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées en raison du risque accru d'insuffisance rénale ou hépatique chez ces patients.

Insuffisance rénale ou hépatique : Il convient d'utiliser la quantité minimale permettant d'obtenir les bienfaits cliniques escomptés, et ce, durant la période la plus brève (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique).

Oubli d'une dose

Toute dose oubliée doit être appliquée dès que possible. On doit ensuite poursuivre le traitement selon la fréquence prescrite (ne pas appliquer de dose supplémentaire).

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

CUTIVATE[®] appliqué de façon topique peut être absorbé en quantité suffisante pour produire des effets généraux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le surdosage ou l'usage inapproprié chronique peut entraîner l'apparition de signes d'hypercorticisme. Comme pour tout corticostéroïde, le traitement doit être interrompu si de tels signes apparaissent. Compte tenu du risque d'insuffisance glucocorticostéroïdienne, il est important de mettre fin au traitement progressivement en réduisant la fréquence d'application ou en remplaçant le médicament par un corticostéroïde moins puissant. La poursuite du traitement sera fonction des indications cliniques.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le propionate de fluticasone est un corticostéroïde de synthèse fluoré. Comme les autres corticostéroïdes topiques, le propionate de fluticasone possède des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. De façon générale, le mode d'action anti-inflammatoire des stéroïdes topiques n'est pas clair. On croit cependant que les corticostéroïdes agissent par stimulation de la synthèse d'une famille de protéines, les lipocortines, qui inhibent la phospholipase A₂. Selon l'hypothèse avancée, ces protéines moduleraient la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation, comme les prostaglandines et les leucotriènes, en empêchant la libération de leur précurseur commun : l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est libéré des phospholipides des membranes cellulaires par la phospholipase A₂.

L'importance de l'absorption percutanée des corticostéroïdes topiques est déterminée par de nombreux facteurs, notamment le véhicule utilisé et l'intégrité de la barrière épidermique. Il n'a pas été démontré que l'application d'hydrocortisone et d'un pansement occlusif pendant un maximum de 24 heures accroît la pénétration; cependant, l'occlusion d'hydrocortisone pendant 96 heures accroît la pénétration de façon marquée. Les corticostéroïdes topiques peuvent être absorbés par la peau intacte normale; l'inflammation et/ou d'autres processus morbides de la peau augmentent cette absorption percutanée.

Le propionate de fluticasone est lipophile et présente une forte affinité pour le récepteur des glucocorticoïdes. Par contre, il présente une faible affinité pour le récepteur de la progestérone et pratiquement aucune affinité pour les récepteurs des minéralocorticoïdes, des œstrogènes ou de l'androgène. L'activité thérapeutique des glucocorticoïdes est liée à la demi-vie du complexe glucocorticoïde-récepteur. La liaison du propionate de fluticasone au récepteur des glucocorticoïdes s'effectue rapidement.

La demi-vie du complexe propionate de fluticasone-récepteur glucocorticoïde est d'environ 10 heures.

Chez les volontaires humains, le propionate de fluticasone a été 9,5 fois plus puissant que l'acétonide de fluocinolone et d'une puissance intermédiaire entre celle du 17-valérate de bétaméthasone (moins puissant) et celle du 17-propionate de clobétasol (plus puissant).

Le propionate de fluticasone absorbé par la voie générale est rapidement métabolisé dans le foie en acide 17-bêta-carboxylique au cours d'une hydrolyse catalysée par l'estérase; cet acide

n'exerce pas d'activité glucocorticoïde ou anti-inflammatoire importante.

Pharmacocinétique chez l'être humain

Absorption : Les caractéristiques pharmacocinétiques du propionate de fluticasone après son administration à l'être humain sont similaires à celles notées avec d'autres glucocorticostéroïdes, à part une biodisponibilité extrêmement faible après l'administration orale. Cette faible biodisponibilité orale, doublée d'une clairance plasmatique élevée et d'une bonne élimination des métabolites par voie biliaire, accroît les effets topiques par rapport aux effets généraux.

Distribution : Des doses uniques de 2 milligrammes (mg), administrées par voie intraveineuse à des volontaires en santé, ont permis de constater que la clairance du propionate de fluticasone est à peu près la même que le débit hépatique, la clairance rénale représentant moins de 1 %. Ces résultats indiquent que l'extraction hépatique est presque complète et la biodisponibilité presque nulle après l'administration orale. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3 heures, et le volume de distribution, d'environ 260 L.

Métabolisme : Les données pharmacocinétiques concernant l'être humain indiquent que la clairance est élevée par rapport à la circulation hépatique. Par conséquent, le métabolisme de premier passage est important et la biodisponibilité négligeable après l'administration orale.

Élimination : Des études réalisées sur le propionate de fluticasone radiomarqué et non marqué, administré par voie orale à des volontaires humains, indiquent que la majeure partie de la dose (de 87 à 100 %) est excrétée dans les selles, jusqu'à 75 % du médicament étant inchangé, selon la dose administrée. De 1 à 5 % de la dose est éliminée sous forme de métabolites par voie urinaire.

Occlusion

La faible pénétration du propionate de fluticasone, déduite à partir des effets minimaux sur la fonction de l'axe HHS, a également été étayée par les faibles concentrations plasmatiques obtenues après l'application cutanée. L'application de 12,5 grammes (g) de crème de propionate de fluticasone à 0,05 %, 2 fois par jour pendant 21 jours sans occlusion, chez des volontaires de sexe masculin en santé a donné lieu à des concentrations plasmatiques minimales généralement inférieures au seuil de détection (0,05 ng/mL) tout au long de l'étude.

Les plus hautes concentrations plasmatiques minimales (de 0,069 à 0,39 ng de propionate de fluticasone/mL) ont été observées après l'application de 50 g de crème de propionate de fluticasone à 0,05 %, 2 fois par jour, sous occlusion pendant 5 jours.

Inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

Aucun signe d'inhibition de la fonction de l'axe HHS n'a été observé chez les 45 volontaires en santé qui ont appliqué d'importantes quantités (entre 30 et 50 g par jour) de crème de propionate de fluticasone de façon répétée, avec ou sans pansement occlusif, et ce, malgré le fait que 15 des 45 volontaires ont appliqué la pommade de propionate de fluticasone à 0,05 % (concentration de pommade de 10 fois supérieure à celle actuellement sur le marché). Les effets minimaux sur l'axe HHS sont probablement le résultat de la pénétration relativement faible du propionate de fluticasone dans les diverses couches de la peau.

La crème de propionate de fluticasone à 0,05 % a entraîné une inhibition de la fonction de l'axe HHS en moins de 7 jours lorsqu'elle a été utilisée à une dose de 30 g par jour chez des personnes malades. Dans le cadre d'une étude sur les effets de la crème de propionate de fluticasone à 0,05 % sur la fonction de l'axe HHS, un total de 30 g par jour a été utilisé en 2 applications quotidiennes pendant 7 jours chez 6 patients atteints de psoriasis ou de dermatite atopique sur au moins 30 % de la surface corporelle. Un patient a présenté des signes d'inhibition surrénalienne après 6 jours de traitement, affichant un taux de cortisol plasmatique inférieur à la normale qui est revenu à un taux normal faible le lendemain. Chez un autre patient, le taux de cortisol plasmatique a baissé de 60 % par rapport au taux enregistré avant le traitement (sans toutefois jamais descendre au-dessous de la normale) après 2 jours de traitement. Le taux est demeuré bas pendant 48 heures, puis s'est rétabli au sixième jour de traitement. Les résultats de cette étude indiquent que la crème de propionate de fluticasone à 0,05 % peut entraîner une inhibition de la fonction de l'axe HHS après quelques jours de traitement à l'aide d'une dose de 30 g par jour.

Analyses de sensibilité

Des études spécialisées montrent que le propionate de fluticasone n'a aucun potentiel d'irritation, de sensibilisation au contact, de phototoxicité ou de photoallergénicité de contact, malgré les schémas posologiques énergiques employés. Dans le cadre de ces études spécialisées, les préparations de propionate de fluticasone en pommade (0,05 %) et en crème (0,005 % et 0,05 %) ont été appliquées à des volumes de 0,1 mL pendant un maximum de 26 jours.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température se situant entre 2 et 30 °C. Ne pas congeler. Garder hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La crème CUTIVATE[®] est offerte en tubes de 15, de 30 et de 60 g.

Chaque gramme de CUTIVATE[®] contient 500 microgrammes de propionate de fluticasone dans un excipient en crème.

Ingrédients non médicinaux : propylèneglycol, huile minérale, alcool cétostéarylique, polyoxyl-20 éther cétostéarylique, myristate d'isopropyle, phosphate disodique, acide citrique, eau purifiée et imidazolidinylurée comme agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

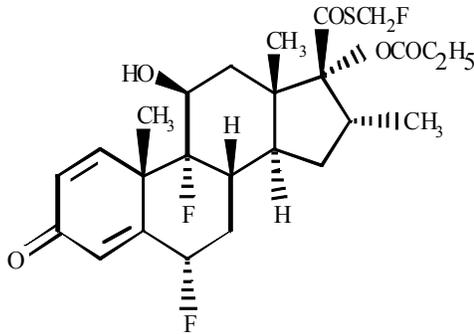
Nom propre : propionate de fluticasone (BAN, DCI, USAN)

Nom chimique : S-fluorométhyle 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -méthyle-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-diène-17 β -carbothioate

Formule moléculaire : C₂₅H₃₁F₃O₅S

Masse moléculaire : 500,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou blanc cassé

Solubilité :

- Le propionate de fluticasone est facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide;
- à peine soluble dans l'acétone, le dichlorométhane, l'acétate éthylique et le chloroforme;
- légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol à 95 %; et
- pratiquement insoluble dans l'eau.

Point de fusion : Le propionate de fluticasone se décompose sans fondre. Le début de la décomposition survient à environ 225 °C.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animaux

L'activité topique du propionate de fluticasone s'est révélée environ 2 fois plus élevée que celle de la bécloéthasone, selon le test de vasoconstriction de McKenzie.

Bien que l'activité vasoconstrictrice relative ne corresponde pas forcément à une efficacité thérapeutique relative similaire, une action anti-inflammatoire locale sans effets généraux a été démontrée au cours d'études menées sur des animaux de laboratoire et confirmée par des études de pharmacologie clinique réalisées chez l'humain.

Des études ont été effectuées sur des animaux pour évaluer la puissance anti-inflammatoire relative du médicament topique ainsi que sa puissance inhibitrice sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Elles ont démontré que le propionate de fluticasone a un indice thérapeutique avantageux (> 200 fois celui du dipropionate de bécloéthasone).

Des études ont été menées sur des rongeurs pour quantifier et comparer l'activité anti-inflammatoire du propionate de fluticasone après l'administration topique ainsi que la capacité à produire des effets généraux spécifiques associés aux corticostéroïdes après l'administration topique, orale ou parentérale.

L'action anti-inflammatoire topique a été mesurée chez le rat et la souris au moyen de la réaction inflammatoire à l'huile de croton appliquée sur l'oreille. Les résultats ont montré que le propionate de fluticasone était essentiellement aussi puissant que l'acétonide de fluocinolone, tant chez le rat que chez la souris.

On a évalué les réactions générales à des applications topiques répétées de propionate de fluticasone en mesurant l'involution du thymus et la diminution du taux de corticostérone plasmatique produite par le stress (inhibition de la fonction de l'axe HHS) chez le rat et la souris ainsi que l'atrophie surrénalienne chez le rat. Au cours de ces tests, le propionate de fluticasone a été de 50 à 100 fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone chez le rat (indice thérapeutique 56 fois plus grand) et 100 fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone chez la souris (indice thérapeutique relatif de 91). Par conséquent, chez les 2 espèces, la différence entre l'activité anti-inflammatoire topique et l'action générale après l'application topique a été nettement favorable au propionate de fluticasone.

La comparaison de l'action générale après l'administration topique et sous-cutanée de propionate de fluticasone révèle que, chez le rat et particulièrement chez la souris, le propionate de fluticasone est plus puissant lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée.

Chez le rat, on a comparé le propionate de fluticasone administré par voie sous-cutanée à l'alcool de bétaméthasone et à l'acétonide de fluocinolone en utilisant l'involution du thymus, l'atrophie surrénalienne et la suppression de la réaction granulomateuse induite par la carraghénine comme paramètres d'évaluation de l'activité générale. Le propionate de fluticasone a été équivalent en puissance à l'alcool de bétaméthasone et de 13 à 38 fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone.

Chez la souris, si l'on se fie à l'involution du thymus et à l'inhibition de la fonction de l'axe HHS, le propionate de fluticasone administré par voie sous-cutanée a été à peu près aussi puissant que l'alcool de bétaméthasone et environ 4 fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone.

Après l'administration par voie orale chez le rat, le propionate de fluticasone a provoqué une certaine involution du thymus, atrophie surrénalienne et inhibition de la fonction de l'axe HHS, mais a été de 6 à 38 fois moins puissant que l'alcool de bétaméthasone. Chez la souris, le propionate de fluticasone administré par voie orale a été de 60 à 200 fois moins puissant que l'alcool de bétaméthasone.

Pharmacodynamie

Le propionate de fluticasone a fait l'objet d'un large éventail de tests visant à vérifier s'il agit sur les hormones stéroïdiennes ou a des effets antihormonaux. Pour s'assurer d'obtenir une exposition générale importante, on a administré le propionate de fluticasone par voie sous-cutanée à des rats et à des souris; on a alors observé qu'il n'exerçait aucun effet androgène, anabolisant, œstrogène ni antigonadotrophique. Le propionate de fluticasone a fait preuve d'une certaine activité progestative chez le lapin à peine sevré et sensibilisé par les œstrogènes ainsi qu'une certaine activité antiandrogène et antiœstrogène. De plus, une faible activité antianabolisante, autre caractéristique des glucocorticostéroïdes puissants, a été observée chez le rat castré. Le propionate de fluticasone n'a pas eu d'effet minéralocorticostéroïde, mais il a provoqué une diurèse importante et une élimination considérable de sodium et de potassium par voie urinaire.

Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques concernant le rat et le chien indiquent que la clairance du produit est élevée par rapport au débit sanguin hépatique. Par conséquent, le métabolisme de premier passage est important et la biodisponibilité négligeable lors de l'administration par voie orale.

Des études portant sur la distribution du propionate de fluticasone radiomarqué chez le rat ont révélé que le médicament administré par voie orale est absorbé, puis éliminé par la voie biliaire au premier passage hépatique. Ainsi, seules des traces infimes de radioactivité passent dans la circulation générale.

Après l'administration intraveineuse (rat et chien), orale et sous-cutanée (souris, rat et chien), la plus grande partie de la dose radiomarquée est éliminée dans les selles, et si l'on en juge par les animaux ayant une canule dans le canal biliaire, la principale voie d'élimination est la bile. L'élimination rénale est peu importante, car elle touche moins de 5 % de la dose administrée par voie parentérale. On ne trouve aucune trace de médicament inchangé dans la bile du rat ou du chien. Toutefois, une quantité importante (jusqu'à 40 %) a été trouvée dans les selles des chiens auxquels on avait administré le propionate de fluticasone par voie orale.

Par conséquent, à la faible biodisponibilité orale du propionate de fluticasone prévue en raison d'un important métabolisme de premier passage s'ajoute une absorption incomplète à partir du

tractus gastro-intestinal, surtout chez le chien. La principale voie métabolique chez le rat, le chien et l'humain est l'hydrolyse du groupe carbothioate fluoré qui produit l'acide carboxylique inactif.

Après l'administration par voie orale à des rates (100 microgrammes [μg] par kilogramme [kg]) ou à des lapines (300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) gravides, une très faible fraction de la dose ($< 0,005\%$) a traversé la barrière placentaire.

Les études réalisées chez le rat après l'administration topique de crème ou de pommade de propionate de fluticasone radiomarqué ont montré qu'environ 5 % de la dose seulement est absorbée par la peau, et que la majeure partie est excrétée dans les selles. La majeure partie de la dose (73 %) est récupérée à la surface du site d'application. Le propionate de fluticasone est stable et n'est pas métabolisé par les enzymes dermiques lorsqu'il est incubé avec des homogénats de peau humaine *in vitro* ou lorsqu'il est appliqué sur la peau du rat.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les études de pharmacocinétique menées chez le rat ont montré que seulement 5 % de la dose topique est absorbée par la peau.

Cependant, l'administration par les voies intraveineuse et sous-cutanée permet de caractériser pleinement la toxicité après une exposition générale maximale.

Les résultats des études de toxicité aiguë portant sur le propionate de fluticasone administré en inhalation ou par les voies orale, sous-cutanée ou intraveineuse révèlent une grande marge d'innocuité par rapport à l'exposition prévue chez l'humain après l'application cutanée de préparations en pommade ou en crème contenant 0,005 % et 0,05 % de propionate de fluticasone, respectivement. L'exposition générale après l'application cutanée de crème à 0,05 % et de pommade à 0,005 % serait de 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et de 4,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectivement, en supposant une absorption percutanée chez l'être humain d'environ 5 % et l'utilisation de 90 g de crème ou de pommade par jour par une personne de 50 kg. Les valeurs de la dose létale médiane (DL_{50}) approximative sont indiquées dans le Tableau 2.

Tableau 2 Valeurs approximatives de la DL₅₀ chez l'animal

Espèce	Voie	DL ₅₀ approximative (mg/kg)
Souris	Orale	> 1 000
Rat	Orale	> 1 000
Souris	Sous-cutanée	> 1 000
Rat	Sous-cutanée	> 1 000
Rat	Intraveineuse	> 2
Rat	Inhalation	> 1,66
Chien	Inhalation	> 0,82

De fortes doses orales de 1 g/kg ont été bien tolérées tant par la souris que par le rat. Les seuls changements (réversibles) observés ont été un ralentissement de la croissance et une déplétion corticale du thymus, mise en évidence au microscope, chez les animaux sacrifiés 3 jours après l'administration du médicament.

Des doses de propionate de fluticasone de 1 g/kg ont été administrées par voie sous-cutanée à des souris et à des rats. Progressivement, l'état des animaux s'est détérioré et ils ont perdu du poids; on a observé une déplétion du thymus et diverses lésions associées à un système immunitaire affaibli. En outre, on a constaté la présence d'ulcères gastriques causés par les corticostéroïdes. Ces changements sont des réactions prévisibles à la glucocorticothérapie. La non-réversibilité des effets thymiques observés chez les animaux traités par voie sous-cutanée est presque certainement due au dépôt du corticostéroïde insoluble et à son lessivage à partir du point d'injection.

Les seuls changements observés à la suite de l'administration intraveineuse de 2 mg/kg de propionate de fluticasone à des rats ont été une certaine inertie immédiatement après le traitement et une involution du thymus réversible.

Toxicité chronique

Des études de toxicité subaiguë ont été menées chez des rats adultes et jeunes durant des périodes d'au plus 35 jours et chez des beagles durant des périodes pouvant atteindre 44 jours. Le propionate de fluticasone a été administré de la façon décrite dans le Tableau 3.

Tableau 3 Toxicité subaiguë chez le rat et le beagle

Espèce	Voie	Posologie*	Durée
Rat	Orale (gavage)	1000 µg/kg/jour	15 jours
Chien	Orale (gavage)	3000 µg/kg/jour	7 jours
Rat	Sous-cutanée	250/90 µg/kg/jour	36 jours
		10 µg/kg/jour	35 jours
Chien	Sous-cutanée	160 µg/kg/jour	36 jours
Rat	Inhalation	60 µg/L/jour	7 jours
		18,2 µg/L/jour	14 jours
		475 µg/L/jour	30 jours
Chien	Inhalation	20 mg/animal/jour	10 jours
		9 mg/animal/jour	44 jours

* Administration de la dose maximale de propionate de fluticasone

Les observations cliniques ont été semblables pour toutes les voies d'administration chez les 2 espèces, soit une réduction du gain de poids et une détérioration générale de l'état. Les études sur l'inhalation menées chez le chien ont révélé des signes cliniques associés à l'administration d'un glucocorticoïde puissant et cadraient avec les symptômes du syndrome de Cushing canin.

Les paramètres tant hématologiques que biochimiques ont présenté des altérations caractéristiques du surdosage glucocorticostéroïdien. On a constaté des effets sur les hématies ainsi qu'une leucopénie caractéristique résultant d'une lymphopénie accompagnée d'une neutrophilie. On a par ailleurs observé une diminution du cortisol et de la corticostérone endogènes chez le chien et le rat, respectivement.

Les signes pathologiques mis en évidence à l'examen microscopique concordaient encore une fois avec l'administration d'un glucocorticoïde puissant : une atrophie thymique et surrénalienne, une déplétion lymphoïde chez le rat et le chien ainsi qu'une vacuolisation glycogénique du foie chez le chien.

Il n'y a pas eu d'effet spécifique sur la maturation des jeunes rats après l'administration par voie sous-cutanée.

L'application d'une préparation en crème contenant du propionate de fluticasone à 0,05 % et en pommade contenant 0,05, 0,10 ou 0,20 % p/p de propionate de fluticasone sur la peau éraflée du rat pendant au plus 35 jours n'a pas compromis la guérison des lésions cutanées. Un certain amincissement de la peau a été observé au point d'application. Les effets prévus des glucocorticoïdes, à savoir une réduction du gain de poids et de légères modifications des paramètres hématologiques et biochimiques, ont été observés. Cependant, l'absorption du

propionate de fluticasone a été faible puisqu'aucune différence significative n'a été notée entre le taux de corticostérogène mesuré chez les animaux traités et les animaux témoins.

La pommade de propionate de fluticasone à des concentrations de 0,05, de 0,10 et de 0,20 % p/p a été bien tolérée lors d'applications quotidiennes sur la peau du rat pendant 26 semaines. Un amincissement de la peau aux points d'application, attribuable à un amincissement léger ou modéré du collagène dermique, ainsi qu'une perte adipeuse ont été observés.

L'administration topique quotidienne de pommade de propionate de fluticasone à 0,8 % p/p sous occlusion pendant un maximum de 6,5 heures par jour à des beagles, pendant 26 semaines, a également été bien tolérée. Un papillome unique a été décelé au point de traitement chez 2 chiens ayant reçu la dose élevée. Cela pourrait être une conséquence de l'immunosuppression locale. Trois chiens ayant reçu la dose élevée présentaient des opacités cornéennes diffuses modérées ou importantes à la fin du traitement. Ces animaux ont eu des infections oculaires intercurrentes pendant l'étude. La sensibilité accrue aux infections oculaires de ces chiens pourrait en partie être le résultat de l'effet immunosuppresseur reconnu des corticostéroïdes.

Mutagenicité

Le propionate de fluticasone n'a pas produit de mutation génique chez les micro-organismes procaryotes, et il n'y a eu aucun signe de toxicité ni de mutation génique *in vitro* dans les cellules eucaryotes de hamster chinois. Le médicament n'a pas produit de mutation ponctuelle dans l'épreuve de détermination de la dérivation génétique et n'a pas fait preuve de conversion génique dans les cellules de levure. Aucun effet clastogène significatif n'a été observé dans les lymphocytes périphériques humains cultivés *in vitro*, et le propionate de fluticasone – administré à fortes doses par voie orale ou sous-cutanée – n'a pas fait preuve d'un effet clastogène lors du test du micronoyau chez la souris. De plus, le médicament n'a pas retardé la division érythroblastique dans la moelle osseuse.

Reproduction et tératologie

Des études portant sur l'administration par voie sous-cutanée de 150 µg/kg/jour et de 100 µg/kg/jour du médicament à la souris et au rat, respectivement, ont révélé une toxicité maternelle et fœtale caractéristique des glucocorticostéroïdes puissants, y compris une réduction du gain pondéral maternel, un retard de la croissance embryonnaire, une fréquence accrue du retard de l'ossification crânienne ainsi que de l'omphalocèle et de la fente palatine chez le rat et la souris, respectivement. Chez la lapine, des doses de 30 µg/kg/jour et plus administrées par voie sous-cutanée ont été incompatibles avec la poursuite de la gestation. Cela n'a rien d'étonnant, car le lapin est particulièrement sensible à la glucocorticothérapie.

Après l'administration orale de propionate de fluticasone à des doses atteignant 300 µg/kg à la lapine, on n'a observé aucun effet chez la mère ni aucune augmentation de la fréquence des malformations externes, viscérales ou squelettiques chez le fœtus. Une très petite fraction (< 0,005 %) de la dose a traversé la barrière placentaire après l'administration par voie orale à la rate (100 µg/kg/jour) et à la lapine (300 µg/kg/jour).

Carcinogénicité

Le traitement n'a pas eu d'effet sur le type ou la fréquence des néoplasmes pendant une étude

d'oncogénicité cutanée de 80 semaines, effectuée chez la souris traitée à l'aide d'une pommade de propionate de fluticasone à 0,05 %, ni pendant une étude de 18 mois réalisée chez la souris recevant du propionate de fluticasone par voie orale (gavage) à des doses pouvant atteindre 1 mg/kg/jour. Au cours d'une étude menée chez des rats et ayant duré leur vie entière (2 ans), l'inhalation par le museau seulement de doses atteignant 57 µg/kg/jour a augmenté la fréquence des tumeurs des glandes mammaires, du foie et du pancréas. Cela n'a toutefois pas été considéré comme la preuve d'un effet tumorigène du propionate de fluticasone, vu l'absence de données statistiques à l'appui de cet accroissement et compte tenu des données antérieures sur la fréquence des tumeurs.

Tolérabilité locale

L'irritation a été légère ou nulle après l'application de préparations en pommade contenant jusqu'à 0,1 % de propionate de fluticasone, soit en doses quotidiennes pendant 35 jours sur la peau du rat ou en dose unique comme test (avec ou sans occlusion) sur la peau intacte ou éraflée du cobaye. Une irritation négligeable s'est manifestée après l'application de crème ou de pommade de propionate de fluticasone (contenant jusqu'à 0,05 % p/p de propionate de fluticasone) en doses uniques avec occlusion sur la peau intacte et éraflée et dans le cadre d'une série de 4 doses quotidiennes répétées sans occlusion sur la peau intacte du cobaye.

Une application unique de crème de propionate de fluticasone à 0,05 % p/p sur la peau éraflée du rat n'a pas modifié le processus de cicatrisation normal.

Selon le test de Draize modifié, le propionate de fluticasone micronisé est non irritant pour l'œil du lapin. Chez le cobaye, le test à adjuvant incomplet effectué pour évaluer la sensibilisation de contact a été entièrement négatif.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Cutivate**[®]
Propionate de fluticasone

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de CUTIVATE[®] pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de CUTIVATE[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser CUTIVATE[®] :

CUTIVATE[®] est utilisé pour aider à soulager la rougeur et les démangeaisons causées par certaines affections de la peau chez des personnes âgées de plus de 12 ans.

Les effets de ce médicament :

CUTIVATE[®] contient du propionate de fluticasone, un agent qui appartient à un groupe de médicaments appelés *stéroïdes*. Les stéroïdes aident à réduire la rougeur, l'enflure et les démangeaisons de la peau.

On les appelle « stéroïdes topiques » parce qu'ils sont appliqués sur la peau (on ne doit pas les confondre avec les stéroïdes anabolisants, qui sont pris sous forme de comprimé ou d'injection, et dont certains culturistes font un mauvais usage).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas CUTIVATE[®] si vous êtes allergique au propionate de fluticasone, à d'autres corticostéroïdes ou à n'importe lequel des autres ingrédients de CUTIVATE[®] (voir **Les ingrédients non médicinaux sont :**).

N'utilisez pas cette crème pour traiter les troubles cutanés ci-dessous, car elle pourrait les aggraver :

- Acné
- Infection de la peau causée par une bactérie, un champignon ou un virus (p. ex., herpès simplex et varicelle), manifestations cutanées de la tuberculose ou réaction cutanée à la suite

- d'une vaccination récente
- Démangeaisons sans inflammation
- Démangeaisons de l'anus ou des parties génitales
- Ne pas appliquer la crème dans les yeux ni près des yeux.
- Rosacée (problème touchant la peau du visage et causant une rougeur anormale du nez, des joues, du menton, du front ou du visage entier, s'accompagnant ou non de minuscules vaisseaux sanguins visibles, bosses [papules] ou bosses remplies de pus [pustules]).
- Dermatite (éruption cutanée) autour de la bouche

L'ingrédient médicamenteux est :

Le propionate de fluticasone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Imidazolidinylurée comme agent de conservation. Dans votre corps, la transformation de l'imidazolidinylurée peut libérer du formaldéhyde qui peut causer une rougeur et des démangeaisons (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les autres ingrédients non médicinaux sont les suivants : propylène glycol, huile minérale, alcool cétostéarylique, polyoxyl-20 éther cétostéarylique, myristate d'isopropyle, phosphate disodique, acide citrique et eau purifiée.

La présentation :

Crème à 0,05 %

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser CUTIVATE[®] si :

- vous avez déjà dû cesser l'emploi d'un médicament similaire parce que vous étiez allergique ou qu'il a entraîné des problèmes;
- on vous a dit que vous étiez allergique au formaldéhyde;
- vous avez une maladie de peau (peu importe laquelle) autour d'un ulcère de jambe; l'emploi d'un corticostéroïde topique pourrait augmenter le risque de réaction allergique ou d'infection autour de l'ulcère;
- vous avez une autre inflammation touchant la peau de la jambe et causée par une mauvaise circulation

- (dermatite de stase);
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, ou encore si vous allaitez; pendant l'allaitement, n'appliquez pas CUTIVATE® sur vos seins afin d'éviter son ingestion accidentelle par le bébé;
 - souffrez d'un problème aux reins ou au foie.

Si vous avez plus de 65 ans, utilisez CUTIVATE® avec prudence.

Utilisez CUTIVATE® seulement durant la période prescrite par votre médecin. Si votre état ne s'est pas amélioré dans les 2 à 4 semaines suivant le début du traitement, parlez-en à votre médecin.

N'utilisez pas de pansement occlusif sur la peau où la crème a été appliquée.

L'application de corticostéroïdes topiques durant une longue période – plus précisément sur une grande surface ou sur des parties sensibles comme le visage, dans les plis comme les aisselles ou l'aîne, ou encore sur la peau éraflée – augmente la probabilité d'absorption du produit dans la circulation sanguine et donc d'effets secondaires.

CUTIVATE® ne doit pas être appliqué sur le visage ni dans les plis cutanés comme l'aîne ou les aisselles.

Évitez d'appliquer CUTIVATE® dans l'œil ou sur d'autres muqueuses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent influencer sur le mode d'action de CUTIVATE® ou augmenter le risque d'effets secondaires. Les médicaments suivants en font partie :

- ritonavir (contre le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]);
- itraconazole (contre les infections causées par des champignons).

Informez votre médecin et votre pharmacien de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre (ceux que vous achetez sans ordonnance) et les produits naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament est réservé à un usage topique (sur la peau) et ne doit pas être appliqué dans les yeux, la bouche ou le vagin.

CUTIVATE® ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

À moins que la crème ne serve au traitement des mains, lavez-vous les mains après l'application de CUTIVATE®.

Donnez le temps à CUTIVATE® d'être absorbé par la peau avant d'appliquer un produit hydratant.

Dose habituelle :

Utilisez CUTIVATE® selon les directives de votre médecin. Si vous avez des doutes quant à la quantité à utiliser ou à la fréquence d'application de CUTIVATE®, renseignez-vous auprès de votre médecin ou pharmacien. Appliquez une mince couche du produit 1 ou 2 fois par jour (selon ce que le médecin vous a prescrit) et frottez délicatement pour faire pénétrer; utilisez seulement la quantité nécessaire pour couvrir la région à traiter.

N'utilisez pas CUTIVATE® plus souvent ou en plus grande quantité que ce qui vous a été prescrit, ni sur de grandes surfaces pendant une longue période.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

Oubli d'une dose :

Appliquez CUTIVATE® dès que vous constatez votre oubli, puis continuez selon l'horaire habituel. N'appliquez pas une quantité supplémentaire de CUTIVATE® pour compenser la dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Si une quantité suffisante de CUTIVATE® est absorbée à travers votre peau et passe dans la circulation sanguine, des effets secondaires toucheront votre peau et pourraient affecter d'autres parties de votre corps. Certains des effets secondaires associés à CUTIVATE® sont énumérés ci-dessous :

Fréquents : démangeaisons

Peu fréquents : sensation locale de brûlure sur la peau

En cas de sensation de brûlure ou de démangeaisons localisées, ou si votre état s'aggrave, il n'est pas nécessaire de cesser d'utiliser CUTIVATE[®], mais vous devriez mentionner ces symptômes à votre médecin dès que possible.

L'utilisation de corticostéroïdes topiques peut être associée aux effets secondaires suivants :

- Sensation de brûlure, démangeaisons, irritation cutanée, sécheresse, inflammation des follicules pileux, pousse anormale de poils
- Vergetures
- Surinfection, acné
- Dermatite de contact d'origine allergique
- Érythème causé par la chaleur (miliaire)
- Amincissement de la peau, décoloration de la peau (hypopigmentation)

L'absorption de corticostéroïdes topiques dans la circulation générale peut être associée à des effets secondaires graves, tel le syndrome de Cushing (p. ex., après un usage prolongé, incorrect ou excessif). Voici quelques-uns des symptômes : gain de poids, visage arrondi (faciès lunaire) et obésité. Chez les enfants, il faut aussi être à l'affût d'un retard du gain de poids ou de la croissance. D'autres signes, précisés ci-après, peuvent être décelables seulement à l'aide d'analyses sanguines ou lors d'un examen médical : baisse du taux de cortisol (une hormone) dans le sang; hausse du taux de sucre dans le sang et l'urine; hypertension artérielle; opacité du cristallin dans l'œil (cataracte); augmentation de la pression dans l'œil (glaucome) et affaiblissement des os à cause d'une perte graduelle de minéraux (ostéoporose) pouvant nécessiter des examens additionnels après l'examen médical afin de vérifier si vous faites ou non de l'ostéoporose.

Si vous faites du psoriasis, de petits boutons remplis de pus pourraient apparaître sous votre peau. Cet effet secondaire très rare, appelé psoriasis pustuleux, se produit pendant ou après le traitement.

Vous devriez informer votre médecin de tout signe d'effet indésirable local ou général.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Réaction allergique : respiration sifflante et serrement dans la poitrine; enflure des paupières, du visage ou des lèvres; apparition de bosses sur la peau, d'urticaire ou d'éruptions cutanées (p. ex., rougeurs)			✓
Syndrome de Cushing : associé à l'absorption de corticostéroïdes topiques dans la circulation générale (p. ex., après un usage prolongé, incorrect ou excessif)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si CUTIVATE[®] cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver le produit à une température se situant entre 2 et 30 °C. Ne pas congeler. Garder hors de la portée des enfants.

Si votre médecin décide de mettre fin au traitement, ne gardez pas la crème inutilisée, sauf indication contraire du médecin.

N'oubliez pas : Ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à une autre personne, car cela pourrait lui faire du tort même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - en l'envoyant par la poste au Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.stiefel.ca> ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 23 août 2011

© 2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
® CUTIVATE est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.