

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr FLONASE®

vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone USP

50 µg par vaporisation dosée

Corticostéroïde pour la voie nasale

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

Date de révision :
26 août 2016

Numéro de contrôle : 194417

© 2016 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
FLONASE est une marque déposée de Glaxo Group Limited, 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.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	25
TOXICOLOGIE.....	27
RÉFÉRENCES	32
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	 33

PrFLONASE®

vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Intranasale	Vaporisateur nasal, 50 µg	Chlorure de benzalkonium, dextrose, cellulose et carboxyméthylcellulose sodique sous forme microcristalline, alcool phényléthylique, polysorbate 80 et eau purifiée

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FLONASE® (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est indiqué pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière et de la rhinite allergique apériodique, ainsi que pour la prise en charge de la douleur et de la pression ressenties dans la région sinusale associées à la rhinite allergique, chez les patients âgés de 4 à 17 ans.

Pédiatrie (< 4 ans) :

L'emploi du propionate de fluticasone n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 4 ans.

CONTRE-INDICATIONS

FLONASE® (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une hypersensibilité au propionate de fluticasone ou à l'un des composants de la préparation ou du contenant (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- les patients atteints d'infections fongiques, bactériennes ou tuberculeuses non traitées des voies respiratoires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients doivent être informés que l'effet optimal de FLONASE® (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) n'est atteint qu'après deux ou trois jours de traitement. Le

traitement de la rhinite saisonnière devrait, si possible, commencer avant l'exposition aux allergènes.

Bien que FLONASE[®] maîtrise la rhinite allergique saisonnière dans la plupart des cas, l'exposition à des concentrations anormalement élevées d'allergènes durant l'été commandera, dans certains cas, un traitement d'appoint approprié.

Dans la plupart des cas, le traitement par les corticostéroïdes ne doit pas être interrompu soudainement, mais graduellement. Les patients doivent informer les médecins consultés par la suite qu'ils ont déjà reçu des corticostéroïdes.

Afin d'assurer une posologie et une administration adéquates du médicament, le médecin ou un autre professionnel de la santé doit indiquer au patient comment utiliser le propionate de fluticasone (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE.

Oreilles/nez/gorge

Épistaxis

Durant les essais cliniques d'une durée de 2 à 26 semaines, l'épistaxis a été observée plus souvent chez les sujets traités par FLONASE[®] en vaporisation nasale que chez ceux recevant un placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Ulcération nasale

Des cas d'ulcération nasale ont été signalés après la commercialisation du médicament chez des patients traités par FLONASE[®] (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Infection à *Candida*

Durant les essais cliniques sur l'administration du propionate de fluticasone par voie intranasale, des infections localisées du nez et du pharynx par *Candida albicans* ont été observées. En cas d'infections par *Candida albicans*, il pourrait être nécessaire d'administrer un traitement local approprié et de cesser l'utilisation de FLONASE[®]. Les patients traités par FLONASE[®] durant plusieurs mois, voire plus longtemps, doivent être examinés à intervalles réguliers à la recherche de signes d'infection à *Candida* ou d'autres signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale.

Perforation de la cloison nasale

Des cas de perforation de la cloison nasale ont été signalés chez des patients traités par FLONASE[®] après la commercialisation du médicament (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Troubles de la cicatrisation des plaies

Il convient d'examiner périodiquement les patients à la recherche de signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale. On doit éviter d'utiliser ce médicament chez des patients qui ont récemment présenté des ulcères nasaux ou qui ont récemment subi une chirurgie du nez ou un

traumatisme nasal, en raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies (voir Immunitaire, Effet des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies).

Endocrinien/métabolisme

Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne

Bien que les effets généraux observés aient été minimaux aux doses recommandées de FLONASE[®] en vaporisation nasale aqueuse, le risque potentiel croît avec la dose. Par conséquent, on doit éviter de dépasser les doses recommandées de FLONASE[®] en vaporisation nasale aqueuse.

Lorsque les stéroïdes pour la voie intranasale sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées chez des sujets sensibles aux doses recommandées, il existe un risque d'effets corticostéroïdiens généraux tels que l'hypercorticisme (syndrome de Cushing, aspect cushingoïde) et l'inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes pour la voie intranasale qu'avec les corticostéroïdes oraux.

Chez les patients qui ont déjà été traités par des corticostéroïdes à action générale pendant de longues périodes ou à l'aide de fortes doses, le passage à un corticostéroïde topique (c.-à-d. pour la voie intranasale) peut s'accompagner de symptômes de sevrage comme une douleur articulaire ou musculaire (ou les deux), la lassitude et la dépression; dans les cas sévères, une insuffisance surrénalienne pourrait survenir et commander la reprise temporaire de la corticothérapie à action générale.

Les patients traités précédemment par des corticostéroïdes à action générale durant de longues périodes et passant à des corticostéroïdes topiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de déceler une insuffisance surrénalienne aiguë en réponse au stress.

Effets sur la croissance

Une réduction de la vitesse de croissance a été observée chez des enfants traités par des corticostéroïdes par voie intranasale. Par conséquent, chez les enfants et les adolescents, on doit administrer la dose la plus faible possible procurant une maîtrise adéquate des symptômes. Les médecins doivent suivre de près la croissance des enfants et des adolescents sous corticothérapie, quelle que soit la voie d'administration et, advenant un ralentissement apparent de la croissance, ils doivent sopeser les avantages des corticostéroïdes en regard du risque d'arrêt de la croissance.

Hypothyroïdie

L'effet des corticostéroïdes est plus marqué en présence d'hypothyroïdie.

Hématologique

Emploi de corticostéroïdes et d'acide acétylsalicylique

Chez les patients atteints d'hypoprothrombinémie, l'association d'un corticostéroïde et de l'acide acétylsalicylique impose la prudence (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Une étude d'interactions médicamenteuses réalisée chez des sujets en santé prenant du propionate de fluticasone par voie intranasale montre que le ritonavir (un inhibiteur très puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450) peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse des concentrations sériques de cortisol. Depuis que le médicament est commercialisé, des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets corticostéroïdiens généraux, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne, ont été signalées chez des patients recevant concurremment du propionate de fluticasone (par voie intranasale ou en inhalation) et du ritonavir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que les bienfaits éventuels pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables généraux liés aux corticostéroïdes.

Cirrhose

L'effet des corticostéroïdes est plus marqué en présence de cirrhose.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie, œdème de Quincke, urticaire, dermatite de contact et éruption cutanée) ont été signalées après l'administration de FLONASE[®]. Il convient de cesser la prise de FLONASE[®] en présence de telles réactions (voir CONTRE-INDICATIONS). Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir après l'administration de FLONASE[®].

Immunosuppression

Chez l'humain, les effets à long terme du propionate de fluticasone, en particulier ses effets locaux, demeurent inconnus. On doit garder à l'esprit la possibilité que surviennent une rhinite atrophique ou une candidose pharyngée, ou les deux. Comme c'est le cas pour tous les médicaments renfermant un corticostéroïde, FLONASE[®] doit être administré avec prudence et seulement en cas de nécessité chez les patients présentant une infection tuberculeuse évolutive ou quiescente touchant les voies respiratoires, ou une infection chronique ou non traitée telle qu'une infection générale de nature fongique, bactérienne, virale ou parasitaire, ou encore un herpès oculaire.

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et de nouvelles infections peuvent apparaître. Une diminution de la résistance aux infections localisées, pouvant exiger un traitement approprié ou l'arrêt du propionate de fluticasone, a été observée durant la corticothérapie.

Les patients qui reçoivent des médicaments immunodépresseurs sont plus vulnérables aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des répercussions plus graves et même mortelles chez les enfants et les adultes non immunisés traités à l'aide de corticostéroïdes. Ces enfants et adultes qui n'ont pas encore eu ces maladies doivent éviter d'y être exposés. On ignore à ce jour la façon dont la dose, la voie d'administration et la durée du traitement par les corticostéroïdes influent sur le risque de

développer une infection disséminée. À cet égard, le rôle tenu par l'affection sous-jacente ou un traitement antérieur par des corticostéroïdes, ou les deux, demeure inconnu. Un traitement prophylactique par des immunoglobulines antivarielle-zona peut être indiqué dans le cas d'une exposition à la varicelle tandis que l'exposition à la rougeole peut nécessiter l'administration par voie intramusculaire d'un mélange d'immunoglobulines à titre prophylactique. En présence de varicelle, on peut songer à instaurer un traitement antiviral.

Effet des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies

Les corticostéroïdes par voie intranasale doivent être utilisés avec circonspection chez les patients ayant subi récemment une intervention chirurgicale ou un traumatisme nasal, du moins jusqu'à la cicatrisation, à cause de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies.

Ophthalmologique

Les corticostéroïdes administrés par voie intranasale et par inhalation peuvent entraîner la formation de cataracte ou le glaucome, ou les deux. Il convient donc de surveiller attentivement les patients qui présentent une altération de la vision ou qui ont des antécédents d'augmentation de la pression intraoculaire (PIO), de glaucome et/ou de cataracte (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Respiratoire

Il faut porter une attention toute particulière aux patients atteints d'asthme ou d'autres affections cliniques, et chez qui une baisse rapide des corticostéroïdes à action générale pourrait causer une exacerbation sévère de leurs symptômes.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'innocuité du propionate de fluticasone chez la femme enceinte n'a pas été établie. On doit donc évaluer les avantages que la mère pourrait tirer de ce médicament comparativement aux risques possibles pour le fœtus, particulièrement durant le premier trimestre de la grossesse.

Comme tout autre glucocorticostéroïde, le propionate de fluticasone s'est révélé tératogène chez le rongeur (voir TOXICOLOGIE). Les effets indésirables caractéristiques des corticostéroïdes puissants n'apparaissent qu'à des concentrations élevées dans la circulation générale; l'application intranasale directe réduit donc au minimum le passage du médicament dans la grande circulation. La pertinence de ces données chez l'humain n'a pas encore été établie. Les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses importantes de glucocorticostéroïdes durant la grossesse doivent être l'objet d'un suivi attentif afin de déceler tout signe d'insuffisance surrénalienne.

Femmes qui allaitent :

Les glucocorticostéroïdes sont excrétés dans le lait maternel humain. On ignore si le propionate de fluticasone passe dans le lait maternel chez l'humain. L'obtention de concentrations plasmatiques mesurables à la suite d'une administration sous-cutanée à des rates de laboratoire en lactation s'est accompagnée de la présence de propionate de fluticasone dans le lait maternel.

Cependant, après administration intranasale de ce médicament chez le primate, aucune trace n'a été décelée dans le plasma. Par conséquent, il semble peu probable de pouvoir déceler le propionate de fluticasone dans le lait. On doit cependant soupeser les avantages escomptés du médicament pour la mère et les risques potentiels pour le nourrisson avant d'utiliser le propionate de fluticasone chez les mères qui allaitent.

Pédiatrie (4 à 11 ans) :

FLONASE[®] est indiqué pour le traitement de courte durée chez les enfants de 4 à 11 ans. Cependant, tant qu'on n'aura pas acquis une plus grande expérience clinique, le traitement continu de longue durée chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandé.

Pédiatrie (moins de 4 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de FLONASE[®] n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 ans.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est recommandé, au cours d'un traitement de longue durée, d'évaluer la fonction de l'axe HHS et les paramètres hématologiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets ci-dessous peuvent survenir à la suite de l'utilisation de corticostéroïdes à action générale ou locale :

- Épistaxis, ulcérations nasales, infection à *Candida albicans*, perforation de la cloison nasale et troubles de la cicatrisation des plaies [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]
- Cataracte et glaucome [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]
- Immunosuppression [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]
- Effets sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), notamment :
 - o Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]
 - o Retard de croissance [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]

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 événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les effets indésirables observés au cours d'essais cliniques comparatifs avec FLONASE[®] (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) étaient principalement l'irritation des muqueuses nasales et correspondaient à ceux attendus après l'application d'un médicament topique sur une membrane déjà enflammée. Les effets indésirables signalés par les patients traités par FLONASE[®] étaient semblables à ceux qui ont été relevés par les patients recevant un placebo.

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés (≥ 1 % dans tous les groupes traités) et considérés par les investigateurs comme potentiellement liés à FLONASE[®] ou au placebo au cours des essais sur la rhinite allergique saisonnière sont énumérés dans le tableau figurant ci-après (Tableau 1). Ces essais menés auprès de 948 adultes et de 499 enfants ont permis d'évaluer FLONASE[®] administré aux doses recommandées durant 14 à 28 jours de traitement, en comparaison d'un placebo.

Tableau 1 Effets indésirables le plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques sur la rhinite allergique saisonnière

	Adultes et adolescents (≥ 12 ans)			Enfants (de 4 à 11 ans)		
	FLONASE [®] 100 µg 2 f.p.j. (n = 312) %	FLONASE [®] 200 µg 1 f.p.j. (n = 322) %	Placebo (n = 314) %	FLONASE [®] 100 µg 1 f.p.j. (n = 167) %	FLONASE [®] 200 µg 1 f.p.j. (n = 164) %	Placebo (n = 168) %
Sensation de brûlure nasale	2,2	3,4	2,5	1,8	2,4	1,2
Pharyngite	1,3	1,6	< 1	< 1	0	0
Écoulement nasal	< 1	1,6	< 1	< 1	< 1	< 1
Mucus sanguinolent	0	1,6	< 1	0	< 1	0
Épistaxis	1,6	2,8	2,2	3,0	3,7	3,6
Éternuements	< 1	1,2	2,2	0	< 1	0
Croûtes nasales	0	0	0	1,2	0	0
Congestion nasale	0	0	0	0	1,2	0
Ulcère nasal	< 1	0	0	1,2	1,2	1,2
Céphalées	1,3	2,5	1,9	1,2	1,2	1,2

Inclut les études FLN 203, FLN 204, FLN 305, FLN 306, FLN 320 et FLN 321.

Au cours de deux essais d'une durée de six mois, menés auprès de 831 patients âgés de 12 à 75 ans atteints de rhinite apériodique, le type et la fréquence des effets indésirables signalés par les patients traités par FLONASE[®] ont été semblables à ceux signalés dans les études sur la rhinite saisonnière, à l'exception de l'épistaxis ($\leq 13,3$ %) et du mucus sanguinolent ($\leq 8,3$ %). En plus des effets signalés le plus fréquemment au cours des essais sur la rhinite saisonnière, les

patients qui ont reçu FLONASE[®] durant les essais de six mois ont fait état de rhinergie ($\leq 2,5$ %), d'excoriation nasale ($\leq 2,0$ %), de sinusite ($\leq 1,6$ %) et de sécheresse nasale ($\leq 1,3$ %).

Effets indésirables peu fréquents du médicament observés au cours des essais (fréquence de 0,1 à 1 % et supérieure à celle observée avec le placebo)

Les effets indésirables peu fréquents (fréquence de 0,1 à 1 % et supérieure à celle observée avec le placebo), signalés par les patients recevant du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à la dose quotidienne recommandée de 200 μg (ou 100 μg par jour pour les enfants de 4 à 11 ans) au cours des essais cliniques susmentionnés, ont été les suivants : irritation pharyngée, picotements nasaux, nausées et vomissements, goût ou odeur désagréable et céphalée d'origine sinusale (0,3 %); larmoiement, yeux irrités, xérostomie, toux, urticaire et éruptions cutanées (0,2 %); et perforation de la cloison nasale (0,1 %).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'approbation du propionate de fluticasone pour usage dans la pratique clinique.

Généralités : On a signalé la céphalée et des réactions d'hypersensibilité, notamment un œdème de Quincke, une éruption cutanée, de l'œdème du visage ou de la langue, un prurit, une urticaire, un bronchospasme, des sifflements respiratoires, de la dyspnée et une anaphylaxie ou réaction anaphylactoïde. Par ailleurs, on a fait état de très rares cas d'ostéonécrose, particulièrement lors de l'emploi antérieur ou concomitant de corticostéroïdes administrés par voie générale (p. ex. par voie i.v. ou orale).

Oto-rhino-laryngologie : Perturbation ou perte du goût et/ou de l'odorat et, rarement, perforation de la cloison nasale, ulcère nasal, mal de gorge, irritation et sécheresse de la gorge, toux, enrouement et modification de la voix.

Ophthalmologie : Sécheresse et irritation oculaires, conjonctivite, vision trouble et, très rarement, glaucome, hausse de la pression intraoculaire et cataracte.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le propionate de fluticasone est éliminé par un important métabolisme de premier passage régi par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 dans l'intestin et le foie.

Une étude d'interactions médicamenteuses réalisée chez des sujets en santé prenant du propionate de fluticasone par voie intranasale montre que le ritonavir (un inhibiteur très puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450) peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse des concentrations sériques de cortisol. Depuis que le médicament est commercialisé, des interactions médicamenteuses

d'importance clinique entraînant des effets corticostéroïdiens généraux, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne, ont été signalées chez des patients recevant concurremment du propionate de fluticasone (par voie intranasale ou en inhalation) et du ritonavir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que les bienfaits éventuels pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables généraux liés aux corticostéroïdes.

L'étude montre également que d'autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 produisent des augmentations négligeables (érythromycine) ou légères (kétoconazole) de l'exposition générale au propionate de fluticasone sans baisse notable des concentrations sériques de cortisol. Depuis la commercialisation du médicament à l'échelle mondiale, il y a toutefois eu quelques cas d'inhibition de la fonction surrénalienne associée à l'emploi concomitant d'antifongiques *azolés* et de propionate de fluticasone en inhalation. Par conséquent, on conseille la prudence lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex. le kétoconazole), étant donné le risque d'exposition générale accrue au propionate de fluticasone.

Chez les patients atteints d'hypoprothrombinémie, l'association d'un corticostéroïde et de l'acide acétylsalicylique impose la prudence.

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Ritonavir	EC C	Effets généraux, y compris le syndrome de Cushing et l'inhibition de la fonction surrénalienne	L'usage concomitant de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évité. (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Aperçu)
Autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450	EC C	Risque d'augmentation de l'exposition générale au propionate de fluticasone	La prudence s'impose lors de l'administration concomitante avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Aperçu)
Acide acétylsalicylique	T		Dans les cas d'hypoprothrombinémie, l'association d'un corticostéroïde et de l'acide acétylsalicylique impose la prudence. (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Aperçu et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Hématologique)

C – Effet de classe
EC – Essai clinique
T – Théorique

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les effets thérapeutiques des corticostéroïdes, contrairement à ceux des décongestionnants, ne sont pas immédiats. Une régression des symptômes se manifeste habituellement après quelques jours de traitement. Cependant, il peut s'écouler jusqu'à deux semaines avant que certains patients éprouvent un soulagement symptomatique. On doit expliquer au patient l'absence d'un effet immédiat du médicament. De même, à l'arrêt des corticostéroïdes, plusieurs jours peuvent s'écouler avant la réapparition des symptômes. FLONASE[®] ne doit pas être administré pendant plus de trois semaines en l'absence de soulagement notable des symptômes.

En présence de sécrétions nasales abondantes ou d'un œdème de la muqueuse nasale, il se peut que le médicament n'atteigne pas le site d'action. Dans ces cas, il est conseillé de recourir à un vasoconstricteur nasal durant deux ou trois jours avant d'instaurer le traitement par FLONASE[®]. Les patients doivent recevoir des directives précises quant au mode d'emploi de FLONASE[®] : se moucher, puis insérer délicatement l'embout nasal dans une narine et boucher l'autre narine; tout en inspirant par le nez, bouche fermée, activer le vaporisateur (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Il faut porter une attention particulière aux patients qui ont déjà été traités par des corticostéroïdes à action générale durant de longues périodes et qui passent à FLONASE[®]. Au début, FLONASE[®] et le corticostéroïde à action générale doivent être administrés en concomitance; par la suite, la posologie de ce dernier est réduite graduellement. La réduction de la dose se fait habituellement par paliers équivalant à 1,0 mg de prednisone tous les quatre jours, à condition que le patient soit surveillé avec vigilance. Sinon, le retrait du corticostéroïde à action générale doit se faire plus lentement, soit en réduisant la dose d'environ 1,0 mg de prednisone (ou l'équivalent) tous les 10 jours. Si des symptômes de retrait apparaissent, on doit rétablir la posologie précédente durant une semaine avant de la réduire de nouveau.

Posologie recommandée et modification posologique

Adolescents (de 12 à 17 ans) :

La posologie habituelle est de deux vaporisations (50 µg chacune) dans chaque narine, une fois par jour (dose quotidienne totale de 200 µg). Certains patients atteints de rhinite sévère pourront bénéficier d'une posologie de deux vaporisations dans chaque narine toutes les 12 heures. La dose quotidienne maximale recommandée est de 400 µg (quatre vaporisations dans chaque narine).

Enfants (de 4 à 11 ans) :

La posologie habituelle est de une ou deux vaporisations (50 µg par vaporisation) dans chaque narine le matin (100 ou 200 µg par jour). La dose quotidienne maximale recommandée est de 200 µg (deux vaporisations dans chaque narine). Une fois les symptômes maîtrisés, on recommande de réduire la posologie à une seule vaporisation dans chaque narine, une fois par jour.

Tant qu'on n'aura pas acquis une plus grande expérience clinique, le traitement continu de longue durée chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandé.

Enfants (< 4 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de FLONASE[®] chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas été établies. FLONASE[®] n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Insuffisance hépatique : Aucun essai pharmacocinétique officiel n'a été mené sur l'utilisation de FLONASE[®] chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, comme le propionate de fluticasone est principalement éliminé par métabolisme hépatique, l'insuffisance hépatique pourrait entraîner une accumulation de propionate de fluticasone dans le plasma. Aussi doit-on surveiller étroitement les patients accusant une maladie hépatique.

Insuffisance rénale : Aucun essai pharmacocinétique officiel n'a été mené sur l'utilisation de FLONASE[®] chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Oubli d'une dose

Si le patient oublie une dose, il doit prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne recommandez pas au patient de prendre une dose additionnelle.

Administration

FLONASE[®] doit être administré uniquement par voie intranasale. Un nouveau vaporisateur ou un vaporisateur qui n'a pas été utilisé depuis quelques jours ou dont l'embout nasal vient d'être nettoyé doit être préparé en appuyant plusieurs fois sur l'embout nasal avant de l'utiliser. FLONASE[®] peut être administré à n'importe quel moment de la journée. Le mode d'emploi illustré figure dans la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.

SURDOSAGE

Comme tout autre corticostéroïde administré par voie intranasale, le surdosage aigu est peu probable étant donné la quantité totale du principe actif présente. Cependant, l'usage répété de doses excessives, ou de doses administrées conjointement avec d'autres corticostéroïdes, peut entraîner des effets généraux d'origine corticostéroïdienne, tels l'hypercorticisme et la suppression de la fonction surrénalienne. Dans de tels cas, on doit mettre graduellement fin à l'administration du propionate de fluticasone, selon les règles convenues d'interruption du traitement de longue durée par les corticostéroïdes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le rétablissement de la fonction de l'axe HHS peut être lent. Durant des périodes de stress physique intense (p. ex. infections sévères, traumatisme, chirurgie), il peut être nécessaire de recourir à un traitement d'appoint par des corticostéroïdes à action générale.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le propionate de fluticasone est un corticostéroïde trifluoré de synthèse doté d'une activité anti-inflammatoire. Des études *in vitro* ont montré que le propionate de fluticasone a une affinité de liaison pour le récepteur humain des glucocorticoïdes 18 fois plus grande que celle de la dexaméthasone, presque deux fois plus grande que celle du 17-monopropionate de bécloéthasone – le métabolite actif du dipropionate de bécloéthasone – et plus de trois fois celle du budésonide. La pertinence clinique de ces données est inconnue.

Les corticostéroïdes topiques administrés par voie intranasale agissent en diminuant les réactions allergiques retardées et la sécrétion de mucus, en inhibant la perméabilité vasculaire, en prévenant la formation d'écossanoïdes, en inhibant la libération de médiateurs causée par les allergènes et en freinant l'infiltration des éosinophiles et des basophiles dans l'épithélium nasal. Les recherches ont montré que les corticostéroïdes exercent un éventail d'effets sur de nombreux types de cellules (p. ex. mastocytes, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs de l'inflammation (p. ex. histamine, écosanoïdes, leucotriènes et cytokines). Ces effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes contribueraient à leur efficacité dans le traitement de la rhinite. Dans le cadre de 7 essais réalisés chez des adultes, FLONASE[®] en vaporisation nasale a réduit l'infiltration des éosinophiles et des basophiles dans la muqueuse nasale, chez respectivement 66 % des patients (35 % pour le placebo) et 39 % des patients (28 % pour le placebo). On ne connaît pas le lien direct entre ces observations et le soulagement à long terme des symptômes.

L'action du médicament n'est pas immédiate, et de deux à trois jours de traitement peuvent être nécessaires pour obtenir un soulagement maximal. Cela s'explique du fait que l'activité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est liée à des effets stéroïdiens précis qui font intervenir plusieurs mécanismes biochimiques, notamment la synthèse des protéines.

Après l'administration intranasale de propionate de fluticasone à raison de 200 µg/jour, les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre n'étaient pas quantifiables chez la plupart des sujets (< 0,01 ng/mL). La plus forte C_{max} observée atteignait 0,017 ng/mL. L'absorption directe par la muqueuse nasale est négligeable en raison de la faible solubilité aqueuse du médicament, la dose finissant par être avalée en très grande partie. L'exposition générale au médicament après son administration par voie orale est < 1 % en raison de sa faible absorption et du métabolisme ayant lieu avant l'arrivée du médicament dans la circulation générale. L'absorption générale totale faisant suite à l'absorption nasale et à l'absorption orale de la dose avalée est par conséquent négligeable.

Pharmacodynamie

Effets sur la fonction de l'axe HHS

Les effets généraux possibles de FLONASE[®] sur la fonction de l'axe HHS ont été évalués. En effet, FLONASE[®] administré à raison de 200 µg 1 fois par jour ou de 400 µg 2 fois par jour, a

été comparé à un placebo ou à la prednisone par voie orale (7,5 ou 15 mg le matin). FLONASE[®], à l'une ou l'autre dose administrée pendant 4 semaines, n'a pas eu d'effet sur la réponse surrénalienne lors d'une épreuve de stimulation par la cosyntropine pendant 6 heures, mais les deux doses de prednisone par voie orale ont significativement réduit la réponse à la cosyntropine.

Électrophysiologie cardiaque

Aucune étude spécialement conçue pour évaluer les effets de FLONASE[®] sur l'intervalle QT n'a été réalisée.

Pharmacocinétique

Absorption :

Les résultats d'études cliniques effectuées chez des sujets humains sains ont révélé qu'après administration intranasale de propionate de fluticasone à la dose quotidienne recommandée (200 µg), les concentrations plasmatiques n'étaient pas quantifiables chez la plupart des sujets (< 0,01 ng/mL). La plus forte C_{max} observée atteignait 0,017 ng/mL. L'absorption directe par la muqueuse nasale est négligeable en raison de la faible solubilité aqueuse du produit, la dose finissant par être avalée en très grande partie. L'exposition générale au produit après son administration par voie orale est < 1 % en raison de sa faible absorption et du métabolisme ayant lieu avant l'arrivée du médicament dans la circulation générale. L'absorption générale totale faisant suite à l'absorption nasale et à l'absorption orale de la dose avalée est par conséquent négligeable.

Distribution :

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

Métabolisme :

Le propionate de fluticasone est rapidement éliminé de la circulation générale, principalement par métabolisme hépatique, et il est transformé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 en un métabolite inactif de l'acide carboxylique. Le propionate de fluticasone qui est avalé subit également un important métabolisme de premier passage. On conseille la prudence lors de l'administration concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, tels que le kétoconazole et le ritonavir, étant donné le risque d'exposition générale accrue au propionate de fluticasone.

Excrétion :

L'administration par voie intraveineuse de doses uniques de 1 mg à des volontaires en santé a permis de constater que la vitesse d'élimination du médicament est linéaire pour des doses allant de 250 à 1 000 µg et qu'elle donne lieu à une clairance plasmatique élevée (1,1 L/min). Les concentrations plasmatiques maximales sont réduites d'environ 98 % en deçà de 3 ou 4 heures, et seules de faibles concentrations plasmatiques ont été associées à la demi-vie terminale de 7,8 heures. La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable (< 0,2 %), et moins de 5 % de la dose est excrétée sous forme de métabolite carboxylique. La principale voie d'élimination du propionate de fluticasone et de ses métabolites est l'excrétion biliaire.

Populations particulières et états pathologiques :

La pharmacologie clinique de ce médicament n'a pas été évaluée auprès de populations particulières.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 4 et 30 °C. Agiter délicatement avant l'usage.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FLONASE[®] est une suspension aqueuse de particules micronisées de propionate de fluticasone (0,05 % p/p) destinée à l'application locale sur la muqueuse nasale à l'aide d'un atomiseur doseur. Une vaporisation libère, à partir de l'applicateur nasal, 100 mg de suspension contenant 50 µg de propionate de fluticasone.

FLONASE[®] renferme des particules micronisées de propionate de fluticasone à 0,05 % p/p et les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de benzalkonium, dextrose, cellulose et carboxyméthylcellulose sodique sous forme microcristalline, alcool phényléthylique, polysorbate 80 et eau purifiée.

FLONASE[®] est offert en flacons de verre ambré renfermant assez de suspension pour 120 vaporisations dosées (poids net : 16 g).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

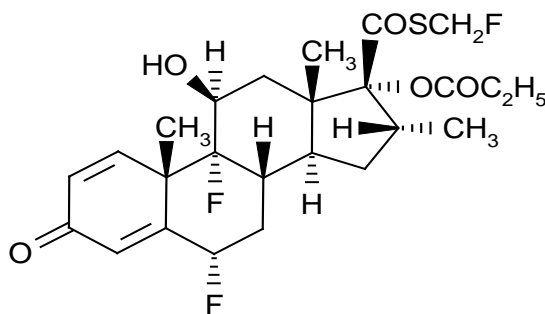
Nom propre : propionate de fluticasone (BAN, INN, USAN)

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₃₁F₃O₅S

500,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le propionate de fluticasone est une poudre blanche ou blanc cassé. Il est facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide, partiellement soluble dans l'acétone, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle et le chloroforme, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol à 95 % et pratiquement insoluble dans l'eau. Le propionate de fluticasone se décompose sans fusion. Le début de la décomposition survient à environ 225 °C.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de FLONASE[®] (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) ont été évaluées dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière, de la rhinite apériodique ainsi que de la douleur et de la pression ressenties dans la région sinusale et associées à la rhinite allergique.

Rhinite allergique saisonnière

L'efficacité et l'innocuité de FLONASE[®] ont été évaluées chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière dans le cadre d'essais cliniques multicentriques à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles menés chez 771 adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans (FLN 203, FLN 204 et FLN 305) et 499 enfants de 4 à 11 ans (FLN_320 et FLN_321).

Organisation de l'essai et aspects démographiques

Tableau 3 Résumé de l'organisation et des aspects démographiques des essais cliniques de base portant sur l'emploi de FLONASE[®] chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière

N° de l'étude	Plan de l'essai	Durée et voie d'administration	Sujets de l'étude Âge (extrêmes) Sexe
FLN 203	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles, comparant l'efficacité et l'innocuité de l'administration intranasale uniquequotidienne et biquotidienne de fluticasone en vaporisation aqueuse pendant deux semaines chez des patients adultes atteints de rhinite allergique saisonnière	Traitement de 2 semaines par : VNAPF à 200 µg 1 f.p.j. (n = 77) VNAPF à 100 µg 2 f.p.j. (n = 75) Placebo (n = 75)	227 patients Âgés de 18 à 62 ans 130 hommes 97 femmes
FLN 204	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles, comparant l'efficacité et l'innocuité de l'administration intranasale uniquequotidienne et biquotidienne de propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse pendant quatre semaines chez des patients adultes atteints de rhinite allergique saisonnière	Traitement de 4 semaines par : VNAPF à 100 µg 2 f.p.j. (n = 100) VNAPF à 200 µg 1 f.p.j. (n = 101) Placebo (n = 100)	301 patients Âgés de 18 à 66 ans 190 hommes 111 femmes
FLN 305	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles, comparant l'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse administré une ou deux fois par jour avec celles d'un placebo, pendant deux semaines chez des adolescents atteints de rhinite allergique saisonnière	Traitement de 2 semaines par : VNAPF à 100 µg 2 f.p.j. (n = 73) VNAPF à 200 µg 1 f.p.j. (n = 89) Placebo (n = 81)	243 patients Âgés de 12 à 17 ans 226 garçons 17 filles

N° de l'étude	Plan de l'essai	Durée et voie d'administration	Sujets de l'étude Âge (extrêmes) Sexe
FLIT18	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles, comparant le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à une dose de 200 µg une fois par jour avec une dose de 100 µg deux fois par jour pour le traitement de la rhinite allergique causée par l'herbe à poux	Traitement de 4 semaines par : VNAPF à 200 µg 1 f.p.j. (n = 138) VNAPF à 100 µg 2 f.p.j. (n = 139) Placebo (n = 139)	416 patients Âgés de 17 à 72 ans 189 hommes 227 femmes
FLNT 48	Étude unicentrique croisée à double insu et à répartition aléatoire, comparant l'administration intranasale d'une dose de propionate de fluticasone à 200 µg 1 f.p.j. à une dose de 200 µg 2 f.p.j. chez des patients atteints de rhinite allergique sévère due à l'herbe à poux, évalués les jours 5 à 14 de chaque période de traitement	Traitement de 4 semaines par : VNAPF à 200 µg le matin et placebo le soir durant les 2 premières semaines, puis VNAPF à 200 µg 2 f.p.j. pendant 2 semaines (n = 45) VNAPF à 200 µg 2 f.p.j. pendant 2 semaines, puis VNAPF à 200 µg le matin et placebo le soir pendant 2 semaines (n = 45)	90 patients Âgés de 18 à 69 ans 37 hommes 53 femmes
FLN 320	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles, comparant l'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse administré une fois par jour avec celles d'un placebo pendant deux semaines chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière	Traitement de 2 semaines par : VNAPF à 100 µg 1 f.p.j. (n = 84) VNAPF à 200 µg 1 f.p.j. (n = 81) Placebo 1 f.p.j. (n = 85)	250 patients Âgés de 4 à 11 ans 163 garçons 87 filles
FLN 321	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles, comparant l'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse administré une fois par jour avec celles d'un placebo, pendant quatre semaines chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière	Traitement de 4 semaines par : VNAPF à 100 µg 1 f.p.j. (n = 83) VNAPF à 200 µg 1 f.p.j. (n = 83) Placebo 1 f.p.j. (n = 83)	249 patients Âgés de 4 à 11 ans 161 garçons 88 filles

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone; 2 f.p.j. = 2 fois par jour; 1 f.p.j. = 1 fois par jour

Résultats chez les adultes et les adolescents

Les études FLN 203, FLN 204 et FLN 305, menées auprès d'adultes et d'adolescents atteints de rhinite allergique saisonnière, ont révélé une amélioration statistiquement significative du score total moyen des symptômes nasaux (STSN : obstruction nasale, rhinorrhée, éternuements et démangeaison nasale) chez les patients traités par FLONASE® à 200 µg une fois par jour, comparativement aux patients traités par placebo (tableau 4).

Dans l'ensemble, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre FLONASE® à 100 µg administré 2 f.p.j. et FLONASE® à 200 µg administré 1 f.p.j.

Tableau 4 Résultats des essais cliniques de base menés chez des adultes et des adolescents atteints de rhinite allergique saisonnière – Score total des symptômes nasaux (STSN)

Score total moyen des symptômes nasaux (STSN) évalués par le clinicien (score maximal de 400)									
Jour	FLN 203			FLN 204			FLN 305		
	Placebo	VNAPF 100 µg 2 f.p.j.	VNAPF 200 µg 1 f.p.j.	Placebo	VNAPF 100 µg 2 f.p.j.	VNAPF 200 µg 1 f.p.j.	Placebo	VNAPF 100 µg 2 f.p.j.	VNAPF 200 µg 1 f.p.j.
Jour 1	250	253	253	262	243	251	245	253	242
Jour 8	190	125 [†]	136 [†]	205	115 [†]	129 [†]	178	127*	122*
Jour 15	182	114 [†]	135 [†]	185	102 [†]	114 [†]	152	94*	117 [§]
Jour 29	--	--	--	153	85 [†]	93 [†]	--	--	--

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone; 2 f.p.j. = 2 fois par jour; 1 f.p.j. = 1 fois par jour

* valeur de $p \leq 0,001$ comparativement au placebo

[†] valeur de $p \leq 0,01$ comparativement au placebo

[§] valeur de $p \leq 0,05$

Les valeurs de p sont fondées sur les différences par rapport aux valeurs initiales (jour 1) d'après le test de van Elteren (les valeurs n'ont pas été corrigées pour tenir compte des comparaisons multiples).

L'étude FLIT18, menée auprès d'adultes et d'adolescents atteints de rhinite allergique causée par l'herbe à poux, a révélé une amélioration statistiquement significative du nombre de jours sans symptômes nasaux (congestion nasale, éternuements, démangeaison nasale; $p < 0,001$) et symptômes de larmolement/d'irritation des yeux ($p = 0,006$), chez les patients traités par FLONASE[®] à 200 µg 1 f.p.j. par comparaison à ceux traités par placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre FLONASE[®] à 100 µg 2 f.p.j. et FLONASE[®] à 200 µg 1 f.p.j.

L'étude FLNT48, menée auprès d'adultes atteints de rhinite allergique causée par l'herbe à poux, a révélé une hausse significative du pourcentage de jours sans symptômes de démangeaison nasale ($p = 0,004$) et symptômes oculaires ($p = 0,004$) chez les patients traités par FLONASE[®] à 200 µg 2 f.p.j., comparativement à ceux recevant FLONASE[®] à 200 µg 1 f.p.j. Aucune différence significative n'a été observée entre les différents schémas thérapeutiques pour ce qui est des autres symptômes évalués.

Résultats chez les enfants

Les études FLN 320 et FLN 321 menées chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière ont révélé une amélioration statistique et/ou numérique des scores totaux moyens des symptômes nasaux évalués par le clinicien (congestion nasale, rhinorrhée, éternuements et démangeaison nasale) chez les patients recevant FLONASE[®] à 100 µg 1 f.p.j. et FLONASE[®] à 200 µg 1 f.p.j. comparativement aux patients recevant le placebo (tableau 5).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant aux scores totaux des symptômes nasaux (STSN) ou à la réponse globale entre les patients traités par FLONASE® à 100 µg 1 f.p.j. et ceux traités par FLONASE® à 200 µg 1 f.p.j.

Tableau 5 Résultats des essais cliniques de base menés chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière – STSN

Scores totaux moyens des symptômes nasaux évalués par le clinicien (score maximal de 400)						
Jour	FLN 320			FLN 321		
	Placebo Moyenne (e.-t.)	VNAPF 100 µg 1 f.p.j. Moyenne (e.- t.)	VNAPF 200 µg 1 f.p.j. Moyenne (e.-t.)	Placebo Moyenne (e.-t.)	VNAPF 100 µg 1 f.p.j. Moyenne (e.-t.)	VNAPF 200 µg 1 f.p.j. Moyenne (e.-t.)
Jour 1	234 (8,4)	235 (7,9)	237 (7,1)	253 (8,6)	237 (8,0)	242 (9,0)
Jour 8	183 (10,6)	131 (9,2)*	130 (9,7)*	188 (8,0)	146 (9,7)	142 (9,4) †
Jour 15	148 (9,5)	117 (9,1) †	127 (9,7)	161 (8,4)	133 (9,0)	121 (8,2)
Jour 29	--	--	--	143 (10,0)	110 (9,3)	109 (9,2)

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

* Valeur de $p \leq 0,001$ comparativement au placebo

† Valeur de $p \leq 0,01$ comparativement au placebo

‡ Valeur de $p \leq 0,05$ comparativement au placebo

Les valeurs de p sont fondées sur les différences par rapport aux valeurs initiales (jour 1) d'après le test de van Elteren (les valeurs n'ont pas été corrigées pour tenir compte des comparaisons multiples).

Rhinite aperiodique

Des essais cliniques multicentriques, menés à double insu, avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles chez 1 453 adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans (FLN 310, FLN 311 et FLNT 43) et chez 510 enfants de 4 à 11 ans (FLNT60 et FLNT61) atteints de rhinite aperiodique ont évalué l'efficacité et l'innocuité de FLONASE®.

Organisation de l'essai et aspects démographiques

Tableau 6 Résumé de l'organisation et des aspects démographiques des essais cliniques de base portant sur l'emploi de FLONASE® chez des patients atteints de rhinite apériodique

N° d'étude	Plan de l'essai	Dose, voie d'administration et durée	Participants à l'étude (n = nombre) Âge (extrêmes) Sexe
FLN 310	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration intranasale de propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse 1 f.p.j. versus 2 f.p.j. chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique	Traitement de 24 semaines par : VNAPF à 100 µg, 2 f.p.j. (n = 121) VNAPF à 200 µg 1 f.p.j. (n = 128) Placebo 1 f.p.j. (n = 116)	365 patients Âgés de 12 à 74 ans 184 hommes 181 femmes
FLN 311	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration intranasale de propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse 1 f.p.j. versus 2 f.p.j. par rapport au dipropionate de béclo méthasone en vaporisation aqueuse chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique	Traitement de 24 semaines par : VNAPF à 100 µg, 2 f.p.j. (n = 119) VNAPF à 200 µg 1 f.p.j. (n = 118) VNADB à 168 µg 2 f.p.j. (n = 116) Placebo 2 f.p.j. (n = 113)	466 patients Âgés de 12 à 71 ans 227 hommes 239 femmes
FLNT_43	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles ayant comparé le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 µg 1 f.p.j. et 2 f.p.j. avec le dipropionate de béclo méthasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 µg 2 f.p.j. et un placebo administré en vaporisation nasale aqueuse dans le traitement de patients atteints de rhinite apériodique	Traitement de 12 semaines par : VNAPF à 200 µg 1 f.p.j. et placebo 1 f.p.j. (n = 129) VNAPF à 200 µg 2 f.p.j. (n = 130) VNADB à 200 µg 2 f.p.j. (n = 130) Placebo 2 f.p.j. (n = 127)	622 patients Âgés de 12 à 83 ans Données non disponibles
FLNT_60	Étude menée à double insu ayant comparé le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 100 µg 1 f.p.j. et de 200 µg 1 f.p.j. avec un placebo administré 1 f.p.j. dans le traitement de la rhinite apériodique chez des enfants âgés de 4 à 11 ans	Traitement de 4 semaines par : VNAPF à 100 µg 1 f.p.j. (n = 132) VNAPF à 200 µg 1 f.p.j. (n = 131) Placebo 1 f.p.j. (n = 136)	415 patients répartis de façon aléatoire Âgés de 3 à 14 ans 257 garçons 158 filles
FLNT_61	Étude menée à double insu ayant comparé le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 100 µg 1 f.p.j. et 2 f.p.j. avec le dipropionate de béclo méthasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 µg 2 f.p.j. dans le traitement de la rhinite apériodique chez des enfants âgés de 6 à 11 ans	Traitement de 12 semaines par : VNAPF à 100 µg 1 f.p.j. (n = 30) VNAPF à 100 µg 2 f.p.j. (n = 35) VNADB à 200 µg 2 f.p.j. (n = 30)	95 patients répartis de façon aléatoire Âgés de 6 à 12 ans 64 garçons 31 filles

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone, VNADB = vaporisation nasale aqueuse de dipropionate de béclo méthasone. Seuls les résultats se rapportant à la VNAPF et au placebo sont présentés.

Résultats chez les adultes et les adolescents

Les études FLN 310 et FLN 311 menées auprès d'adultes et d'adolescents atteints de rhinite allergique apériodique ont montré que le traitement par FLONASE[®] à 100 µg 2 f.p.j. et FLONASE[®] à 200 µg 1 f.p.j. a entraîné une amélioration significative des scores totaux des symptômes nasaux évalués par le clinicien (STSN : congestion nasale, rhinorrhée, éternuements et démangeaison nasale) (Tableau 7).

Dans l'ensemble, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre FLONASE[®] à 100 µg administré 2 f.p.j. et FLONASE[®] à 200 µg administré 1 f.p.j.

Tableau 7 Résultats des essais cliniques de base menés chez des patients atteints de rhinite apériodique – Scores totaux des symptômes nasaux (STSN)

Scores totaux moyens des symptômes nasaux évalués par le clinicien (score maximal de 400)						
Jour	FLN 310			FLN 311		
	Placebo	VNAPF 100 µg 2 f.p.j.	VNAPF 200 µg 1 f.p.j.	Placebo	VNAPF 100 µg 2 f.p.j.	VNAPF 200 µg 1 f.p.j.
Avant le traitement	211,6	215,8	209,4	190,0	192,6	193,1
Semaine 24	143,0	95,6*	103,5*	128,3	94,4*	105,4*

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

* Valeur de $p \leq 0,001$ comparativement au placebo

Les valeurs de p sont fondées sur les différences par rapport aux valeurs notées avant le traitement d'après des comparaisons par paires fondées sur la plus petite différence significative (p.p.d.s.) au moyen de l'erreur quadratique moyenne de l'analyse de la variance ou de la covariance. Les valeurs de p n'ont pas été corrigées pour tenir compte des comparaisons multiples.

L'étude FLNT43 a montré que les patients traités par FLONASE[®] à 200 µg 1 f.p.j. et par FLONASE[®] à 200 µg 2 f.p.j. présentaient une amélioration significative quant au pourcentage de jours sans symptômes de rhinorrhée ($p \leq 0,002$ pour les deux teneurs) et d'éternuements ($p \leq 0,001$ pour les deux teneurs) et quant à l'évaluation globale des symptômes ($p < 0,05$ pour les deux teneurs) comparativement aux patients ayant reçu un placebo. Des différences ont été notées entre les schémas thérapeutiques en ce qui concerne la congestion nasale au réveil et durant le jour.

Résultats chez les enfants

L'étude FLNT_60 menée chez des enfants atteints de rhinite apériodique a révélé que FLONASE[®] à 100 µg 1 f.p.j. et FLONASE[®] à 200 µg 1 f.p.j. entraînait une amélioration statistique et/ou numérique de la maîtrise des symptômes comparativement au placebo (tableau 8).

En général, aucune différence n'a été décelée quant à la maîtrise des symptômes entre les schémas posologiques de FLONASE® utilisés dans l'étude FLNT_60 (Tableau 8) et ceux utilisés dans l'étude FLNT_61.

Tableau 8 Étude FLNT_60 – Pourcentage moyen de jours sans symptômes (jours 1 à 28)

Pourcentage moyen de jours sans symptômes			
	VNAPF 100 µg 1 f.p.j.	VNAPF 200 µg 1 f.p.j.	Placebo
Congestion nasale – au réveil	26	25	20
Congestion nasale – reste de la journée	36	35	30
Rhinorrhée	47*	46*	35
Éternuements	63*	61*	52
Démangeaison nasale	57	58	55
Évaluation globale	25	24*	16

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

* Valeur de $p < 0,05$ comparativement au placebo

Douleur et pression ressenties dans la région sinusale dans les cas de rhinite allergique

Deux essais cliniques multicentriques à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôle par placebo (FNM40184 et FNM40185) ont évalué l'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone chez des adultes et des adolescents ressentant une douleur et une pression dans la région sinusale associées à la congestion nasale en raison de la rhinite allergique.

Organisation de l'essai et aspects démographiques

Tableau 9 Résumé de l'organisation et des aspects démographiques des essais cliniques de base portant sur l'emploi de FLONASE® chez des patients ressentant une douleur et une pression dans la région sinusale

N° d'étude	Plan de l'essai	Durée et voie d'administration	Sujets de l'étude
FNM40184	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles ayant examiné l'effet du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 µg 1 f.p.j. chez des sujets ressentant une douleur et une pression dans la région sinusale associées à la congestion nasale causée par la rhinite allergique	Traitement de 2 semaines par : VNAPF à 50 µg/vaporisation 1 f.p.j. Posologie : 2 vaporisations dans chaque narine tous les matins (n = 98) Placebo 1 f.p.j. (n = 97)	195 patients Âgés de 12 à 74 ans 67 hommes 128 femmes
FNM40185	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles ayant examiné l'effet du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 µg 1 f.p.j. chez des sujets ressentant une douleur et une pression dans la région sinusale associées à la congestion nasale causée par la rhinite allergique	Traitement de 2 semaines par : VNAPF à 50 µg/vaporisation 1 f.p.j. Posologie : 2 vaporisations dans chaque narine tous les matins (n = 101) Placebo 1 f.p.j. (n = 105)	206 patients Âgés de 12 à 71 ans 87 hommes 119 femmes

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

Résultats

Le traitement par le propionate de fluticasone à raison de 200 µg 1 f.p.j. a entraîné une amélioration significative de la douleur et de la pression dans la région sinusale associées à la congestion nasale à la semaine 2, telles qu'elles ont été évaluées par les patients atteints de rhinite allergique (Tableau 10).

Tableau 10 Études FNM40184 et FNM40185 – Score moyen de la douleur et de la pression dans la région sinusale évaluées par les patients, score selon l'échelle visuelle analogique de 0 à 100

Score moyen de la douleur et de la pression dans la région sinusale évaluées par les patients selon l'échelle visuelle analogique (e.-t.)	FNM40184			FNM40185		
	Placebo	VNAPF 200 µg 1 f.p.j.	Valeur de <i>p</i>	Placebo	VNAPF 200 µg 1 f.p.j.	Valeur de <i>p</i>
Changement durant la semaine 2	-21,9 (2,83)	-32,0 (2,77)	0,011	-26,5 (2,70)	-35,4 (2,60)	0,023

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

Les corticostéroïdes topiques administrés par voie intranasale agissent en diminuant les réactions allergiques retardées et la sécrétion de mucus, en inhibant la perméabilité vasculaire, en prévenant la formation d'écossanoïdes, en inhibant la libération de médiateurs causée par les allergènes et en freinant l'infiltration des éosinophiles et des basophiles dans l'épithélium nasal. L'activité anti-inflammatoire locale du propionate de fluticasone a été corroborée par une réduction du nombre d'éosinophiles et de basophiles dans la muqueuse nasale après deux semaines de traitement.

Des études ont été menées chez le rongeur afin de quantifier et de comparer l'activité anti-inflammatoire du propionate de fluticasone après administration topique, ainsi que sa capacité à produire des effets stéroïdiens généraux précis après administration locale, orale ou parentérale. L'activité anti-inflammatoire locale a été évaluée chez le rat et la souris par la mesure de la réaction inflammatoire à l'application locale d'huile de croton sur l'oreille. Les résultats ont indiqué que le propionate de fluticasone était essentiellement aussi puissant que l'acétonide de fluocinolone chez le rat et la souris. Les effets généraux secondaires à des applications topiques répétées de propionate de fluticasone ont également été évalués par la mesure du degré d'involution thymique et de réduction de la concentration de corticostérone plasmatique provoquée par le stress (inhibition de la fonction de l'axe HHS) chez le rat et la souris, et par la mesure de l'atrophie surrénalienne chez le rat. Les résultats ont indiqué que le propionate de fluticasone était de 50 à 100 fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone chez le rat (indice thérapeutique 56 fois supérieur) et 100 fois moins puissant chez la souris (indice thérapeutique relatif de 91). Par conséquent, chez ces deux espèces, la différence entre l'activité anti-inflammatoire topique et l'action générale après application topique a été nettement favorable au propionate de fluticasone.

Pharmacodynamie

Après administration de 1 mg par jour de propionate de fluticasone par inhalation, pendant trois jours, à deux chiens, on a noté une baisse marquée des concentrations plasmatiques de cortisol et une forte inhibition de la fonction surrénalienne qui n'ont commencé à se rétablir que sept jours après la dernière dose. La dose totale était d'environ 110 µg/kg/jour, ce qui est de 17 à 35 fois supérieur à la dose quotidienne recommandée (200 à 400 µg) et quatre fois supérieur à la dose intranasale maximale donnée à des humains au cours des essais cliniques (1 600 µg).

Le propionate de fluticasone a aussi été testé pour tout un ensemble d'activité stéroïdienne hormonale ou antihormonale. Afin d'assurer l'obtention de taux importants de médicament dans la circulation générale, celui-ci a été administré par voie sous-cutanée à des rats et des souris; aucune activité androgénique, anabolique, œstrogénique ou antigonadotropique n'a été observée. Le propionate de fluticasone a par contre révélé une certaine activité progestative chez les lapines à peine sevrées et sensibilisées par les œstrogènes, et une certaine activité antiandrogénique et antiœstrogénique. Une faible activité antianabolique, autre caractéristique des glucocorticostéroïdes puissants, a été observée chez le rat castré. Le propionate de

fluticasone n'a entraîné aucune activité minéralocorticoïde, mais a provoqué une diurèse importante et une excrétion urinaire de sodium et de potassium.

Des études chez l'humain ont montré que l'activité anti-inflammatoire du propionate de fluticasone administré par voie intranasale est locale plutôt que générale. Comme dans le cas d'autres glucocorticostéroïdes administrés par voie intranasale, le propionate de fluticasone se dépose surtout dans les voies nasales; une partie est chassée de la muqueuse nasale sous l'action mucociliaire, puis est avalée.

Chez des sujets humains sains, des doses uniques de propionate de fluticasone atteignant 16 mg et administrées par voie orale n'ont eu aucun effet sur la fonction de l'axe HHS, comme en témoignent les concentrations plasmatiques de cortisol du matin.

Au cours d'une étude contrôlée par placebo portant sur l'emploi de doses orales croissantes, le cortisol plasmatique du soir a diminué après l'administration de 20 mg par jour (en deux prises) pendant 13 jours, mais aucun effet sur la fonction de l'axe HHS n'a pu être confirmé par des variations parallèles des concentrations plasmatiques du cortisol du matin ou dans les dosages du cortisol libre dans les urines de 24 heures. Des doses orales de 40 ou de 80 mg par jour administrées durant dix jours ont inhibé les concentrations plasmatiques du cortisol du matin.

L'administration intranasale de propionate de fluticasone à raison de 2 mg par jour (1 mg deux fois par jour, soit 10 fois la posologie thérapeutique usuelle recommandée) à des volontaires sains durant sept jours et demi n'a eu aucun effet sur la fonction HHS, comme le révèlent les concentrations plasmatiques du cortisol du soir et du matin et l'excrétion de cortisol libre dans les urines de 24 heures.

Après l'administration intranasale de propionate de fluticasone à la dose quotidienne recommandée (200 µg) à des volontaires sains pendant quatre jours, on n'a observé aucune variation significative des concentrations sériques de cortisol/24 heures, comparativement au placebo (ratio de 1,01, IC à 90 % : 0,9-1,14).

Au cours de deux essais cliniques menés auprès de 394 patients recevant des doses intranasales quotidiennes de 50 à 1 600 µg de propionate de fluticasone durant deux à quatre semaines, les résultats du dosage du cortisol plasmatique du matin, de l'épreuve de stimulation par l'ACTH synthétique et de la mesure du cortisol libre dans les urines de 24 heures ont également révélé que le traitement n'avait aucun effet sur l'axe HHS.

Pharmacocinétique

Les résultats d'études pharmacocinétiques chez le rat, le chien et l'homme indiquent que la clairance est élevée en rapport avec le débit sanguin hépatique. Par conséquent, le métabolisme de premier passage est important et la biodisponibilité, après administration par voie orale, négligeable.

Les résultats d'études cliniques effectuées chez des sujets humains sains ont révélé qu'après administration intranasale de propionate de fluticasone à la dose quotidienne recommandée (200 µg), les concentrations plasmatiques n'étaient pas quantifiables chez la plupart des sujets

(< 0,01 ng/mL). La plus forte C_{\max} observée atteignait 0,017 ng/mL. L'absorption directe par la muqueuse nasale est négligeable en raison de la faible solubilité aqueuse du produit, la dose finissant par être avalée en très grande partie. L'exposition générale au médicament après son administration par voie orale est < 1 % en raison de sa faible absorption et du métabolisme ayant lieu avant l'arrivée du médicament dans la circulation générale. L'absorption générale totale faisant suite à l'absorption nasale et à l'absorption orale de la dose avalée est par conséquent négligeable.

Le propionate de fluticasone a un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 318 L) et un taux de fixation aux protéines plasmatiques relativement élevé (91 %). Le propionate de fluticasone est rapidement éliminé de la circulation générale, principalement par métabolisme hépatique et transformé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 en un métabolite carboxylique inactif. Le propionate de fluticasone qui est avalé subit également un important métabolisme de premier passage.

L'administration par voie intraveineuse de doses uniques de 1 mg à des volontaires en santé a permis de constater que la vitesse d'élimination du médicament est linéaire pour des doses allant de 250 à 1 000 µg et qu'elle donne lieu à une clairance plasmatique élevée (1,1 L/min). Les concentrations plasmatiques maximales sont réduites d'environ 98 % en deçà de 3 ou 4 heures, et seules de faibles concentrations plasmatiques ont été associées à la demi-vie terminale de 7,8 heures. La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable (< 0,2 %), et moins de 5 % de la dose est excrétée sous forme de métabolite carboxylique. La principale voie d'élimination du propionate de fluticasone et de ses métabolites est l'excrétion biliaire.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les résultats d'études de toxicité aiguë avec le propionate de fluticasone administré par inhalation ou par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse ont montré une grande marge d'innocuité par rapport à la dose quotidienne maximale chez l'humain qui est de 400 µg/jour. Les DL_{50} approximatives sont indiquées dans le tableau suivant.

Tableau 11 Toxicité aiguë, voie d'administration et DL₅₀

ESPECE	VOIE	DL ₅₀ APPROX. (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

Des doses aussi élevées que 1 g/kg par voie orale ont été bien tolérées chez la souris et le rat. Les seuls changements (réversibles) observés ont été un ralentissement de la croissance ainsi qu'une involution du cortex thymique, microscopiquement manifeste chez des animaux sacrifiés trois jours après avoir reçu la dose.

L'administration de 1 g/kg de propionate de fluticasone par voie sous-cutanée à des souris et à des rats a été suivie d'une détérioration de leur état et d'une perte de poids graduelles; les autres effets observés étaient une involution du thymus et diverses lésions associées à une immunodéficience. Des ulcères gastriques d'origine stéroïdienne ont également été notés. Ces changements sont la réponse anticipée à un traitement par les glucocorticostéroïdes. L'absence d'effets réversibles sur le thymus chez les animaux ayant reçu des doses par voie sous-cutanée est vraisemblablement attribuable au dépôt, puis au lessivage de corticostéroïdes insolubles au point d'injection.

Chez les rats ayant reçu des doses de 2 mg/kg par voie intraveineuse, les seuls changements notés étaient une légère passivité immédiatement après le traitement, ainsi qu'une involution réversible du thymus.

Toxicité chronique

Des études de toxicité subaiguë ont été menées chez des rats jeunes et adultes durant des périodes atteignant 35 jours, ainsi que chez des chiens Beagle durant des périodes atteignant 44 jours. Le propionate de fluticasone a été administré selon le tableau suivant :

Tableau 12 Posologie du propionate de fluticasone dans les études de toxicité subaiguë

ESPÈCE	VOIE	DOSE*	DURÉE DU TRAITEMENT
Rat	Orale (gavage)	1 000 µg/kg/jour	15 jours
Chien	Orale (gavage)	3 000 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/kg/jour	30 jours
Chien	Inhalation	20 mg/animal/jour	10 jours
		9 mg/animal/jour	44 jours

* Dose maximale de propionate de fluticasone administrée

Les résultats cliniques ont été semblables pour toutes les voies d'administration chez les deux espèces; un ralentissement du gain pondéral et une dégradation générale de l'état des animaux ont été observés. L'inhalation chez le chien a entraîné des signes cliniques typiques des glucocorticostéroïdes puissants et correspondant aux symptômes du syndrome de Cushing canin.

Les changements typiques du surdosage de glucocorticostéroïdes ont été observés dans les paramètres hématologiques et biologiques. Plus précisément, les paramètres érythrocytaires ont été modifiés et une leucopénie typique consécutive à une lymphopénie accompagnée d'une neutrophilie est apparue. La production de cortisol et de corticostérone endogènes a été inhibée chez le chien et le rat respectivement.

Des anomalies microscopiques typiques des glucocorticostéroïdes puissants ont été observées, comme une atrophie surrénalienne et thymique ainsi qu'une diminution du nombre de cellules lymphoïdes chez le rat et le chien et une vacuolisation glycogénique du foie chez le chien. Aucun changement ou irritation attribuable au propionate de fluticasone au niveau des voies respiratoires n'a été observé dans les études faisant appel à l'administration par inhalation.

Aucun effet spécifique sur la maturation des jeunes rats n'a été observé après administration sous-cutanée du médicament.

Par ailleurs, des études de toxicité chronique ont été menées chez des rats exposés à des inhalations de propionate de fluticasone par le museau, durant une période maximale de 18 mois. Au cours de deux études de six mois, des rats ont reçu des doses atteignant 80 µg/kg/jour; la dose quotidienne maximale administrée au cours de l'étude de 18 mois était de 57 µg/kg. Les changements observés dans les paramètres hématologiques, biochimiques et urinaires étaient typiques d'un surdosage de glucocorticostéroïdes. Les anomalies histologiques comprenaient une diminution du nombre de cellules lymphoïdes ainsi qu'une atrophie du thymus et des surrénales. Les changements dans les paramètres cliniques se sont estompés au moins en partie pendant ou après le traitement. Ces changements ont été considérés directement ou indirectement liés à

l'activité immunomodulatrice ou physiologique des corticostéroïdes, à toutes les doses, et n'ont pas été considérés importants du point de vue pathologique.

Des études sur le propionate de fluticasone administré en inhalation durant des périodes atteignant 12 mois ont aussi été menées chez le chien. Dans une de ces études, les chiens ont reçu des doses de 60, 150 ou 450 µg/jour pendant six mois; dans une autre étude, ils ont reçu des doses de 68, 170 ou 510 µg/jour, et dans une troisième étude, ils ont reçu 7,5, 18 ou 50,7 µg/jour pendant 12 mois.

Les signes cliniques le plus fréquemment observés en fonction de la dose étaient caractéristiques des effets des corticostéroïdes, comme une dégradation de l'état du pelage ou de la peau, une augmentation de la chute des poils, des selles molles, une distension de l'abdomen et une obésité.

Les paramètres hématologiques et biochimiques étaient typiques d'un surdosage de glucocorticostéroïdes; ils révélaient une leucopénie et une lymphopénie modérée à grave et un accroissement du nombre d'érythrocytes, des enzymes sériques, des protéines et du cholestérol.

Des altérations histopathologiques liées à la dose ont été observées et consistaient en une involution thymique, une atrophie surrénalienne, une déplétion des cellules lymphoïdes des ganglions lymphatiques et de la rate et une infiltration glycogénique dans le foie. Aucune modification histopathologique n'a été observée au niveau des voies respiratoires après inhalation du propionate de fluticasone.

La plupart des changements provoqués par le propionate de fluticasone ont rétrocedé rapidement après l'arrêt du traitement par inhalation. Certains symptômes ont persisté durant la période de rétablissement après administration sous-cutanée, probablement à cause de la libération prolongée du propionate de fluticasone à partir des dépôts sous-cutanés.

Deux chiens ont succombé à des infections à germes opportunistes faisant suite à une immunodéficience attribuable à la dose excessive de corticostéroïdes (groupe ayant reçu 510 µg/jour durant 26 semaines).

Mutagénicité

Le propionate de fluticasone n'a pas entraîné de mutation génique dans les cellules microbiennes procaryotiques. Aucun signe de toxicité ou d'activité de mutation génique n'a été observé dans les cellules eucaryotiques de hamsters chinois, *in vitro*. La substance n'a pas causé de mutation ponctuelle au cours de l'épreuve de fluctuation, ni d'activité de conversion génique dans les levures. Aucun effet clastogène significatif n'a été observé dans les cultures de lymphocytes périphériques humains, *in vitro*; le test sur micronoyau de souris ayant reçu de fortes doses de propionate de fluticasone par voie orale ou sous-cutanée n'a pas révélé d'effets clastogènes. De plus, le médicament n'a pas retardé la division érythroblastique dans la moelle osseuse.

Tératogénicité et reproduction

Des études sur le propionate de fluticasone administré par voie sous-cutanée chez la souris et le rat, à raison de 150 et de 100 µg/kg/jour respectivement, ont révélé une toxicité pour le fœtus et

la mère, caractéristique des glucocorticostéroïdes puissants, et qui s'est manifestée par une diminution du gain pondéral chez la femelle gestante, un retard de croissance embryonnaire, une augmentation de la fréquence de retard d'ossification crânienne, et une augmentation de la fréquence d'hernie ombilicale et de fissures palatines chez le rat et la souris, respectivement.

Chez la lapine, la gestation n'a pu être menée à terme à partir des doses sous-cutanées de 30 µg/kg/jour; un tel effet n'est pas surprenant, étant donné la sensibilité particulière de cette espèce aux glucocorticostéroïdes.

Ces doses parentérales sont approximativement 10 à 100 fois supérieures aux doses intranasales recommandées chez l'humain (200 µg/jour).

L'administration de propionate de fluticasone par voie orale à des lapines, à des doses atteignant 300 µg/kg, n'a entraîné aucun effet chez la femelle gestante ni d'accroissement de la fréquence des anomalies externes, viscérales ou squelettiques du fœtus. Une infime partie de la dose (< 0,005 %) a traversé la barrière placentaire chez des rates et des lapines ayant reçu par voie orale des doses de 100 µg/kg/jour et 300 µg/kg/jour, respectivement.

Cancérogénicité

Aucun effet attribuable au médicament n'a été observé relativement au type ou à la fréquence des néoplasies dans le cadre d'une étude de 18 mois menée sur des souris qui ont reçu des doses par voie orale (gavage) atteignant 1 mg/kg/jour. Toutefois, au cours d'une étude de deux ans (la vie durant) réalisée sur des rats auxquels du propionate de fluticasone a été administré en inhalation par le museau seulement à des doses atteignant 57 µg/kg/jour, une augmentation de la fréquence des tumeurs de la glande mammaire, du foie et du pancréas a été observée, mais celles-ci n'ont pas été considérées comme un effet oncogène attribuable au propionate de fluticasone, étant donné que l'accroissement de la fréquence des tumeurs n'était pas significatif sur le plan statistique et compte tenu des données antérieures sur la fréquence des tumeurs.

Tolérance locale

L'administration intranasale de propionate de fluticasone en suspension aqueuse à des singes cynomolgus durant 28 jours, à raison de 400 µg/jour, n'a pas causé d'irritation locale au niveau des fosses nasales ou des voies respiratoires, ni de toxicité générale.

L'administration de propionate de fluticasone micronisé n'a pas entraîné d'irritation oculaire chez le lapin selon les résultats de l'épreuve de Draize modifiée; chez le cobaye, l'épreuve de sensibilité de contact à l'adjuvant incomplet a donné des résultats entièrement négatifs.

RÉFÉRENCES

1. Dockhorn RJ *et al.* Once- versus twice-daily fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol.* 1993;7:77-83.
2. Esumi Y *et al.* Studies on the metabolic fate of fluticasone propionate (v) absorption, distribution, excretion and transfer into foetuses and milk following single and multiple subcutaneous doses to rats, Kiso to Rinsho (The Clinical Report), Vol. 26(6), 1992.
3. Grossman J *et al.* Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics.* 1993;92:594-599.
4. Harding SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir. Med.* 1990;84 (suppl. A):25-9.
5. McKenzie AW et Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol.* 1962;86:608-610.
6. Phillips GH. Structure-activity relationships of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate. *Respir Med.* 1990;84 (suppl. A):19-23.
7. Scadding GK, Lund VJ, Holmstrom M et Darby YC. Clinical and physiological effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *Rhinol.* 1991; (suppl. 11):37-43.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrFLONASE®

vaporisation nasale aqueuse de 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 FLONASE® 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 FLONASE®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à une autre personne. Il pourrait lui être nocif, même si ses symptômes sont identiques aux vôtres.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

FLONASE® est utilisé pour le traitement :

- **de la rhinite allergique saisonnière** (y compris le rhume des foins);
- **de la rhinite apériodique (tout au long de l'année);**
- **de la douleur et de la pression ressenties dans la région sinusale** et associées à la rhinite allergique.

Les effets de ce médicament :

Lorsque vous vaporisez FLONASE® dans votre nez, le médicament aide à réduire les symptômes suivants associés à la rhinite :

- la congestion nasale;
- l'écoulement nasal;
- les démangeaisons du nez;
- les éternuements;
- la rougeur des yeux;
- les démangeaisons aux yeux et le larmolement.

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

- Si vous êtes allergique au propionate de fluticasone ou à l'un des ingrédients de FLONASE®.
- Si vous présentez une infection non traitée de nature :
 - fongique (à levures)
 - bactérienne
 - ou tuberculeuse des voies respiratoires.

L'ingrédient médicamenteux est :

le propionate de fluticasone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

le chlorure de benzalkonium, la carboxyméthylcellulose sodique, le dextrose, la cellulose microcristalline, l'alcool phényléthylique, le polysorbate 80 et de l'eau purifiée.

La présentation :

Vaporisateur nasal : 50 µg par vaporisation (120 vaporisations dosées par vaporisateur)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser FLONASE®, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez;
- êtes allergique à tout autre corticostéroïde;
- avez une maladie du foie sévère;
- avez été exposé à la varicelle ou à la rougeole;
- avez des problèmes de thyroïde;
- avez des écoulements nasaux verts ou jaunes;
- avez récemment subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme ou eu des ulcères nasaux;
- avez des antécédents de saignements de nez;
- prenez ou avez déjà pris d'autres stéroïdes par injection ou par la bouche;
- avez un problème de coagulation du sang ET prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS);
- avez des antécédents de réactions allergiques;
- avez moins de 4 ans.

Pendant le traitement par FLONASE®, vous devez éviter tout contact avec des personnes atteintes de la rougeole ou de la varicelle. Si vous êtes exposé à ces maladies, veuillez en informer votre médecin sur-le-champ.

Les médicaments comme FLONASE® peuvent causer des problèmes oculaires (aux yeux) :

- **Cataractes** : opacité du cristallin de l'œil, vision trouble, douleur oculaire.
- **Glaucome** : pression oculaire accrue, douleur oculaire. L'absence de traitement peut mener à une perte permanente de la vue.

Vous devez vous soumettre à un examen des yeux à intervalles réguliers.

Chez les enfants de moins de 12 ans, il n'est pas recommandé d'utiliser FLONASE® pour un traitement continu de longue durée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, les interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Veuillez indiquer au médecin, à l'infirmière ou au pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec FLONASE® comprennent :

- le ritonavir utilisé pour traiter l'infection par le VIH/le sida;
- le kétoconazole utilisé pour traiter les infections fongiques;
- l'acide acétylsalicylique utilisé pour le soulagement de la douleur et de la fièvre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

FLONASE®

- est réservé à l'administration par voie intranasale (par le nez). Il NE faut PAS le vaporiser dans les yeux ou la bouche.
- met 2 ou 3 jours avant d'agir. Pour obtenir de meilleurs résultats, prenez FLONASE® tous les jours, sans sauter de dose.

Prenez FLONASE® exactement selon les recommandations de votre médecin. Si vous éprouvez des difficultés ou si vous n'êtes pas certain de la façon ou du moment d'utiliser FLONASE®, consultez votre médecin ou pharmacien. **Ne prenez pas** un plus grand nombre de doses et **n'utilisez pas** le vaporisateur nasal plus souvent que votre médecin ne l'a prescrit.

Dans le traitement de la **rhinite allergique saisonnière**, FLONASE® est plus efficace s'il est administré avant l'exposition aux allergènes. Vous devez consulter votre médecin pour établir le meilleur moment de commencer le traitement par FLONASE®.

Si vos symptômes ne se sont pas atténués après 3 semaines de traitement par FLONASE®, informez-en votre médecin. **N'arrêtez pas** votre traitement même si vous vous sentez mieux, sauf avis contraire de votre médecin.

Dose habituelle :

Adolescents de 12 à 17 ans :

Dose quotidienne recommandée : Deux vaporisations dans chaque narine, une fois par jour (200 µg par jour).

Dose quotidienne maximale : Deux vaporisations dans chaque narine, deux fois par jour (400 µg par jour).

Enfants de 4 à 11 ans :

Dose quotidienne recommandée : Une vaporisation dans chaque narine, une fois par jour (100 µg par jour).

Dose quotidienne maximale : Deux vaporisations dans chaque narine, une fois par jour (200 µg par jour).

Selon l'efficacité de FLONASE® à traiter vos symptômes, le médecin pourrait augmenter la dose à la dose quotidienne maximale.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

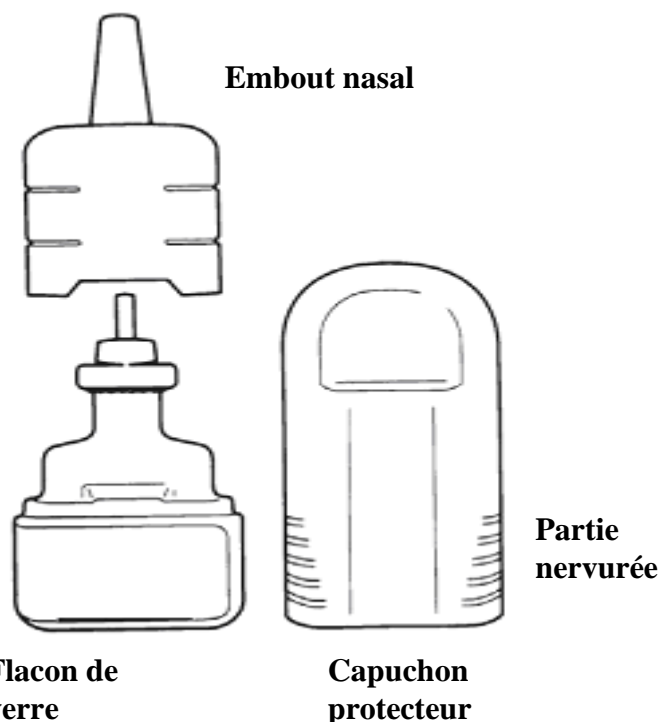
Si vous vous rendez compte que vous prenez depuis un bon bout de temps des doses de FLONASE® plus élevées que celles qui vous avaient été prescrites, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante au moment habituel. **NE prenez PAS** une double dose de médicament ni une dose de plus pour compenser celle que vous avez oubliée.

Mode d'emploi :

FLONASE® présenté en vaporisateur nasal est doté des éléments suivants :



Le capuchon protecteur

- Protège l'embout nasal et le garde propre.
- N'oubliez pas de le retirer avant d'utiliser le vaporisateur.
- Ne jetez pas le capuchon. Couvrez toujours le vaporisateur du capuchon lorsque vous ne l'utilisez pas.

L'**embout nasal** se glisse facilement à l'intérieur de la narine. Le médicament est éjecté par l'embout nasal.

Avant d'utiliser FLONASE® en vaporisation nasale :

Il faut amorcer le vaporisateur nasal de FLONASE® si vous :

- l'utilisez pour la première fois;
- ne l'avez pas utilisé depuis quelques jours;
- venez tout juste de le nettoyer.

Comment amorcer le vaporisateur nasal de FLONASE® :

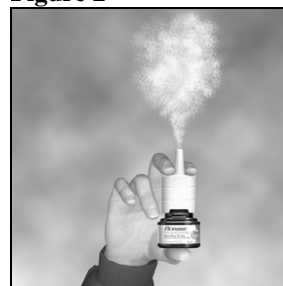
1. Agitez doucement le flacon, puis soulevez le capuchon protecteur en pressant légèrement la partie nervurée avec le pouce et l'index (figure 1).

Figure 1



2. Tenez le flacon en plaçant votre index et votre majeur de chaque côté de l'embout nasal et votre pouce sous le flacon, tel qu'illustré (figure 2).

Figure 2



3. Tenez le vaporisateur de façon à ce qu'il ne pointe pas vers vous, puis appuyez plusieurs fois sur la collerette jusqu'à ce que vous obteniez une fine vaporisation (figure 2).
4. Le vaporisateur nasal est maintenant prêt à l'emploi.

Utilisation de FLONASE® :

Agitez doucement avant chaque usage.

Étape 1 : Mouchez-vous légèrement pour dégager vos narines.

Étape 2 : Bouchez une narine. Penchez la tête légèrement vers l'avant. En tenant le flacon bien droit, insérez délicatement l'embout nasal dans l'autre narine (figure 3).

Figure 3



Étape 3 : Inspirez par le nez et **DU MÊME COUP** appuyez fermement et rapidement une fois sur la collerette avec les doigts afin de libérer la vaporisation.

Étape 4 : Expirez par la bouche.

Étape 5 : Si une deuxième vaporisation dans cette même narine est nécessaire, répétez les étapes 2, 3 et 4.

Étape 6 : Répétez les étapes 2, 3 et 4 pour l'autre narine (figure 4).

Figure 4



Étape 7 : Essayez l'embout nasal à l'aide d'un papier mouchoir ou d'un linge propre et remettez le capuchon protecteur (figure 5).

Figure 5



Entretien du vaporisateur nasal de FLONASE®

Vous devez nettoyer le vaporisateur nasal au moins une fois par semaine.

1. Retirez le capuchon protecteur, puis retirez délicatement l'embout nasal en tirant vers le haut.
2. Lavez l'embout nasal sous l'eau tiède du robinet.
Enlevez l'excès d'eau et laissez-le sécher à la température ambiante.
3. Remettez délicatement l'embout nasal sur le flacon. Replacez le capuchon protecteur.
4. Si l'embout nasal est obstrué, enlevez-le et laissez-le tremper dans de l'eau tiède. Rincez-le ensuite à l'eau froide, laissez-le sécher, puis replacez-le sur le flacon.

N'essayez pas de désobstruer l'embout nasal en y introduisant un objet pointu quelconque.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Sensation de sécheresse, d'irritation ou de brûlure dans le nez (vous pourriez aussi voir des traces de sang lorsque vous vous mouchez)
- Saignements de nez
- Éternuements, écoulement nasal, congestion
- Sensibilité ou lésion dans le nez ou la bouche
- Maux de tête
- Yeux secs ou irrités, vision trouble
- Altération du goût ou de l'odorat, ou des deux
- Mal de gorge, irritation ou sécheresse de la gorge, enrouement ou toux

Les effets secondaires pouvant survenir durant l'emploi de corticostéroïdes en vaporisateur nasal sont les suivants :

- Ralentissement de la cicatrisation des plaies.
N'utilisez pas FLONASE® si vous avez une plaie nasale qui n'est pas guérie, si vous avez subi une chirurgie du nez ou une blessure au nez.
- Aggravation des symptômes d'infections telles que les infections tuberculeuses, fongiques, bactériennes ou parasitaires ou l'herpès de l'œil.
- Un ralentissement de la croissance chez les enfants est survenu durant l'emploi de corticostéroïdes en vaporisateur nasal. Un ralentissement de la croissance est possible chez l'adolescent (de 12 à 17 ans) lors de l'usage de corticostéroïdes par voie intranasale. Le médecin doit surveiller votre croissance à intervalles réguliers si vous faites partie de ces groupes d'âge.

Les résultats des analyses de sang peuvent être anormaux lors du traitement par FLONASE®. Votre médecin décidera quand effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	Réactions allergiques : douleur ou serrement à la poitrine, respiration sifflante, toux ou difficulté à respirer, sensation soudaine de faiblesse ou de tête légère (qui peut mener à un effondrement ou à une perte de conscience), enflure du visage, de la bouche, de la langue, des paupières ou des lèvres s'accompagnant de difficulté à avaler, éruptions cutanées (urticaire) ou rougeur.			✓
Inconnu	Syndrome de Cushing : gain de poids rapide particulièrement autour du corps et du visage. Visage en forme de lune, transpiration surabondante, amincissement de la peau, prédisposition aux ecchymoses (bleus) et sécheresse de la peau, faiblesse musculaire et osseuse.		✓	
	Diminution de la fonction surrénalienne : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements.		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Inconnu	Ostéonécrose : (fines fractures dans un os menant ultérieurement à l'effondrement) : douleur évolutive ou persistante ou amplitude de mouvement limitée d'une articulation ou d'un membre.		✓	
	Cataractes : opacité du cristallin de l'œil, vision trouble et/ou douleur aux yeux.		✓	
	Glaucome : pression accrue dans les yeux, douleur aux yeux.			✓

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à une température entre 4 et 30 °C. N'utilisez pas FLONASE® après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

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

**DÉCLARATION 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'envoyant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - en l'envoyant par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. 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 suivante :

<http://www.gsk.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 : 26 août 2016

© 2016 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
FLONASE est une marque déposée de Glaxo Group Limited, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.