

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**ratio-FLUTICASONE**

vaporisation nasale de propionate de fluticasone USP

50 mcg / vaporisation dosée

Corticostéroïde pour la voie nasale

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
05 décembre 2016

N° de contrôle : 199651

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE 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
CONSERVATION ET STABILITÉ	16
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	35

Pr ratio-FLUTICASONE
vaporisation nasale de propionate de fluticasone USP
50 mcg / vaporisation dosée

Corticostéroïde pour la voie nasale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Intranasale	Vaporisateur nasal / 50 mcg	Alcool phényléthylique, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, chlorure de benzalkonium, dextrose, eau purifiée, polysorbate 80

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ratio-FLUTICASONE (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est indiqué chez les patients de 4 à 17 ans 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 associées à la rhinite allergique et ressenties dans les sinus.

Enfants (< 4 ans)

Le propionate de fluticasone n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 4 ans.

CONTRE-INDICATIONS

ratio-FLUTICASONE (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une hypersensibilité au propionate de fluticasone, à l'un des ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- les patients atteints d'une infection non traitée de nature fongique, bactérienne ou tuberculeuse des voies respiratoires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients doivent être informés que l'effet optimal de ratio-FLUTICASONE (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) n'est atteint qu'après 2 ou 3 jours de traitement. Le traitement de la rhinite saisonnière devrait, si possible, commencer avant l'exposition aux allergènes.

Bien que la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone maîtrise la rhinite allergique saisonnière dans la majorité des cas, en été, l'exposition à des concentrations anormalement élevées d'allergènes commandera parfois 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).

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Voir TOXICOLOGIE.

Oreilles/nez/gorge

Épistaxis

Durant les essais cliniques d'une durée de 2 à 26 semaines, on a observé davantage de cas d'épistaxis chez les sujets traités par le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse que chez les sujets sous placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Ulcération nasale

Des cas d'ulcération nasale ont été signalés après la commercialisation du médicament chez des patients traités par le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Infection à *Candida*

Des cas d'infection locale du nez et du pharynx causée par *Candida albicans* ont été observés durant les essais cliniques sur l'administration du propionate de fluticasone par voie intranasale. Lorsqu'une telle situation se produit, il peut être nécessaire d'administrer un traitement local approprié et d'interrompre l'utilisation de ratio-FLUTICASONE. Les patients qui utilisent ratio-FLUTICASONE pendant plusieurs mois, voire plus longtemps, doivent être examinés à

intervalles réguliers, afin que les signes d'infection à *Candida* ou d'autres signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale puissent être dépistés.

Perforation de la cloison nasale

Des cas de perforation de la cloison nasale ont été signalés après la commercialisation du médicament chez des patients traités par le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Trouble de la cicatrisation des plaies

Les signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale doivent être surveillés périodiquement. En raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies, l'emploi de ce médicament doit être évité chez les patients qui ont des antécédents récents d'ulcères nasaux ou qui ont subi une chirurgie du nez ou un traumatisme nasal depuis peu (voir Système immunitaire, Effet des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies).

Système endocrinien et métabolisme

Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne

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

Chez les sujets sensibles aux doses recommandées, l'administration de stéroïdes intranasaux en quantités supérieures aux doses recommandées peut entraîner des effets généraux tels qu'hypercorticisme (syndrome de Cushing, aspect cushingoïde) et inhibition 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 préalablement traités par des corticostéroïdes à action systémique, administrés à fortes doses ou pendant de longues périodes, l'emploi d'un corticostéroïde topique (c.-à-d. intranasal) comme traitement de remplacement peut entraîner des symptômes de retrait tels que douleurs musculaires ou articulaires, lassitude, dépression; dans les cas graves, une insuffisance surrénalienne peut survenir, commandant alors la reprise temporaire du traitement par les corticostéroïdes à action systémique.

Les patients qui prennent désormais des corticostéroïdes topiques après avoir reçu des corticostéroïdes à action générale durant une longue période doivent être surveillés de près, au cas où surviendrait 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 nasale. 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 faire preuve de vigilance en ce qui a trait aux enfants et aux adolescents sous corticothérapie, quelle que soit la voie d'administration, et advenant un ralentissement apparent

de la croissance, soupeser les avantages des corticostéroïdes et le risque d'inhibition de la croissance associé à ces médicaments.

Hypothyroïdie

Les corticostéroïdes ont un effet plus marqué chez les patients atteints d'hypothyroïdie.

Hématologie

Usage de corticostéroïdes et d'acide acétylsalicylique

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Une étude d'interactions médicamenteuses réalisée chez des sujets bien portants 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 produit est commercialisé, des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets systémiques corticostéroïdiens, 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 systémiques liés aux corticostéroïdes.

Cirrhose

Les corticostéroïdes ont un effet plus marqué chez les patients atteints de cirrhose.

Système immunitaire

Anaphylaxie et autres réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie, œdème de Quincke, urticaire, dermatite de contact et éruptions cutanées) ont été signalées après l'administration du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse. Si une réaction de ce type se produit, il faut mettre fin à l'administration de ratio-FLUTICASONE (voir CONTRE-INDICATIONS). Dans de rares cas, l'administration du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse peut entraîner une réaction d'hypersensibilité immédiate.

Immunosuppression

Chez l'humain, les effets à long terme du propionate de fluticasone, en particulier ses effets locaux, demeurent inconnus. Il faut garder à l'esprit la possibilité que surviennent une rhinite atrophique et/ou une candidose pharyngée. Comme dans le cas de tous les médicaments contenant un corticostéroïde, ratio-FLUTICASONE doit être administré avec prudence et seulement en cas de nécessité chez les patients présentant une infection tuberculeuse évolutive ou quiescente des 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. Au cours de la corticothérapie, une diminution de la résistance aux infections locales peut survenir, exigeant éventuellement un traitement approprié ou l'arrêt de l'administration du propionate de fluticasone.

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 antivaricelle-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 nasale doivent être utilisés avec circonspection dans les cas d'intervention chirurgicale ou de traumatisme nasal récent, du moins jusqu'à cicatrisation de la plaie, en raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies.

Ophthalmologie

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

Appareil respiratoire

Il faut porter une attention toute particulière aux patients souffrant d'asthme ou d'autres affections cliniques au cours desquelles une baisse rapide des corticostéroïdes à action générale peut exacerber gravement les symptômes.

Population et cas particuliers

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 en retirer comparativement aux risques 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. Chez les nourrissons nés de mères qui ont reçu des doses importantes de glucocorticostéroïdes au cours de la grossesse, on surveillera étroitement les signes 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'apparition de concentrations plasmatiques mesurables à la suite d'une administration sous-cutanée à des rates de laboratoire en période d'allaitement 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 pour la mère et les risques potentiels pour le nourrisson avant d'utiliser le propionate de fluticasone chez les mères qui allaitent.

Enfants (4 à 11 ans)

Le propionate de fluticasone est indiqué pour le traitement de courte durée chez les enfants de 4 à 11 ans. Toutefois, d'ici à ce que davantage de données cliniques soient disponibles, l'administration d'un traitement continu de longue durée n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

Enfants (< 4 ans)

L'innocuité et l'efficacité du propionate de fluticasone n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 ans.

Surveillance et épreuves de laboratoire

L'axe HHS et la fonction hématologique doivent être surveillés durant le traitement au long cours.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

L'administration générale ou locale de corticostéroïdes peut entraîner les effets suivants :

- 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]
- Cataractes et glaucome [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]
- Immunosuppression [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]

- Effets sur de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), notamment :
 - Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]
 - Retard de croissance [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Les effets indésirables observés au cours d'essais cliniques comparatifs avec la 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 avec la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone 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 la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone ou au placebo au cours des essais sur la rhinite allergique saisonnière sont énumérés dans le tableau figurant ci-après. Ces essais menés auprès de 948 adultes et de 499 enfants ont permis d'évaluer la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone administrée aux doses recommandées durant 14 à 28 jours de traitement, en comparaison d'un placebo.

Tableau I — 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		
	Fluticasone 100 mcg 2 f.p.j. (n = 312) %	Fluticasone 200 mcg 1 f.p.j. (n = 322) %	Placebo (n = 314) %	Fluticasone 100 mcg 1 f.p.j. (n = 167) %	Fluticasone 200 mcg 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

Comprend 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, regroupant 831 patients âgés de 12 à 75 ans et souffrant de rhinite allergique apériodique, le type et la fréquence des effets indésirables signalés par les patients traités avec la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone étaient semblables à ceux qui ont été 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 la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone 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 (0,1 % – 1 %), observés plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo lors des essais cliniques

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

Effets indésirables 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, de l'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 ou de l'odorat et, rarement, perforation de la cloison nasale, ulcère nasal, maux de gorge, irritation et sécheresse de la gorge, toux, enrouement et modification de la voix.

Ophthalmologie : Sécheresse et irritation oculaires, conjonctivite, vision brouillée 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 hépatique et intestinal, sous l'action de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀.

Une étude d'interactions médicamenteuses réalisée chez des sujets bien portants 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 produit est commercialisé, des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets systémiques corticostéroïdiens, 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 systémiques 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 systémique au propionate de fluticasone sans baisse notable des concentrations sériques de cortisol. Depuis la commercialisation du produit à l'échelle mondiale, il y a toutefois eu quelques cas d'inhibition de la fonction surrénalienne associée à l'emploi concomitant d'antifongiques de type azole et de propionate de fluticasone en inhalation. Par conséquent, on conseille la prudence lors de l'administration simultanée d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (p. ex., le kétoconazole) étant donné le risque d'exposition systémique accrue au propionate de fluticasone.

L'administration concomitante d'acide acétylsalicylique et de corticostéroïdes doit être faite avec prudence en présence d'hypoprothrombinémie.

Interactions médicament-médicament

Tableau II — Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Ritonavir	EC C	Effets généraux, comprenant le syndrome de Cushing et la suppression de la fonction surrénalienne	Éviter l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Aperçu)
Autres inhibiteurs du CYP3A4	EC C	Risque d'augmentation de l'exposition générale au propionate de fluticasone	L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 commande la prudence (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Aperçu)
Acide acétylsalicylique	T		L'administration concomitante d'acide acétylsalicylique et de corticostéroïdes doit être faite avec prudence en présence d'hypoprothrombinémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Aperçu)

			et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie).
--	--	--	--

C : Effet de classe
 EC : Essai clinique
 T : Interaction 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'effet immédiat du médicament. De la même façon, il peut s'écouler plusieurs jours avant que les symptômes ne réapparaissent une fois la corticothérapie interrompue. ratio-FLUTICASONE ne doit pas être administré au-delà de trois semaines s'il n'y a pas eu 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 de commencer le traitement par ratio-FLUTICASONE. Les patients doivent recevoir des directives précises quant au mode d'emploi de ratio-FLUTICASONE : 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 ayant déjà été traités par des corticostéroïdes à action systémique durant de longues périodes et qui passent à ratio-FLUTICASONE. Au début, ratio-FLUTICASONE et le corticostéroïde à action systémique doivent être administrés en concomitance; par la suite, la posologie de ce dernier sera 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, on doit mettre fin à la corticothérapie systémique plus lentement, en réduisant la dose d'environ 1,0 mg de prednisone (ou l'équivalent) tous les dix jours. Si des symptômes de sevrage apparaissent, on doit rétablir la posologie précédente durant une semaine avant de la réduire de nouveau.

Dose recommandée et ajustement posologique

Adolescents (12 – 17 ans)

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

Enfants (4 – 11 ans)

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

D'ici à ce que davantage de données cliniques soient disponibles, l'administration d'un traitement continu de longue durée n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

Enfants (< 4 ans)

L'efficacité et l'innocuité de ratio-FLUTICASONE chez les enfants de moins de quatre ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, ratio-FLUTICASONE n'est pas recommandé chez ces patients.

Insuffisance hépatique : Le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse n'a pas fait l'objet d'essais pharmacocinétiques formels chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Or comme ce produit est principalement éliminé par métabolisme hépatique, l'insuffisance hépatique pourrait entraîner une accumulation de propionate de fluticasone dans le plasma, raison pour laquelle les patients souffrant d'hépatopathie doivent être surveillés de près.

Insuffisance rénale : Le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse n'a pas fait l'objet d'essais pharmacocinétiques formels chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Dose oubliée

Le patient qui oublie une dose doit prendre la prochaine à l'heure habituelle. Il ne faut pas recommander la prise d'une dose additionnelle.

Administration

ratio-FLUTICASONE doit être administré uniquement par voie intranasale. Avant l'utilisation, un vaporisateur neuf ou un vaporisateur qui n'a pas été utilisé depuis quelques jours ou dont l'embout nasal vient d'être nettoyé doit être amorcé par pressions répétées sur l'embout nasal. ratio-FLUTICASONE peut être administré à n'importe quel moment de la journée. Le mode d'emploi est illustré dans la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.

SURDOSAGE

Comme pour tout autre corticostéroïde administré par voie nasale, le surdosage aigu est peu probable étant donné la quantité totale du principe actif. Cependant, l'usage répété de doses excessives ou administrées conjointement avec d'autres corticostéroïdes peut entraîner des effets systémiques 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 l'axe HHS peut être lent. Durant des périodes de stress physique intense (p. ex., infections graves, traumatisme, chirurgie), il peut être nécessaire d'administrer une corticothérapie systémique d'appoint.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le propionate de fluticasone est un corticostéroïde de synthèse trifluoré doté d'une activité anti-inflammatoire. D'après les essais *in vitro*, l'affinité du propionate de fluticasone pour le récepteur humain des glucocorticoïdes est 18 fois plus élevée 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 supérieure à celle du budésonide. On ignore la pertinence clinique de ces données.

Les corticostéroïdes topiques administrés par voie nasale agissent en diminuant les réactions allergiques retardées et la sécrétion de mucus, en inhibant la perméabilité vasculaire, en prévenant la formation d'eicosanoïdes, 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 une gamme étendue d'effets sur de nombreux types de cellules (p. ex. les mastocytes, les éosinophiles, les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes) et de médiateurs de l'inflammation (p. ex. l'histamine, les eicosanoïdes, les leucotriènes et les cytokines). Ces effets anti-inflammatoires pourraient contribuer à l'efficacité des corticostéroïdes dans le traitement de la rhinite. Une réduction de l'infiltration des éosinophiles et des basophiles dans la muqueuse nasale a été observée chez respectivement 66 % (35 % avec le placebo) et 39 % des patients (28 % avec le placebo) dans 7 essais sur l'emploi du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse chez les adultes. On ne connaît pas le lien direct entre ces observations et le soulagement à long terme des symptômes.

L'action n'est pas immédiate, aussi deux à trois jours de traitement peuvent-ils être nécessaires pour obtenir un soulagement maximal, car l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est liée aux effets spécifiques de ces médicaments, qui mettent en jeu plusieurs phénomènes de nature biochimique, y compris la synthèse protéinique.

Après l'administration intranasale de propionate de fluticasone à raison de 200 mcg/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 produit, la dose finissant par être avalée en très grande partie. L'exposition systémique au produit après son administration par la 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 systémique totale faisant suite à l'absorption nasale et à l'absorption orale de la dose avalée est par conséquent négligeable.

Pharmacodynamie

Effet sur l'axe HHS

Les effets généraux possibles du propionate de fluticasone sur l'axe HHS ont été évalués. Pour ce faire, on a comparé les effets du propionate de fluticasone administré à raison de 200 mcg une fois par jour ou de 400 mcg deux fois par jour avec ceux d'un placebo ou de prednisone orale (7,5 ou 15 mg le matin). L'administration du propionate de fluticasone à l'une ou l'autre dose pendant 4 semaines n'a pas eu d'effet sur la réponse surrénalienne à une épreuve de stimulation par la cosyntropine pendant 6 heures, mais les deux doses de prednisone administrée par voie orale ont entraîné une diminution significative de cette réponse.

Electrophysiologie cardiaque

Aucune étude n'a évalué de manière spécifique l'effet du propionate de fluticasone sur l'intervalle QT.

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 mcg), 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 systémique au produit après son administration par la 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 systémique 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 modérément élevé (91 %).

Métabolisme

Le propionate de fluticasone est rapidement éliminé de la circulation générale, principalement par métabolisme hépatique et transformé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ en un métabolite carboxylique inactif. La quantité de propionate de fluticasone qui est avalée subit également un important métabolisme de premier passage. Étant donné le risque d'augmentation de l'exposition générale au propionate de fluticasone, il faut s'y prendre prudemment lorsqu'on

administre ce médicament en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, comme le kétoconazole ou le ritonavir.

Élimination

L'administration par voie intraveineuse de doses uniques de 1 mg du médicament à des volontaires sains a permis de constater que sa vitesse d'élimination était linéaire pour des doses allant de 250 à 1 000 mcg et donnait lieu à une clairance plasmatique élevée (1,1 L/min). Les concentrations plasmatiques maximales étaient réduites d'environ 98 % en moins de 3 ou 4 heures, et seules de faibles concentrations plasmatiques étaient 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 et états particuliers

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 4 °C et 30 °C. Agiter doucement avant l'emploi.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ratio-FLUTICASONE (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) 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 milligrammes de suspension contenant 50 microgrammes de propionate de fluticasone.

ratio-FLUTICASONE renferme des particules micronisées de propionate de fluticasone à 0,05 % p/p et les ingrédients non médicinaux suivants : alcool phényléthylique, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, chlorure de benzalkonium, dextrose, eau purifiée et polysorbate 80.

ratio-FLUTICASONE 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

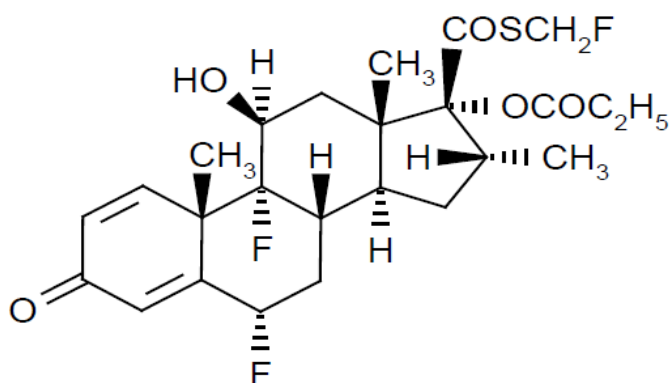
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Propionate de fluticasone (BAN, INN, USAN)

Dénomination systématique : 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 et masse moléculaires : C₂₅H₃₁F₃O₅S ; 500,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le propionate de fluticasone est une poudre de couleur blanche à blanc cassé, facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide, partiellement soluble dans l'acétone, le dichlorométhane, l'acétate éthylique et le chloroforme, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol à 95 %, et pratiquement insoluble dans l'eau. Le propionate de fluticasone se décompose sans fondre. Le produit commence à se décomposer à environ 225 °C.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse ont été évaluées dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière, de la rhinite apériodique ainsi que dans le traitement de la douleur et de la pression associées à la rhinite allergique et ressenties dans les sinus.

Rhinite allergique saisonnière

L'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone ont été évaluées chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière dans le cadre d'essais cliniques multicentriques à répartition aléatoire et double insu contrôlés par placebo, menés auprès de groupes parallèles chez 771 adultes et adolescents de 12 ans ou plus (FLN 203, FLN 204 et FLN 305) et chez 499 enfants de 4 à 11 ans (FLN 320 et FLN 321).

Plan des essais et aspects démographiques

Tableau III — Résumé du plan et des aspects démographiques des essais cliniques pivots sur le traitement de la rhinite allergique saisonnière par le propionate de fluticasone

N° de l'étude	Plan de l'essai	Durée de l'essai et voie d'administration	Sujets Groupe d'âge (années) Sexe
FLN 203	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec témoins placebos et groupes parallèles comparant l'efficacité et l'innocuité de l'administration intranasale unique 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, 200 mcg <i>qd</i> (n = 77) VNAPF, 100 mcg <i>bid</i> (n = 75) Placebo (n = 75)	227 patients 18 – 62 H : 130 F : 97
FLN 204	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec témoins placebos et groupes parallèles comparant l'efficacité et l'innocuité de l'administration intranasale unique et biquotidienne de fluticasone en vaporisation aqueuse pendant quatre semaines chez des patients adultes atteints de rhinite allergique saisonnière	Traitement de 4 semaines par : VNAPF, 100 mcg <i>bid</i> (n = 100) VNAPF, 200 mcg <i>qd</i> (n = 101) Placebo (n = 100)	310 patients 18 – 66 H : 190 F : 111
FLN 305	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec témoins placebos et groupes parallèles comparant l'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse administré une	Traitement de 2 semaines par : VNAPF, 100 mcg <i>bid</i> (n = 73) VNAPS, 200 mcg <i>qd</i>	243 patients 12 – 17 H : 226 F : 17

	ou deux fois par jour avec celles d'un placebo, pendant deux semaines chez des adolescents atteints de rhinite allergique saisonnière	(n = 89) Placebo (n = 81)	
FLIT 18	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec témoins placebos et groupes parallèles comparant l'administration d'une dose de 200 mcg de propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse avec une dose de 100 mcg deux fois par jour dans le traitement de la rhinite allergique causée par l'herbe à poux	Traitement de 4 semaines par : VNAPF, 200 mcg <i>qd</i> (n = 138) VNAPF, 100 mcg <i>bid</i> (n = 139) Placebo (n = 139)	416 patients 17 – 72 H : 189 F : 227
FLNT 48	Étude monocentrique croisée à double insu et répartition aléatoire comparant l'administration intranasale d'une dose de 200 mcg de propionate de fluticasone une fois par jour avec une dose de 200 mcg deux fois par jour chez des patients atteints de rhinite allergique grave due à l'herbe à poux, évalués les jours 5 à 14 de chaque période de traitement	Traitement de 4 semaines par : VNAPF, 200 mcg le matin et placebo le soir durant les 2 premières semaines, puis VNAPF, 200 mcg <i>bid</i> pendant 2 semaines (n = 45) VNAPF, 200 mcg <i>bid</i> pendant 2 semaines, puis VNAPF, 200 mcg le matin et placebo le soir pendant 2 semaines (n = 45)	90 patients 18 – 69 H : 37 F : 53
FLN 320	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec témoins placebos 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, 100 mcg <i>qd</i> (n = 84) VNAPF, 200 mcg <i>qd</i> (n = 81) Placebo (n = 85)	250 patients 4 – 11 H : 163 F : 87
FLN 321	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec témoins placebos 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, 100 mcg <i>qd</i> (n = 83) VNAPF, 200 mcg <i>qd</i> (n = 83) Placebo <i>qd</i> (n = 3)	249 patients 4 – 11 H : 161 F : 88

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone ; *qd* = une fois par jour ; *bid* = deux fois par jour ; H = sujet de sexe masculin ; F = sujet de sexe féminin

Résultats chez les adultes et les adolescents

Les études FLN 203, FLN 204 et FLN 305, menées chez des adultes et des adolescents atteints de rhinite allergique saisonnière, ont montré que, par comparaison avec le placebo, l'administration de 200 mcg de propionate de fluticasone une fois par jour entraîne une amélioration statistiquement significative du score total moyen des symptômes nasaux (STSN : obstruction nasale, rhinorrhée, éternuements et démangeaison nasale) (tableau IV).

Dans l'ensemble, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'administration de 100 mcg de propionate de fluticasone deux fois par jour et l'administration de 200 mcg de propionate de fluticasone une fois par jour.

Tableau IV — Résultats des essais cliniques pivots 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 mcg <i>bid</i>	VNAPF 200 mcg <i>qd</i>	Placebo	VNAPF 100 mcg <i>bid</i>	VNAPF 200 mcg <i>qd</i>	Placebo	VNAPF 100 mcg <i>bid</i>	VNAPF 200 mcg <i>qd</i>
1	250	253	253	262	243	251	245	253	242
8	190	125 [†]	136 [†]	205	115 [†]	129 [†]	178	127*	122*
15	182	114 [†]	135 [†]	185	102 [†]	114 [†]	152	94*	117 [§]
29	—	—	—	153	85 [†]	93 [†]	—	—	—

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone ; *qd* = une fois par jour ; *bid* = deux fois par jour

* Valeur de $p \leq 0,001$ pour la comparaison avec le placebo

† Valeur de $p \leq 0,01$ pour la comparaison avec le placebo

§ Valeur de $p \leq 0,05$

Les valeurs de p sont basées 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 chez des adultes et des adolescents atteints de rhinite allergique causée par l'herbe à poux, a montré que, par comparaison avec le placebo, l'administration de 200 mcg de propionate de fluticasone une fois par jour entraîne une amélioration statistiquement significative du nombre de jours sans symptômes nasaux (congestion nasale, éternuements, démangeaison nasale; $p < 0,001$) ni symptômes de larmolement/d'irritation des yeux ($p = 0,006$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'administration de 100 mcg de propionate de fluticasone deux fois par jour et l'administration de 200 mcg de propionate de fluticasone une fois par jour.

L'étude FLNT48, menée chez des adultes atteints de rhinite allergique causée par l'herbe à poux, a montré que le pourcentage de jours sans symptômes de démangeaison nasale ($p = 0,004$) ni symptômes oculaires ($p = 0,004$) était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu le propionate de fluticasone à raison de 200 mcg deux fois par jour plutôt qu'à raison d'une fois par jour. En ce qui a trait aux autres symptômes évalués, aucune différence significative n'a été observée entre les différents schémas thérapeutiques.

Résultats chez les enfants

Les études FLN 320 et FLN 321, menées chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière, ont montré 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 ayant reçu 100 mcg ou 200 mcg de propionate de fluticasone une fois par jour plutôt que le placebo (tableau V).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les scores totaux des symptômes nasaux (STSN) ou la réponse globale observés chez les patients ayant reçu le propionate de fluticasone à raison de 100 mcg une fois par jour et ceux observés chez les patients ayant reçu 200 mcg une fois par jour.

Tableau V — Résultats des essais cliniques pivots menés chez des enfants 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 320			FLN 321		
	Placebo moyenne (ÉT)	VNAPF 100 mcg <i>qd</i> moyenne (ÉT)	VNAPF 200 mcg <i>qd</i> moyenne (ÉT)	Placebo moyenne (ÉT)	VNAPF 100 mcg <i>qd</i> moyenne (ÉT)	VNAPF 200 mcg <i>qd</i> moyenne (ÉT)
1	234 (8,4)	235 (7,9)	237 (7,1)	253 (8,6)	237 (8,0)	242 (9,0)
8	183 (10,6)	131 (9,2)*	130 (9,7)*	188 (8,0)	146 (9,7)	142 (9,4)†
15	148 (9,5)	117 (9,1)†	127 (9,7)	161 (8,4)	133 (9,0)	121 (8,2)
29	—	—	—	143 (10,0)	110 (9,3)	109 (9,2)

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone ; *qd* = une fois par jour

* Valeur de $p \leq 0,001$ pour la comparaison avec le placebo

† Valeur de $p \leq 0,01$ pour la comparaison avec le placebo

§ Valeur de $p \leq 0,05$ pour la comparaison avec le placebo

Les valeurs de p sont basées 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 apériodique

L'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone ont été évaluées dans des essais cliniques multicentriques à répartition aléatoire et double insu avec témoins placebos et groupes parallèles menés chez 1453 adultes et adolescents de 12 ans ou plus (FLN 310, FLN 311 et FLNT 43) et chez 510 enfants de 4 à 11 ans (FLNT60 et FLNT61) atteints de rhinite apériodique.

Plan des essais et aspects démographiques

Tableau VI — Résumé du plan et des aspects démographiques des essais cliniques pivots sur le traitement de la rhinite apériodique par le propionate de fluticasone

N° de l'étude	Plan de l'essai	Durée de l'essai et voie d'administration	Sujets Groupe d'âge (années) Sexe
FLN 310	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec témoins placebos et groupes parallèles se	Traitement de 24 semaines par :	365 patients 12 – 74

N° de l'étude	Plan de l'essai	Durée de l'essai et voie d'administration	Sujets Groupe d'âge (années) Sexe
	proposant de comparer l'innocuité et l'efficacité du propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse administré une fois par jour ou deux fois par jour chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique	VNAPF, 100 mcg <i>bid</i> (n = 121) VNAPF, 200 mcg <i>qd</i> (n = 128) Placebo <i>qd</i> (n = 116)	H : 184 F : 181
FLN311	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec témoins placebos et groupes parallèles visant comparer l'innocuité et l'efficacité du propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse intranasale, selon qu'il est administré 1 ou 2 fois par jour, rapport à celles du dipropionate de béclo méthasone en vaporisation aqueuse chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique	Traitement de 24 semaines par : VNAPF, 100 mcg <i>bid</i> (n = 119) VNAPF, 200 mcg <i>qd</i> (n = 118) VNADB, 168 mcg <i>bid</i> (n = 116) Placebo <i>qd</i> (n = 113)	466 patients 12 – 71 H : 227 F : 239
FLNT 43	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec témoins placebos et groupes parallèles ayant comparé le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse administré à raison de 200 mcg 1 ou 2 fois par jour avec le dipropionate de béclo méthasone en vaporisation nasale aqueuse administré 2 fois par jour à raison de 200 mc et avec un placebo administré en vaporisation nasale aqueuse dans le traitement de la rhinite apériodique	Traitement de 12 semaines par : VNAPF, 200 mcg <i>qd</i> et placebo <i>qd</i> (n = 129) VNAPF, 200 mcg <i>bid</i> (n = 130) VNADB, 200 mcg <i>bid</i> (n = 130) Placebo <i>bid</i> (n = 127)	622 patients 12 – 83 Données manquantes
FLNT 60	Étude à double insu ayant comparé le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse administré à raison de 100 mcg ou de 200 mcg une fois par jour avec un placebo administré une fois par jour dans le traitement de la rhinite apériodique chez des enfants de 4 à 11 ans	Traitement de 4 semaines par : VNAPF, 100 mcg <i>qd</i> (n = 132) VNAPF, 200 mcg <i>qd</i> (n = 131) Placebo <i>qd</i> (n = 136)	415 patients répartis aléatoirement 3 – 14 ans H : 257 F : 158
FLNT 61	Étude à double insu ayant comparé le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse administré à raison de 100 mcg ou de 200 mcg une fois par jour avec le dipropionate de béclo méthasone en vaporisation nasale aqueuse administré 2 fois par jour à raison de 200 mc dans le traitement de la rhinite apériodique chez des enfants de 6 à 11 ans	Traitement de 12 semaines par : VNAPF, 100 mcg <i>qd</i> (n = 30) VNAPF, 100 mcg <i>bid</i> (n = 35) VNADB, 200 mcg <i>bid</i> (n = 30)	95 patients répartis aléatoirement 6 – 12 H : 64 F : 31

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone; VNABD = vaporisation nasale aqueuse de dipropionate de bécloéthasone ; *qd* = une fois par jour; *bid* = deux fois par jour ; H = sujet de sexe masculin ; F = sujet de sexe féminin. Ne sont présentés que les résultats se rapportant aux traitements par VNAPF et placebo.

Résultats chez les adultes et les adolescents

Les études FLN 310 et FLN 311, menées chez des adultes et des adolescents atteints de rhinite allergique apériodique, ont montré que le traitement par le propionate de fluticasone administré à raison de 100 mcg deux fois par jour ou de 200 mcg une fois par jour entraîne une amélioration significative des scores totaux des symptômes nasaux évalués par le clinicien (STSN : congestion nasale, rhinorrhée, éternuements et démangeaison nasale) (tableau VII).

Dans l'ensemble, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'administration de 100 mcg de propionate de fluticasone deux fois par jour et l'administration de 200 mcg de propionate de fluticasone une fois par jour.

Tableau VII — Résultats des essais cliniques pivots menés chez des patients atteints de rhinite apériodique – Score total des symptômes nasaux (STSN)

Score total moyen des symptômes nasaux (STSN) évalués par le clinicien (score maximal de 400)						
Jour	FLN 310			FLN 311		
	Placebo	VNAPF 100 mcg <i>bid</i>	VNAPS 200 mcg <i>qd</i>	Placebo	VNAPF 100 mcg <i>bid</i>	VNAPS 200 mcg <i>qd</i>
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 ; *qd* = une fois par jour ; *bid* = deux fois par jour

* Valeur de $p \leq 0,001$ pour la comparaison avec le placebo

Les valeurs de p sont basées sur les différences par rapport aux valeurs notées avant le traitement d'après des comparaisons par paires fondées sur la plus petite différence significative 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 le 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) ainsi que l'évaluation globale des symptômes ($p < 0,05$ pour les deux teneurs) accusent une amélioration significative chez les patients ayant reçu 200 mcg de propionate de fluticasone une ou deux fois par jour plutôt que le placebo. Des différences ont été notées entre les schémas thérapeutiques en ce qui concerne la congestion nasale au réveil et durant la journée.

Résultats chez les enfants

L'étude FLNT 60, menée chez des enfants atteints de rhinite apériodique, a montré que la maîtrise des symptômes accusait une amélioration statistique et/ou numérique chez les patients ayant reçu 100 mcg ou 200 mcg de propionate de fluticasone une fois par jour plutôt que le placebo (tableau VIII).

En général, aucune différence n'a été observée entre les schémas posologiques de propionate de fluticasone utilisés dans l'étude FLNT 60 (tableau VIII) et ceux utilisés dans l'étude FLNT 61 relativement à la maîtrise des symptômes.

Tableau VIII — Étude FLNT 60 – Pourcentage moyen de journées sans symptômes (Jours 1 à 28)

Pourcentage moyen de journées sans symptômes			
	VNAPF 100 mcg <i>qd</i>	VNAPF 200 mcg <i>qd</i>	Placebo
Congestion nasale – au réveil	26	25	20
Congestion nasale – le 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 ; *qd* = une fois par jour

* Valeur de $p \leq 0,05$ pour la comparaison avec le placebo

Douleur et pression ressenties dans les sinus dans les cas de rhinite allergique

L'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone dans le soulagement de douleur et de la pression ressenties dans les sinus en raison de la congestion nasale causée par la rhinite allergique ont été évaluées chez des adultes et des adolescents ayant participé à deux essais cliniques multicentriques à répartition aléatoire et double insu avec témoins placebos et groupes parallèles (FNM40184 et FNM40185).

Plan des essais et aspects démographiques

Tableau IX — Résumé du plan et des aspects démographiques des essais cliniques pivots sur l'utilisation du propionate de fluticasone pour le soulagement de la douleur et pression ressenties dans les sinus

N° de l'étude	Plan de l'essai	Durée de l'essai et voie d'administration	Sujets Groupe d'âge (années) Sexe
FNM40184	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec groupes parallèles ayant examiné l'effet du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse administré à raison de 200 mcg une fois par jour chez des sujets ressentant une douleur et une pression dans les sinus en raison de la congestion nasale causée par la rhinite allergique	Traitement de 2 semaines par : VNAPF, 50 mcg/vaporisation <i>qd</i> Posologie : 2 vaporisations par narine tous les matins (n = 98) Placebo <i>qd</i> (n = 97)	195 patients 12 – 74 H : 67 F : 128
FNM40185	Étude multicentrique à répartition aléatoire et double insu avec groupes parallèles ayant examiné l'effet du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse administré à raison de 200 mcg une fois par jour chez des sujets	Traitement de 2 semaines par : VNAPF, 50 mcg/vaporisation <i>qd</i> Posologie : 2 vaporisations par narine tous les matins	206 patients 12 – 71 H : 87 F : 119

N° de l'étude	Plan de l'essai	Durée de l'essai et voie d'administration	Sujets Groupe d'âge (années) Sexe
	ressentant une douleur et une pression dans les sinus en raison de la congestion nasale causée par la rhinite allergique	(n = 101) Placebo <i>qd</i> (n = 105)	

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone ; *qd* = une fois par jour

Résultats

Chez les patients atteints de rhinite allergique, l'administration d'un traitement de 200 mc de propionate de fluticasone une fois par jour a entraîné, au bout de la semaine 2, une amélioration significative de la douleur et de la pression ressenties dans les sinus en raison de la congestion nasale (tableau X).

Tableau X — Études FNM40184, FNM40185 – Score moyen de la douleur et de la pression ressenties dans les sinus, évaluées au moyen d'une échelle analogique allant de 0 à 100

Score moyen attribué par les patients à la douleur et à la pression ressenties dans les sinus Score selon l'échelle analogue (ÉT)	FNM40184			FNM40185		
	Placebo	VNAPF, 200 mcg <i>qd</i>	<i>p</i>	Placebo	VNAPF, 200 mcg <i>qd</i>	<i>p</i>
Variation durant la semaine 2	-21,9 (2,93)	-32,0 (2,77)	0,011	-26,5 (2,70)	-65,4 (2,60)	0,023

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone ; *qd* = une fois par jour

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

Les corticostéroïdes topiques administrés par voie nasale agissent en diminuant les réactions allergiques retardées et la sécrétion de mucus, en inhibant la perméabilité vasculaire, en prévenant la formation d'eicosanoïdes, 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 systémiques 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 la fluocinolone chez le rat et la souris. Les effets systémiques 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 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 la 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 systémique 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 mcg/kg/jour, ce qui est de 17 à 35 fois supérieur à la dose quotidienne recommandée (200 à 400 mcg) et quatre fois supérieur à la dose intranasale maximale donnée à des humains au cours des essais cliniques (1 600 mcg).

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 antigonadotrope 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 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 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 mcg) 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, IC₉₀% : 0,9 – 1,14).

Au cours de deux essais cliniques menés chez 394 patients recevant des doses intranasales quotidiennes de 50 à 1 600 mcg 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 mcg), 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 systémique au produit après son administration par la 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 systémique 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 3A4 du cytochrome P₄₅₀ en un métabolite carboxylique inactif. La quantité de propionate de fluticasone qui est avalée subit également un important métabolisme de premier passage.

L'administration par voie intraveineuse de doses uniques de 1 mg du médicament à des volontaires sains a permis de constater que sa vitesse d'élimination était linéaire pour des doses allant de 250 à 1 000 mcg et donnait lieu à une clairance plasmatique élevée (1,1 L/min). Les concentrations plasmatiques maximales étaient réduites d'environ 98 % en moins de 3 ou 4 heures, et seules de faibles concentrations plasmatiques étaient 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 mcg/jour. Les DL₅₀ approximatives sont indiquées dans le tableau suivant.

Tableau XI — Toxicité aiguë, voie d'administration et DL₅₀

ESPÈCE	VOIE	DL ₅₀ APPROXIMATIVES (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 altération 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 allant jusqu'à 35 jours, ainsi que chez des chiens Beagle durant des périodes allant jusqu'à 44 jours. Tous ont reçu du propionate de fluticasone selon le tableau suivant :

Tableau XII — Posologie du propionate de fluticasone dans les études sur la toxicité aiguë

Espèce	VOIE	DOSES*	DURÉE DU TRAITEMENT
Rat	Orale (gavage)	1 000 mcg/kg/jour	15 jours
Chien	Orale (gavage)	3 000 mcg/kg/jour	7 jours
Rat	s.-c.	250/90 mcg/kg/jour 10 mcg kg/jour	36 jours 35 jours
Chien	s.-c.	160 mcg/kg/jour	36 jours
Rat	Inhalation	60 mcg/L/jour 18,2 mcg/L/jour 475 mcg/kg/jour	7 jours 14 jours 30 jours
Chien	Inhalation	20 mg/animal/jour 9 mg/animal/jour	10 jours 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 allant jusqu'à 80 mcg/kg/jour; la dose quotidienne maximale au cours de l'étude de 18 mois était de 57 mcg/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 comme directement ou indirectement liés à l'activité immunomodulatrice ou physiologique des corticostéroïdes, à toutes les doses, et n'ont pas été jugés importants du point de vue pathologique.

Des études sur le propionate de fluticasone administré en inhalation durant des périodes allant jusqu'à 12 mois ont été menées chez le chien. Dans une de ces études, les chiens ont reçu des doses de 60, 150 ou 450 mcg/jour pendant six mois; dans une autre étude, ils ont reçu des doses de 68, 170 ou 510 mcg/jour, et dans une troisième étude, ils ont reçu 7,5, 18 ou 50,7 mcg/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 rétrogradé 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 mcg/jour durant 26 semaines).

Pouvoir mutagène

Le propionate de fluticasone n'a pas entraîné de mutation génique dans les cellules microbiennes procaryotes. Aucun signe de toxicité ou d'activité de mutation génique n'a été observé dans les cellules eucaryotes du hamster 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 des micronoyaux effectué chez des souris ayant reçu de fortes doses de propionate de fluticasone par voie orale ou sous-cutanée n'a pas révélé d'effets clastogènes non plus. De plus, le médicament n'a pas retardé la division érythroblastique dans la moelle osseuse.

Pouvoir tératogène 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 mcg/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 mcg/kg/j; 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 mcg/j).

L'administration de propionate de fluticasone par voie orale à des lapines, à des doses atteignant 300 mcg/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 mcg/kg/jour et 300 mcg/kg/jour, respectivement.

Pouvoir carcinogène

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 chez 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 chez des rats auxquels du propionate de fluticasone a été administré en inhalation par le museau seulement à des doses allant jusqu'à 57 mcg/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 mcg/jour, n'a pas causé d'irritation locale au niveau des fosses nasales ou des voies respiratoires, ni de toxicité systémique.

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 and Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol.* 1962;86:608-10.
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 and Darby YC. Clinical and physiological effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *Rhinol.* 1991;Suppl. 11:37-43.
8. Monographie de FLONASE[®], GlaxoSmithKline Inc., Numéro de contrôle : 194417, Date de révision : 26 août 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ratio-FLUTICASONE

Vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ratio-FLUTICASONE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ratio-FLUTICASONE. 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 :

ratio-FLUTICASONE s'utilise 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 les sinus,** associées à la rhinite allergique.

Les effets de ce médicament :

Vaporisé dans le nez, ratio-FLUTICASONE aide à réduire les symptômes suivants, associés à la rhinite :

- congestion nasale
- écoulement nasal
- démangeaison nasale
- éternuements
- rougeur oculaire
- démangeaison oculaire et larmoiement

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

- Allergie au propionate de fluticasone ou à tout autre ingrédient de ratio-FLUTICASONE
- Infection non traitée de nature :
 - fongique (à levures);
 - bactérienne;
 - tuberculeuse des voies respiratoires.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le propionate de fluticasone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Alcool phényléthylrique, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, chlorure de benzalkonium, dextrose, eau purifiée et polysorbate 80.

Les formes pharmaceutiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser ratio-FLUTICASONE, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si :

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

Vous devez éviter de vous exposer à la rougeole ou à la varicelle pendant le traitement par ratio-FLUTICASONE. Si vous êtes exposé à ces maladies, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Les médicaments comme ratio-FLUTICASONE peuvent causer des problèmes oculaires (aux yeux) :

- **Cataractes :** opacification du cristallin, vue brouillée, douleur oculaire.
- **Glaucome :** pression oculaire accrue, douleur oculaire. L'absence de traitement peut mener à une perte permanente de la vue.

Vous devez passer un examen des yeux à intervalles réguliers.

Chez les enfants de moins de 12 ans, l'utilisation de ratio-FLUTICASONE pour un traitement continu de longue durée n'est pas recommandée.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, des 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 susceptibles d'interagir avec ratio-FLUTICASONE incluent :

- le ritonavir, utilisé pour traiter l'infection par le VIH ou 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

ratio-FLUTICASONE :

- ne doit être administré que par voie nasale. Il NE FAUT PAS le vaporiser dans les yeux ou dans la bouche;
- prend 2 ou 3 jours pour agir. Pour obtenir de meilleurs résultats, il faut le prendre tous les jours, sans omettre de dose.

Prenez ratio-FLUTICASONE en respectant à la lettre les recommandations de votre médecin. Si vous éprouvez de la difficulté à utiliser ratio-FLUTICASONE ou si vous n'êtes pas certain de la façon dont vous devez l'utiliser ou du moment où vous devez le faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien. **Ne prenez pas** plus 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**, ratio-FLUTICASONE est plus efficace s'il est administré avant l'exposition aux allergènes. Consultez votre médecin pour établir le meilleur moment pour commencer le traitement par ratio-FLUTICASONE.

Si vos symptômes ne se sont pas atténués après trois semaines de traitement par ratio-FLUTICASONE, informez-en votre médecin. Sauf avis contraire de sa part, **n'interrompez pas votre traitement**, même si vous vous sentez mieux.

Dose habituelle :

Adolescents de 12 à 17 ans :

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

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

Enfants de 4 à 11 ans :

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

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

Selon la réponse de vos symptômes à ratio-FLUTICASONE, il se pourrait que le médecin vous prescrive la dose quotidienne maximale.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

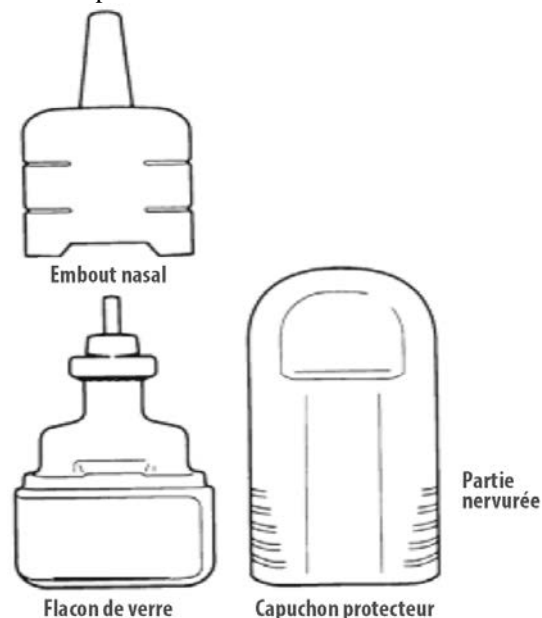
Si vous prenez depuis plusieurs jours des doses supérieures à celles qui vous ont été prescrites, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante au moment habituel. **NE DOUBLEZ PAS** la quantité et ne prenez pas de dose additionnelle pour compenser celle que vous avez oubliée.

Mode d'emploi :

ratio-FLUTICASONE est présenté en vaporisateur nasal doté des composantes suivantes :



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. Laissez-le toujours en place lorsque vous n'utilisez pas le vaporisateur.

L'**embout nasal**, par lequel le médicament est acheminé, s'insère facilement à l'intérieur de la narine.

Avant d'utiliser le vaporisateur nasal ratio-FLUTICASONE

Votre vaporisateur nasal ratio-FLUTICASONE doit être amorcé si :

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

Pour amorcer le vaporisateur nasal ratio-FLUTICASONE

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



Figure 1

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



Figure 2

3. Orientez l'embout en direction opposée à 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 ratio-FLUTICASONE :

Agitez doucement le flacon avant chaque usage.

Étape 1 : Mouchez-vous doucement, afin de dégager vos narines.

Étape 2 : Bouchez l'une de vos narines, inclinez la tête légèrement vers l'avant, puis, tout en tenant le flacon bien droit, insérez l'embout nasal dans l'autre (figure 3).



Figure 3

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

Étape 4 : Expirez par la bouche.

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



Figure 4

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

Votre vaporisateur nasal doit être nettoyé au moins une fois par semaine.

1. Enlevez le capuchon protecteur, puis retirez délicatement l'embout nasal en le tirant vers le haut.
2. Lavez l'embout nasal à l'eau courante tiède. Secouez-le pour enlever l'excès d'eau, puis laissez-le sécher à la température ambiante.
3. Remettez délicatement l'embout sur le flacon et 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. **Ne tentez pas**

de le désobstruer en y introduisant un objet pointu quelconque.

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires peuvent comprendre les manifestations suivantes :

- 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 lésions 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, enrrouement 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 ratio-FLUTICASONE si vous avez une plaie nasale qui n'est pas guérie ou si vous avez subi une chirurgie ou une blessure au nez.
- Aggravation des symptômes d'infections telles que les infections fongiques, bactériennes ou parasitaires, la tuberculose ou l'herpès de l'œil.
- Un ralentissement de la croissance a été observé chez des enfants faisant usage de corticostéroïdes en vaporisateur nasal. L'usage de corticostéroïdes par voie nasale peut entraîner un ralentissement de la croissance chez les adolescents (de 12 à 17 ans). Si vous faites partie de ces groupes d'âge, le médecin devra surveiller votre croissance à intervalles réguliers.

Comme ratio-FLUTICASONE peut perturber les résultats des analyses de sang, votre médecin décidera du moment où il convient de faire ces analyses, et il en interprètera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très rare			√
Réactions allergiques : douleur ou serrement à la poitrine, respiration			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
sifflante, toux ou difficulté à respirer, sensation soudaine de faiblesse ou de vertige (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 rougeurs.			
Fréquence inconnue		√	
Syndrome de Cushing : gain pondéral rapide, particulièrement autour du corps et du visage; visage lunaire, transpiration abondante; 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.		√	
Ostéonécrose (fines fractures menant ultérieurement au collapsus osseux) : douleur évolutive ou persistante ou diminution de l'amplitude de mouvement d'une articulation ou d'un		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
membre.			
Cataractes : opacification du cristallin, vue brouillée et/ou douleur oculaire.		√	
Glaucome : pression accrue dans les yeux, douleur aux yeux.			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti pendant la prise de ratio-FLUTICASONE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ce médicament entre 4 °C et 30 °C. N'utilisez pas ratio-FLUTICASONE après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :
Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
Courriel : druginfo@tevacanada.com
Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 05 décembre 2016