

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr ARBESDA RESPICLICK^{MC}

Propionate de fluticasone et salmétérol en poudre pour inhalation, norme du fabricant
55 mcg, 113 mcg ou 232 mcg de propionate de fluticasone/14 mcg de salmétérol (sous forme de
sel de xinafoate) par inhalation

Bronchodilatateur et corticostéroïde en inhalation

Distribué par :
Teva Canada Limitée
Toronto (Ontario) M1B 2K9

Date de rédaction :
21 décembre 2018

Fabriqué pour :
Teva Canada Innovation
Montréal (Québec) H2Z 1S8

Numéro de contrôle de la présentation : 220413

ARBESDA RESPICLICK est une marque de commerce d'Ivax International B.V., membre du groupe Teva, utilisée sous licence.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
CONSERVATION ET STABILITÉ	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ÉTUDES CLINIQUES	32
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	45
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	46

Pr ARBESDA RESPICLICK^{MC}

Propionate de fluticasone et salmétérol en poudre sèche pour inhalation orale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques/ concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Inhalation orale	Poudre sèche pour inhalation 55 mcg, 113 mcg ou 232 mcg de propionate de fluticasone/14 mcg de salmétérol (sous forme de sel de xinafoate) / 60 inhalations	Lactose monohydraté (qui contient des protéines du lait) <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ARBESDA RESPICLICK (propionate de fluticasone et xinafoate de salmétérol) est indiqué pour le traitement de l'asthme chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

ARBESDA RESPICLICK, une association CSI-BALA, devrait être prescrit aux patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé de manière satisfaisante par un médicament de prévention au long cours, comme un CSI, ou dont la gravité de la maladie justifie clairement un traitement par un CSI et un BALA.

ARBESDA RESPICLICK n'est **pas** indiqué chez les patients dont l'asthme peut être pris en charge par l'utilisation occasionnelle d'un bêta₂-agoniste en inhalation à action rapide et de courte durée ni chez les patients dont l'asthme peut être pris en charge efficacement à l'aide de corticostéroïdes en inhalation (CSI) ainsi que par l'utilisation occasionnelle d'un bêta₂-agoniste en inhalation à action rapide et de courte durée.

ARBESDA RESPICLICK contient un bêta₂-agoniste à longue durée d'action et ne doit pas être utilisé comme médicament de secours. Pour soulager les symptômes aigus de l'asthme, un

bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (p. ex., le salbutamol) devrait être utilisé.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus.

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ARBESDA RESPICLICK n'ont pas été établies chez les patients de moins de 12 ans.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'ARBESDA RESPICLICK (propionate de fluticasone et xinafoate de salmétérol) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de ce dernier ou à l'un des composants de son contenant (pour une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT)
- Traitement principal de l'état de mal asthmatique ou d'autres crises d'asthme aiguës qui nécessitent des mesures thérapeutiques énergiques
- Patients qui présentent une grave hypersensibilité aux protéines du lait

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Événements graves liés à l'asthme – Hospitalisations, intubations, décès

L'emploi de BALA en monothérapie (en l'absence d'un CSI) chez des patients atteints d'asthme est associé à un risque accru de décès lié à l'asthme (voir Essai SMART [Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial]). Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent également à penser que les BALA employés en monothérapie accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Ces résultats sont considérés comme un effet de la classe des BALA, utilisés en monothérapie.

Lorsque les BALA sont employés dans le cadre d'une association à dose fixe avec un CSI, les données d'essais cliniques d'envergure ne révèlent pas de hausse significative du risque d'événements graves liés à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès) comparativement au CSI employé seul (voir Événements graves liés à l'asthme observés avec les médicaments associant un corticostéroïde en inhalation et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action).

Événements graves liés à l'asthme observés avec les médicaments associant un corticostéroïde en inhalation et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action

Quatre (4) importants essais cliniques sur l'innocuité d'une durée de 26 semaines ont été menés à double insu avec répartition aléatoire et contrôle par agent actif afin d'évaluer le risque d'événements graves liés à l'asthme lorsque les BALA étaient utilisés dans le cadre d'une association à dose fixe avec un CSI et lorsque les CSI étaient employés seuls chez des sujets atteints d'asthme. Trois (3) essais ont réuni des adultes et des adolescents âgés de 12 ans ou plus : 1 essai a comparé l'association budésonide-formotérol avec le budésonide, 1 essai a comparé l'association propionate de fluticasone-salmétérol avec le propionate de fluticasone, et 1 essai a comparé l'association furoate de mométasone-formotérol avec le furoate de mométasone. Quant au quatrième essai, qui regroupait des enfants âgés de 4 à 11 ans, il a comparé l'association propionate de fluticasone-salmétérol avec le propionate de fluticasone. Aucune étude sur l'innocuité n'a été menée avec ARBESDA RESPICLICK. Le principal paramètre d'évaluation de l'innocuité pour ces 4 essais était les événements graves liés à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès). Un comité décisionnel mixte indépendant, travaillant à l'insu, a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

Les 3 essais menés chez des adultes et des adolescents ont été conçus pour exclure une hausse (de 2,0 fois) du risque relatif avec l'association CSI-BALA comparativement avec le CSI tandis que l'essai mené chez les enfants a été conçu pour exclure une hausse (de 2,7 fois) de ce risque relatif. Chaque essai pris séparément a atteint son objectif préétabli et a démontré la non-infériorité de l'association CSI-BALA par rapport au CSI employé seul. Une méta-analyse des 3 essais menés chez des adultes et des adolescents n'a pas révélé de hausse significative du risque d'événements graves liés à l'asthme avec l'association à dose fixe CSI-BALA comparativement avec le CSI employé seul (Tableau 1). Ces essais n'étaient pas conçus pour écarter tous risques confondus d'événements graves liés à l'asthme avec l'association CSI-BALA comparativement au CSI.

Tableau 1 Méta-analyse des événements graves liés à l'asthme chez des sujets atteints d'asthme âgés de 12 ans ou plus

	Association CSI-BALA (n = 17 537)^a	CSI (n = 17 552)^a	Association CSI- BALA vs CSI Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)^b
Événement grave lié à l'asthme ^c	116	105	1.10 (de 0.85 à 1.44)
Décès lié à l'asthme	2	0	
Intubation (endotrachéale) liée à l'asthme	1	2	
Hospitalisation liée à l'asthme (séjour ≥ 24 heures)	115	105	

CSI = corticostéroïde en inhalation; BALA = bêta₂-agoniste à longue durée d'action

^a Sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire qui avaient pris au moins 1 dose du médicament

- b à l'étude. Traitement prévu utilisé pour les besoins de l'analyse. Estimé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox pour le temps écoulé avant le premier événement avec les risques instantanés initiaux stratifiés pour chacun des 3 essais.
- c Nombre de sujets ayant manifesté un événement dans les 6 mois suivant la première utilisation du médicament à l'étude ou 7 jours après la dernière date à laquelle le médicament à l'étude a été pris, selon l'éventualité la plus tardive. Les sujets pouvaient avoir eu un événement ou plus, mais seul le premier événement a été retenu pour les besoins de l'analyse. Un comité décisionnel mixte indépendant, travaillant à l'insu, a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

L'essai sur l'innocuité mené chez les enfants regroupait 6 208 sujets âgés de 4 à 11 ans qui avaient reçu une association CSI-BALA (propionate de fluticasone-salmétérol en poudre pour inhalation) ou un CSI (propionate de fluticasone en poudre pour inhalation). Dans cet essai, 27/3 107 (0,9 %) sujets répartis au hasard pour recevoir l'association CSI-BALA et 21/3 101 (0,7 %) sujets répartis au hasard pour recevoir le CSI ont manifesté un événement grave lié à l'asthme. On n'a fait état d'aucun décès ni d'aucune intubation liés à l'asthme. On n'a pas observé de hausse significative du risque d'événements graves liés à l'asthme avec l'association CSI-BALA comparativement avec le CSI selon la marge de risque prédéterminée (2,7), avec un rapport des risques instantanés estimé de 1,29 (IC à 95 % : de 0,73 à 2,27) pour le temps écoulé avant le premier événement. ARBESDA RESPICLICK n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 12 ans.

Essai SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*)

Les données d'une étude d'une durée de 28 semaines contrôlée par placebo et menée aux États-Unis afin de comparer l'innocuité du salmétérol à celle d'un placebo, tous deux pris en plus du traitement antiasthmatique habituel, ont révélé que les décès liés à l'asthme ont été plus nombreux chez les sujets qui avaient utilisé le salmétérol (13/13 176 chez les sujets traités par le salmétérol comparativement à 3/13 179 chez ceux traités par le placebo; risque relatif : 4,37 [IC à 95 % : de 1,25 à 15,34]). L'emploi de CSI en traitement de fond n'était pas requis dans le cadre de l'essai SMART. Le risque accru de décès lié à l'asthme est considéré comme un effet de la classe des BALA utilisés en monothérapie.

Ne pas utiliser dans le traitement des symptômes aigus

ARBESDA RESPICLICK ne doit pas être utilisé pour le soulagement des symptômes aigus de l'asthme; autrement dit, il ne doit pas être utilisé comme médicament de secours pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme. Un bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action, et non ARBESDA RESPICLICK, doit être utilisé pour le soulagement des symptômes aigus comme l'essoufflement. Lorsqu'il prescrit ARBESDA RESPICLICK, le professionnel de la santé doit également prescrire un bêta₂-agoniste en inhalation à courte durée d'action (p. ex., salbutamol) pour le traitement des symptômes aigus qui se manifestent malgré l'utilisation régulière d'ARBESDA RESPICLICK deux fois par jour.

À l'instauration du traitement par ARBESDA RESPICLICK, il faut aviser les patients qui prennent régulièrement un bêta₂-agoniste à courte durée d'action par voie orale ou en inhalation (p. ex., 4 fois par jour) de mettre fin à l'utilisation régulière de ce médicament.

Le patient doit consulter un médecin si son asthme n'est toujours pas bien maîtrisé ou s'aggrave après la mise en route du traitement par ARBESDA RESPICLICK.

Emploi excessif et emploi avec d'autres médicaments renfermant un BALA

ARBESDA RESPICLICK ne doit pas être utilisé à une fréquence ou à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées, ni en concomitance avec d'autres médicaments renfermant un BALA, pour éviter tout risque de surdosage. Des effets cliniquement significatifs sur le système cardiovasculaire et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques en inhalation. Les patients qui prennent ARBESDA RESPICLICK ne doivent, sous aucun prétexte, utiliser un autre médicament renfermant un BALA (p. ex., salmétérol, fumarate de formotérol, indacatérol, olodatérol, vilantérol).

Arrêt du traitement

Le traitement par des corticostéroïdes en inhalation ne doit pas être interrompu subitement chez les patients asthmatiques en raison du risque d'exacerbation. Le cas échéant, le traitement doit être réduit graduellement, sous la surveillance d'un médecin.

Appareil cardiovasculaire et système nerveux central

La stimulation excessive des récepteurs β -adrénergiques a été associée aux symptômes suivants : convulsions, angine, hypertension ou hypotension, tachycardie caractérisée par une fréquence cardiaque pouvant atteindre 200 battements par minute, arythmies, nervosité, céphalées, tremblements, palpitations, nausées, étourdissements, fatigue, malaise et insomnie. Par conséquent, ARBESDA RESPICLICK, comme tous les produits qui contiennent des amines sympathomimétiques, doit être utilisé avec prudence en cas de troubles cardiovasculaires, particulièrement d'insuffisance coronarienne, d'arythmies cardiaques, d'hypertension, ainsi que chez les patients atteints de troubles convulsifs.

Le salmétérol, qui est l'un des composants d'ARBESDA RESPICLICK, peut exercer chez certains patients des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs, affectant notamment la fréquence cardiaque et la tension artérielle et/ou se manifestant par d'autres symptômes. Bien que de tels effets soient peu fréquents après l'administration du salmétérol aux doses recommandées, la prise du médicament pourrait devoir être interrompue s'ils se produisent. Par ailleurs, selon les données disponibles, la prise d'agonistes β -adrénergiques entraînerait certaines modifications de l'électrocardiogramme (ECG), notamment un aplatissement de l'onde T, un allongement de l'intervalle QTc et un sous-décalage du segment ST. La portée clinique de telles observations est inconnue. L'administration de doses élevées de salmétérol par voie orale ou en inhalation (de 12 à 20 fois la dose recommandée) a été associée à une augmentation cliniquement significative de l'intervalle QTc, situation susceptible de provoquer une arythmie ventriculaire. Des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques en inhalation.

Fonction otorhinolaryngologique

Voir Système immunitaire, *Effets locaux des corticostéroïdes en inhalation – Candidose.*

Système endocrinien/métabolisme

Effets généraux

La prise de corticostéroïdes en inhalation peut entraîner des effets généraux, particulièrement lorsque le médicament est prescrit à forte dose pendant de longues périodes. Ces effets sont

beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes en inhalation qu'avec les corticostéroïdes oraux. Les effets généraux possibles d'ARBESDA RESPICLICK comprennent les suivants : syndrome de Cushing, faciès cushingoïde, inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), retard de croissance chez les enfants et les adolescents (atteints d'asthme) et diminution de la densité minérale osseuse (DMO).

Passage d'une corticothérapie à action générale à une corticothérapie en inhalation

La prudence s'impose lorsqu'on passe d'une corticothérapie à action générale à une corticothérapie en inhalation qui n'est pas aussi active sur le plan général, car des décès dus à l'insuffisance surrénalienne se sont produits chez des patients asthmatiques pendant ou après le passage d'un traitement à l'autre. Après l'interruption d'une corticothérapie à action générale, il faut compter quelques mois avant que la fonction hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS) se rétablisse. Ce sont les patients qui ont suivi un traitement d'entretien par la prednisone à une dose de 20 mg ou plus (ou l'équivalent) qui pourraient être les plus vulnérables, en particulier s'ils ont pratiquement cessé de prendre leur corticostéroïde à action générale. Au cours de cette période d'inhibition de la fonction HHS, les patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne en cas de traumatisme, d'intervention chirurgicale, d'infections (en particulier de gastroentérite) ou de toute autre maladie associée à une déplétion électrolytique importante. Certes, ARBESDA RESPICLICK peut maîtriser les symptômes de l'asthme durant une telle période d'inhibition de la fonction surrénalienne, mais lorsque ce médicament est administré aux doses recommandées, il n'exerce PAS l'activité minéralocorticoïde nécessaire pour faire face à ces situations d'urgence et le patient reçoit une quantité de corticostéroïdes à action générale inférieure à la concentration physiologique de glucocorticoïdes qui est observée normalement.

En cas de stress ou de crise d'asthme sévère, on doit recommander au patient qui a cessé de prendre des corticostéroïdes à action générale de reprendre aussitôt sa corticothérapie orale (à forte dose) et de consulter son médecin pour obtenir de plus amples instructions. On doit aussi lui recommander de porter sur lui une carte indiquant qu'il pourrait avoir besoin d'un supplément de corticostéroïdes à action générale dans ces cas.

Les patients qui doivent recevoir une corticothérapie orale doivent être sevrés lentement de leur corticothérapie à action générale avant de passer à ARBESDA RESPICLICK. Pour mettre fin au traitement par la prednisone, on peut réduire la dose quotidienne de ce médicament de 2,5 mg chaque semaine pendant le traitement par ARBESDA RESPICLICK. Il faut surveiller de près la fonction respiratoire (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] ou débit expiratoire de pointe [DEP] matinal), l'utilisation d'agonistes β -adrénergiques et les symptômes de l'asthme durant le sevrage d'une corticothérapie orale. En outre, il convient d'observer le patient afin de déceler d'éventuels signes ou symptômes d'insuffisance surrénalienne, tels que la fatigue, la lassitude, la faiblesse, les nausées et vomissements, et l'hypotension.

Pendant la période de sevrage de la corticothérapie orale, certains patients pourraient éprouver les symptômes qui sont associés au sevrage d'une corticothérapie à action générale (douleurs articulaires et/ou musculaires, lassitude et dépression), malgré le maintien ou même l'amélioration de la fonction respiratoire.

Le passage d'un corticostéroïde à action générale à ARBESDA RESPICLICK peut dévoiler des états allergiques qui ont été précédemment supprimés par la corticothérapie à action générale (p. ex., rhinite, conjonctivite, eczéma, arthrite, troubles éosinophiliques).

Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne

Dans bien des cas, le propionate de fluticasone, qui est l'un des composants d'ARBESDA RESPICLICK, permet de maîtriser les symptômes d'asthme tout en entraînant une inhibition de la fonction de l'axe HHS moins marquée que celle qu'entraîne une dose thérapeutique équivalente de prednisone administrée par voie orale. Étant donné que le propionate de fluticasone est absorbé dans la circulation sanguine et qu'il peut exercer des effets généraux lorsqu'il est administré à forte dose, on ne peut espérer réduire au minimum les effets d'ARBESDA RESPICLICK sur la fonction de l'axe HHS que si l'on veille à ne pas dépasser la dose recommandée et à ajuster la posologie de façon à administrer ce médicament à la dose efficace la plus faible. Il a été démontré qu'après 4 semaines de traitement par le propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation, une relation s'établit entre la concentration plasmatique de propionate de fluticasone et les effets inhibiteurs de cet agent sur la production de cortisol après stimulation. Puisque la sensibilité aux effets de la production de cortisol varie d'une personne à une autre, les médecins doivent tenir compte des éléments d'information ci-dessus avant de prescrire ARBESDA RESPICLICK à leurs patients.

Compte tenu du risque d'absorption des CSI dans la circulation générale chez les patients qui sont particulièrement sensibles aux effets généraux de ces médicaments, il convient de surveiller étroitement les patients qui sont traités par ARBESDA RESPICLICK en vue de déceler tout signe qui porte à croire que cet agent exerce des effets généraux chez eux. On accordera une attention toute particulière aux patients qui viennent de subir une intervention chirurgicale, ou qui passent par une période de stress, en recherchant chez ces patients des signes évocateurs d'une réponse surrénalienne insuffisante.

Il se peut que les effets généraux des corticostéroïdes, tels qu'un hypercorticisme et une inhibition de la fonction surrénalienne (y compris une crise d'insuffisance surrénalienne), se manifestent chez un faible nombre de patients qui y sont particulièrement sensibles. Dans ce cas, il faut réduire lentement la dose d'ARBESDA RESPICLICK, en adoptant la stratégie de réduction de la dose de corticostéroïde à action générale qui est acceptée en règle générale, et envisager d'autres options thérapeutiques pour la prise en charge des symptômes d'asthme.

Effet sur la croissance

Les corticostéroïdes en inhalation orale, y compris ARBESDA RESPICLICK, peuvent provoquer une diminution de la vitesse de croissance lorsqu'ils sont administrés à des enfants. En cas d'inhibition de la croissance chez un adolescent qui suit une corticothérapie, quelle qu'elle soit, il faut envisager la possibilité d'une sensibilité particulière à cet effet de la corticothérapie. Il convient alors de soupeser le risque d'effets potentiels sur la croissance qui est associé à une corticothérapie prolongée et les bienfaits cliniques procurés par un tel traitement.

La croissance des enfants recevant ARBESDA RESPICLICK doit faire l'objet d'une surveillance régulière (p. ex., par stadiométrie; voir Surveillance et examens de laboratoire). Pour

réduire au minimum les effets généraux des corticostéroïdes en inhalation orale, comme ARBESDA RESPICLICK, il faut ajuster la posologie au cas par cas, de façon à utiliser la plus faible dose permettant de maîtriser efficacement les symptômes de l'asthme.

Système hématopoïétique

Troubles éosinophiliques et syndrome de Churg et Strauss

Il est arrivé, quoique rarement, que des patients recevant du propionate de fluticasone en inhalation, un des composants d'ARBESDA RESPICLICK, souffrent de troubles éosinophiliques généraux, dont certains présentant les signes cliniques d'une angéite compatible avec le syndrome de Churg et Strauss, une affection souvent traitée à l'aide de corticostéroïdes à action générale. Ces effets sont habituellement, mais pas toujours, associés à la réduction de la dose ou à l'arrêt de la corticothérapie orale suivant l'instauration d'un traitement par le propionate de fluticasone. Dans le même tableau clinique, on a rapporté des cas de troubles éosinophiliques graves associés à d'autres CSI. Les médecins doivent être vigilants en cas d'éosinophilie, d'éruption liée à l'angéite, d'aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques ou de neuropathie se produisant chez leurs patients. On n'a pas établi de rapport de causalité entre le propionate de fluticasone et ces affections sous-jacentes.

Hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité immédiate (p. ex., urticaire, œdème angioneurotique, éruption cutanée, bronchospasme, hypotension), notamment une réaction anaphylactique, peut survenir après l'administration d'ARBESDA RESPICLICK. Des cas de réaction anaphylactique ont été signalés chez des patients qui souffraient d'une allergie grave aux protéines du lait, après la prise d'un produit en poudre pour inhalation contenant du lactose. Par conséquent, les patients qui présentent une allergie grave aux protéines du lait ne doivent pas utiliser ARBESDA RESPICLICK (voir CONTRE-INDICATIONS).

Système immunitaire

Effets locaux des corticostéroïdes en inhalation – Candidose

Au cours des essais cliniques, on a constaté l'apparition d'infections localisées de la bouche et du pharynx causées par *Candida albicans* chez les patients qui ont reçu ARBESDA RESPICLICK. En présence d'une telle infection, il faut instaurer un traitement adéquat par un antifongique topique ou par un antifongique à action générale (c.-à-d. administré par voie orale) tout en poursuivant le traitement par ARBESDA RESPICLICK. Cela dit, dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre ce dernier. Il faut recommander aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé ARBESDA RESPICLICK, sans avaler l'eau de rinçage, afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.

Infections

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et de nouvelles infections peuvent apparaître au cours du traitement. Une sensibilité accrue aux infections a été observée durant les corticothérapies. Le cas échéant, il peut être nécessaire d'instaurer un traitement approprié ou de cesser l'administration du propionate de fluticasone jusqu'à ce que l'infection soit éradiquée. Les patients qui reçoivent des médicaments immunodépresseurs sont plus vulnérables aux infections que les personnes en santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des répercussions plus graves et même mortelles chez les adolescents et les adultes

sensibles qui prennent des corticostéroïdes. Les adolescents et les adultes qui n'ont pas encore eu ces maladies, ou qui n'ont pas été correctement immunisés, doivent éviter d'y être exposés. On ignore encore la façon dont la dose, la voie d'administration et la durée de la corticothérapie influent sur le risque d'infection disséminée. La contribution de l'affection sous-jacente et/ou d'une corticothérapie antérieure à ce risque est également inconnue. En cas d'exposition à la varicelle, il peut être indiqué d'administrer un traitement prophylactique par des immunoglobulines antivaricelle-zona. En cas d'exposition à la rougeole, l'administration prophylactique d'un mélange d'immunoglobulines par voie intramusculaire peut être indiquée. (Consulter les notices d'emballages respectives des immunoglobulines antivaricelle-zona et des mélanges d'immunoglobulines pour obtenir des renseignements thérapeutiques complets.) Si la varicelle se manifeste, on peut envisager un traitement antiviral.

En cas de tuberculose latente ou évolutive des voies respiratoires, d'infection fongique, bactérienne, virale ou parasitaire généralisée, ou d'herpès oculaire, l'emploi des CSI impose la prudence, si tant est qu'il soit envisageable.

Effet métabolique

ARBESDA RESPICLICK, comme tous les produits contenant des amines sympathomimétiques, doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent de thyrotoxicose et chez ceux qui répondent de façon inhabituelle aux amines sympathomimétiques. On a signalé que le salbutamol, un β_2 -agoniste apparenté, aggravait le diabète sucré et l'acidocétose lorsqu'il était administré par voie intraveineuse.

Hypokaliémie et hyperglycémie

Les agonistes β -adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie marquée chez certains patients, possiblement par le biais d'un mécanisme de dérivation intracellulaire, ce qui risque de provoquer des effets indésirables de nature cardiovasculaire. La diminution de potassium sérique est généralement transitoire et ne nécessite aucune prise de suppléments. Des variations cliniquement significatives de la glycémie et/ou du taux sérique de potassium ont été observées peu fréquemment chez les patients qui ont reçu ARBESDA RESPICLICK à la dose recommandée au cours des essais cliniques.

Fonction visuelle

Des cas de glaucome, d'élévation de la pression intraoculaire, cataracte et de chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) ont été signalés après l'utilisation prolongée de CSI, y compris le propionate de fluticasone, qui est l'un des composants d'ARBESDA RESPICLICK. Par conséquent, il convient de surveiller étroitement les patients qui présentent une altération de la vision ou qui ont des antécédents d'élévation de la pression intraoculaire, glaucome, cataracte, et/ou de CRSC.

Les effets d'un traitement par une autre association de propionate de fluticasone et de salmétérol à 500/50 mcg en poudre pour inhalation, par le propionate de fluticasone à 500 mcg, par le salmétérol à 50 mcg ou par un placebo sur la survenue de cataractes ou d'un glaucome ont été évalués chez un sous-groupe de 658 sujets atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) participant à une étude d'une durée de 3 ans sur la survie. Les examens

ophtalmologiques ont été effectués au début de l'étude, puis aux semaines 48, 108 et 158. Il est impossible de tirer des conclusions sur le risque de cataracte à partir de cet essai, étant donné que l'incidence des cataractes était élevée au départ (de 61 à 71 %) et qu'il n'y avait donc pas suffisamment de patients qui répondaient aux conditions requises pour l'évaluation des cataractes et qui étaient disponibles pour cette évaluation à la fin de l'étude (n = 53) au sein du groupe qui a reçu l'autre association de propionate de fluticasone et de salmétérol à 500/50 mcg en poudre pour inhalation. L'incidence des cas de glaucome nouvellement diagnostiqués a été de 2 % dans le groupe qui a reçu l'autre association de propionate de fluticasone et de salmétérol à 500/50 mcg en poudre pour inhalation, de 5 % dans le groupe propionate de fluticasone, de 0 % dans le groupe salmétérol et de 2 % dans le groupe placebo.

Diminution de la densité minérale osseuse

L'utilisation prolongée de produits qui contiennent un CSI a été associée à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). On ignore toutefois quelle est la portée clinique de légères variations de la DMO, et notamment quelles seraient les répercussions cliniques à long terme de telles variations (p. ex., fractures). En conséquence, les patients qui présentent d'importants facteurs de risque de diminution du contenu minéral osseux (immobilisation prolongée, antécédents familiaux d'ostéoporose, ménopause, tabagisme, âge avancé, mauvaise alimentation ou utilisation prolongée de médicaments susceptibles de réduire la masse osseuse, tels que des anticonvulsivants ou des corticostéroïdes administrés par voie orale) doivent être suivis et doivent recevoir un traitement conforme aux normes de soins établies.

Appareil respiratoire

Bronchospasme paradoxal et symptômes touchant les voies respiratoires supérieures

Comme c'est le cas pour les autres médicaments en inhalation, ARBESDA RESPICLICK peut entraîner un bronchospasme paradoxal qui est susceptible d'engager le pronostic vital. Tout bronchospasme paradoxal qui survient après l'administration d'une association de propionate de fluticasone et de salmétérol en inhalation doit être traité immédiatement au moyen d'un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action. En outre, il faut cesser sur-le-champ l'administration de l'association de propionate de fluticasone et de salmétérol en inhalation et instaurer un traitement de rechange. Des symptômes touchant les voies respiratoires supérieures, tels que des spasmes, une irritation ou une enflure du larynx, ayant entraîné des bruits stridoreux et des étouffements, ont été signalés chez des patients qui recevaient une association de propionate de fluticasone et de salmétérol en inhalation.

Populations particulières

Femmes enceintes

Il n'y a pas eu d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés portant sur l'emploi d'ARBESDA RESPICLICK chez la femme enceinte, et l'innocuité d'ARBESDA RESPICLICK durant la grossesse n'a pas été adéquatement établie. ARBESDA RESPICLICK ne doit être administré à la femme enceinte que si les bienfaits attendus chez la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Il faut recommander aux patientes de communiquer avec leur médecin si elles tombent enceintes durant le traitement par ARBESDA RESPICLICK.

Les corticostéroïdes et les β_2 -agonistes se sont révélés tératogènes chez des animaux de laboratoire qui avaient reçu des doses relativement faibles de ces médicaments par voie générale (voir TOXICOLOGIE, Toxicologie de la reproduction et du développement).

Les nourrissons nés de mères qui ont suivi une corticothérapie durant leur grossesse peuvent présenter une insuffisance surrénalienne; ils doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance.

Travail ou accouchement

ARBESDA RESPICLICK est une association médicamenteuse qui renferme un agoniste β -adrénergique et un corticostéroïde. Comme les agonistes β -adrénergiques peuvent entraver les contractions utérines, l'utilisation d'ARBESDA RESPICLICK pour soulager le bronchospasme au cours du travail doit être réservée uniquement aux patientes chez qui les bienfaits du traitement l'emportent clairement sur le risque.

Femmes qui allaitent

On ne dispose pas de données provenant d'essais contrôlés sur l'emploi d'ARBESDA RESPICLICK chez les femmes qui allaitent. On ignore si le propionate de fluticasone ou le xinafoate de salmétérol, qui sont les deux composants d'ARBESDA RESPICLICK, sont excrétés dans le lait maternel. En revanche, la présence d'autres corticostéroïdes a été décelée dans le lait maternel. Par conséquent, il faut peser, d'une part, les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant et la nécessité clinique du traitement par ARBESDA RESPICLICK pour la mère et, d'autre part, tout éventuel effet indésirable que l'association de propionate de fluticasone et xinafoate de salmétérol ou l'état sous-jacent de la mère pourrait occasionner chez le nourrisson.

Infertilité

Aucune donnée recueillie chez l'être humain n'indique que le propionate de fluticasone et le salmétérol ont un quelconque effet sur la fertilité (voir TOXICOLOGIE, Toxicologie de la reproduction et du développement).

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ARBESDA RESPICLICK n'ont pas été établies chez les patients de moins de 12 ans.

Personnes âgées

Selon les données disponibles, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'ARBESDA RESPICLICK chez les patients âgés, mais une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées ne peut être écartée.

Insuffisance hépatique

Aucune étude en règle sur la pharmacocinétique d'ARBESDA RESPICLICK n'a été réalisée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, le propionate de fluticasone et le salmétérol sont principalement éliminés par métabolisme hépatique et peuvent par conséquent s'accumuler dans le plasma en présence d'une atteinte hépatique. Par conséquent, les patients

qui présentent une hépatopathie doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Insuffisance rénale

Aucune étude en règle sur la pharmacocinétique d'ARBESDA RESPICLICK n'a été réalisée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale.

Surveillance et examens de laboratoire

Surveillance de la maîtrise de l'asthme

Il ne faut pas instaurer de traitement par ARBESDA RESPICLICK en cas de détérioration rapide de l'asthme ni au cours d'une crise d'asthme susceptible d'engager le pronostic vital. Étant donné que l'emploi d'ARBESDA RESPICLICK n'a pas été évalué chez des patients dont l'asthme se détériorait rapidement, l'instauration d'un traitement par ce médicament n'est pas souhaitable dans ce cas.

L'utilisation croissante d'un β_2 -agoniste en inhalation à courte durée d'action indique une détérioration de l'asthme. Il est alors nécessaire de réévaluer immédiatement l'état et le schéma thérapeutique du patient, en envisageant tout particulièrement la possibilité de passer à une concentration plus élevée d'ARBESDA RESPICLICK, d'ajouter un autre CSI au schéma thérapeutique ou d'instaurer une corticothérapie à action générale. Rappelons que les patients ne doivent pas prendre plus de 1 inhalation d'ARBESDA RESPICLICK 2 fois par jour.

Examens de laboratoire

- L'utilisation de CSI, tels que le propionate de fluticasone, qui est l'un des composants d'ARBESDA RESPICLICK, peut entraîner un ralentissement de la croissance chez les adolescents. Par conséquent, il faut surveiller régulièrement la croissance des enfants et des adolescents qui utilisent des corticostéroïdes en inhalation orale, y compris ARBESDA RESPICLICK.
- Des cas d'hypokaliémie potentiellement graves, un problème susceptible d'accroître le risque d'arythmie cardiaque, ont été associés à l'emploi d'autres bêta-agonistes. Par conséquent, il est recommandé de surveiller le taux sérique de potassium chez les patients qui sont prédisposés à présenter un faible taux sérique de potassium.
- En raison des effets hyperglycémiant observés avec d'autres bêta-agonistes, il est recommandé de resserrer la surveillance de la glycémie chez les patients diabétiques.
- Chez les patients à risque recevant un traitement d'entretien par ARBESDA RESPICLICK, la surveillance des effets sur les os et la vision (cataracte et glaucome) doit également être envisagée.
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il faut surveiller les effets possibles des corticostéroïdes résultant d'une exposition générale potentiellement accrue au propionate de fluticasone.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'utilisation des BALA en monothérapie accroît le risque d'événements graves liés à l'asthme (décès, hospitalisations et intubations) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

Généralités).

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

L'utilisation d'une corticothérapie à action générale ou à action locale peut entraîner les effets suivants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) :

- infections à *Candida albicans*;
- infections
- hypercorticisme et insuffisance surrénalienne;
- diminution de la DMO;
- effets sur la croissance des enfants;
- glaucome et cataracte.

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Expérience acquise au cours des essais cliniques sur l'asthme

La fréquence des effets indésirables associés à ARBESDA RESPICLICK chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus atteints d'asthme (voir le Tableau 2) est tirée de deux études cliniques contrôlées par placebo de 12 semaines (étude n° 1 et étude n° 2). En tout, 1 364 adultes et adolescents (798 sujets de sexe féminin et 566 sujets de sexe masculin) qui avaient déjà suivi une corticothérapie en inhalation ont reçu AERMONY RESPICLICK à 55, à 113 ou à 232 mcg, ARBESDA RESPICLICK à 55/14 mcg, à 113/14 mcg ou à 232/14 mcg, ou un placebo 2 fois par jour. La durée moyenne de l'exposition aux traitements actifs a varié entre 82 et 84 jours, et celle de l'exposition au placebo a été de 75 jours.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 3 % dans le groupe ARBESDA RESPICLICK et à une fréquence supérieure à celle enregistrée dans le groupe placebo chez les patients asthmatiques

Effet indésirable	AERMONY RESPICLICK à 55 mcg (n = 129) %	AERMONY RESPICLICK à 113 mcg (n = 274) %	AERMONY RESPICLICK à 232 mcg (n = 146) %	ARBESDA RESPICLICK à 55/14 mcg (n = 128) %	ARBESDA RESPICLICK à 113/ 14 mcg (n = 269) %	ARBESDA RESPICLICK à 232/ 14 mcg (n = 145) %	Placebo (n = 273) %
<i>Infections et infestations</i>							
Rhino-pharyngite	5,4	5,8	4,8	8,6	4,8	6,9	4,4
Candidose orale*	3,1	2,9	4,8	1,6	2,2	3,4	0,7
<i>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>							
Dorsalgie	0	1,5	1,4	3,1	0,7	0	1,8
<i>Troubles du système nerveux</i>							
Céphalées	1,6	7,3	4,8	5,5	4,8	2,8	4,4
<i>Troubles respiratoires</i>							
Toux	1,6	1,8	3,4	2,3	3,7	0,7	2,6

* Le terme « candidose orale » englobe la candidose oropharyngée, les infections fongiques orales et l'oropharyngite fongique.

Autres effets indésirables : Sont énumérés ci-dessous les autres effets indésirables qui n'ont pas été mentionnés jusqu'ici (qui sont survenus chez moins de 3 % des patients et chez au moins 3 patients ayant reçu ARBESDA RESPICLICK), qu'ils aient été liés ou non au médicament à l'étude selon l'investigateur, et qui ont été signalés plus souvent chez les patients asthmatiques qui ont reçu ARBESDA RESPICLICK que chez ceux qui ont reçu le placebo : sinusite, douleur oropharyngée, pharyngite, étourdissements, grippe, rhinite allergique, infection des voies respiratoires, rhinite, congestion nasale, douleur abdominale haute, myalgie, douleur dans les membres, dyspepsie, lacération, dermatite de contact et palpitations.

Étude sur l'innocuité à long terme (étude n° 3) : Cette étude ouverte de 26 semaines a été menée auprès de 674 patients qui avaient déjà suivi une corticothérapie en inhalation et qui ont reçu AERMONY RESPICLICK à 113 ou à 232 mcg deux fois par jour, ARBESDA RESPICLICK à 113/14 ou à 232/14 mcg, du propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation à 110 ou à 220 mcg, une association de propionate de fluticasone à 250 mcg et de salmétérol à 50 mcg en poudre pour inhalation, ou une association de propionate de fluticasone à 500 mcg et de salmétérol à 50 mcg en poudre pour inhalation. Les types d'effets indésirables qui ont été observés durant cette étude étaient comparables à ceux qui ont été observés au cours des études contrôlées par placebo et qui ont été mentionnés ci-dessus.

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Outre les effets indésirables signalés lors des essais cliniques, les effets suivants ont été rapportés lors de l'utilisation du propionate de fluticasone et/ou du salmétérol, indépendamment de l'indication. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population dont la

taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament. Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du lien de causalité avec le propionate de fluticasone et/ou le salmétérol, ou d'une combinaison de ces facteurs.

Troubles cardiaques : hypertension, arythmies (y compris fibrillation auriculaire, extrasystoles, tachycardie supraventriculaire), tachycardie ventriculaire

Troubles endocriniens : syndrome de Cushing, aspect cushingoïde, suppression surrénale (incluant l'inhibition de la réponse de la fonction de l'axe HHS au stress), ralentissement de la croissance chez les enfants/adolescents, diminution de la densité minérale osseuse.

Troubles oculaires : vision brouillée, chorioretinopathie séreuse centrale, cataractes, glaucome.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité immédiate et tardive (y compris de très rares cas de réaction anaphylactique).

Infections et infestations : candidose œsophagienne.

Troubles du métabolisme et de l'alimentation : hyperglycémie.

Troubles des tissus musculaires, conjonctifs et osseux : arthralgie, crampes, myosite, ostéoporose.

Troubles du système nerveux : paresthésie, agitation.

Troubles psychiatriques : anxiété, trouble du sommeil, agitation, agression, dépression. De très rares cas de modifications du comportement, y compris des cas d'hyperactivité et d'irritabilité, ont été signalés essentiellement chez des enfants.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion bronchique; oppression thoracique, dyspnée; œdème du visage et œdème oropharyngé, bronchospasme immédiat; bronchospasme paradoxal; trachéite; respiration sifflante; symptômes des voies respiratoires supérieures tels que des spasmes, une irritation ou une enflure du larynx, ayant entraîné des bruits stridoreux ou des étouffements.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : ecchymoses, photodermatose.

Troubles vasculaires : pâleur.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Il faut utiliser ARBESDA RESPICLICK avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres médicaments provoquant une hypokaliémie et/ou un allongement de l'intervalle QTc (diurétiques, stéroïdes à forte dose, anti-arythmiques), étant donné le risque de potentialisation des effets cardiaques et vasculaires.

Interactions médicament-médicament

ARBESDA RESPICLICK a été administré en concomitance avec divers types de médicaments, y compris des β_2 -agonistes à courte durée d'action et des corticostéroïdes administrés par voie intranasale, qui sont couramment utilisés chez les patients asthmatiques, et cette administration concomitante n'a pas entraîné d'effets indésirables. Aucune étude en règle sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée dans le cas d'ARBESDA RESPICLICK.

Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450

Le propionate de fluticasone et le salmétérol, qui sont les deux composants d'ARBESDA RESPICLICK, sont des substrats de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (ritonavir, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, saquinavir, kétoconazole, télichromycine) et d'ARBESDA RESPICLICK est déconseillée, parce qu'elle pourrait être associée à une augmentation des effets corticostéroïdiens généraux et des effets indésirables cardiovasculaires.

Ritonavir : Propionate de fluticasone : Une étude d'interactions médicamenteuses réalisée chez des sujets bien portants prenant du propionate de fluticasone par voie intranasale (vaporisation nasale aqueuse) montre que le ritonavir (un inhibiteur 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 corticostéroïdiens généraux, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne, ont été signalées chez des patients recevant concurremment du propionate de fluticasone et du ritonavir.

Kétoconazole

Propionate de fluticasone : L'utilisation concomitante de propionate de fluticasone en inhalation orale (1 000 mcg) et de kétoconazole (200 mg 1 fois par jour) a multiplié par 1,9 l'exposition plasmatique au propionate de fluticasone et a entraîné une diminution de 45 % de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique de cortisol, mais elle n'a eu aucun effet sur l'excrétion urinaire du cortisol.

Salmétérol : Dans le cadre d'une étude évaluant le potentiel d'interaction médicamenteuse chez 20 sujets en bonne santé, l'administration concomitante de salmétérol (50 mcg 2 fois par jour par inhalation) et de kétoconazole (400 mg 1 fois par jour par voie orale) pendant 7 jours a donné lieu à une exposition générale plus importante au salmétérol (ASC 16 fois plus élevée et C_{max} 1,4 fois plus élevée). Trois (3) patients ont été retirés de l'étude en raison d'effets indésirables attribuables au β₂-agoniste (2 cas d'allongement de l'intervalle QTc et 1 cas de palpitations et de tachycardie sinusale). L'administration concomitante de salmétérol et de kétoconazole n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur la durée moyenne de l'intervalle QTc; cela dit, elle a été associée à une augmentation de la fréquence des cas d'allongement de l'intervalle QTc, comparativement à l'administration du salmétérol et à celle du placebo (voir Pharmacologie clinique).

Inhibiteurs de la monoamine oxydase et antidépresseurs tricycliques

ARBESDA RESPICLICK doit être administré avec une extrême prudence chez les patients qui reçoivent en concomitance des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou des antidépresseurs tricycliques, ou dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement à l'aide de ces médicaments, parce qu'ils sont susceptibles de potentialiser les effets du salmétérol (un des composants d'ARBESDA RESPICLICK) sur le système vasculaire.

Bêtabloquants

Non seulement les bêtabloquants inhibent les effets pulmonaires des agonistes β-adrénergiques, tels que le salmétérol, qui est l'un des composants d'ARBESDA RESPICLICK, mais en plus ils peuvent provoquer un bronchospasme sévère chez les patients asthmatiques. Par conséquent, en règle générale, il ne faut pas administrer de bêtabloquants aux patients asthmatiques. Cela dit, dans certaines circonstances, il se peut qu'il n'y ait pas d'autre solution acceptable, mise à part l'utilisation d'un bêtabloquant. Dans ce cas, on peut envisager le recours à un bêtabloquant cardiosélectif, mais la prudence reste de mise.

Diurétiques n'épargnant pas le potassium

Les modifications du tracé ECG ou l'hypokaliémie pouvant résulter de l'administration de diurétiques n'épargnant pas le potassium (diurétiques de l'anse ou thiazidiques, par exemple) peuvent être considérablement accentuées par l'usage concomitant d'agonistes β-adrénergiques, tels que le salmétérol (un des composants d'ARBESDA RESPICLICK), surtout si ces derniers sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées. Bien que la pertinence clinique de ces effets soit inconnue, il est conseillé d'agir avec prudence lors de l'administration conjointe de diurétiques n'épargnant pas le potassium.

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe thérapeutique	Référence	Effet	Commentaire clinique
Agents sympathomimétiques	T	Peuvent entraîner des effets cardiovasculaires nocifs	La prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante d'ARBESDA RESPICLICK et d'agents sympathomimétiques, quelle que soit la voie d'administration.
Bêtabloquants	E	Leur action peut s'opposer à l'effet bronchodilatateur du salmétérol.	Les bêtabloquants non sélectifs ne devraient jamais être prescrits à des patients atteints d'asthme. Les bêtabloquants cardiosélectifs doivent être utilisés avec précaution chez ces patients.
Puissants inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole)	EC	Augmentation de l'exposition générale au propionate de fluticasone et au xinafoate de salmétérol	La prudence est de mise lors de l'administration d'ARBESDA RESPICLICK en concomitance avec un traitement à long terme par le kétoconazole ou d'autres puissants inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex., ritonavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, voriconazole).
Médicaments qui allongent l'intervalle QTc Inhibiteurs de la monoamine oxydase et antidépresseurs tricycliques	T	Potentialisation possible des effets vasculaires du salmétérol	Le salmétérol doit être administré avec une extrême prudence chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou des antidépresseurs tricycliques, ou des médicaments qui allongent l'intervalle QTc, ou dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement à l'aide de ces médicaments.
Diurétiques n'épargnant pas le potassium	T	Potentialisation possible des modifications du tracé ECG et/ou de l'hypokaliémie	L'administration concomitante de salmétérol et d'un diurétique n'épargnant pas le potassium commande la prudence.

Classe thérapeutique	Référence	Effet	Commentaire clinique
Ritonavir	EC et pharmacovigilance	Effets corticostéroïdiens généraux, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne	L'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée.

Légende : E = Étude de cas; EC = Étude clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

La survenue d'interactions entre ARBESDA RESPICLICK et des aliments n'a pas été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

La survenue d'interactions entre ARBESDA RESPICLICK et des produits à base de plantes médicinales n'a pas été établie.

Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

Les effets d'ARBESDA RESPICLICK sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On ne doit prescrire ARBESDA RESPICLICK à des patients asthmatiques que si l'emploi d'un antiasthmatique de fond au long cours, comme un corticostéroïde en inhalation, ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante ou si la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement par un corticostéroïde en inhalation et un BALA.

Les patients asthmatiques doivent être réévalués régulièrement par un professionnel de la santé, afin que la dose d'ARBESDA RESPICLICK qu'ils reçoivent demeure optimale et ne soit modifiée qu'à la suite d'une consultation médicale. La dose doit être la plus faible permettant de conserver la maîtrise efficace des symptômes. Si une dose d'ARBESDA RESPICLICK auparavant efficace ne permet plus la maîtrise adéquate des symptômes de l'asthme, le patient doit consulter son médecin, étant donné que cela indique une aggravation de la maladie sous-jacente.

Comme c'est le cas avec les autres médicaments pour inhalation contenant des agonistes bêta₂-adrénergiques, ARBESDA RESPICLICK ne doit pas être utilisé plus souvent ou à plus fortes

doses qu'il n'est recommandé ou en association avec d'autres médicaments contenant des BALA, en raison du risque de surdosage.

Au début du traitement par ARBESDA RESPICLICK, les patients qui prenaient des bêta₂-agonistes à action rapide et à courte durée d'action en inhalation régulièrement (p. ex., 4 fois par jour [f.p.j.]) doivent être avisés de cesser l'utilisation régulière de ces médicaments et de les réserver au soulagement des symptômes respiratoires aigus qui pourraient survenir pendant le traitement par ARBESDA RESPICLICK.

Il est essentiel d'informer les patients qu'ARBESDA RESPICLICK ne doit pas être utilisé pour le traitement des symptômes aigus d'asthme ou de MPOC. Il faut prescrire aux patients un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action pour le soulagement des symptômes aigus, comme l'essoufflement, et leur conseiller de le conserver à portée de main en tout temps.

Les patients doivent savoir que pour en retirer les bienfaits optimaux, ARBESDA RESPICLICK doit être utilisé régulièrement, même en l'absence de symptômes.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées par ailleurs en bonne santé. Étant donné que le propionate de fluticasone et le salmétérol sont principalement éliminés par métabolisme hépatique, les patients atteints d'un trouble hépatique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Dose recommandée et ajustement posologique

ARBESDA RESPICLICK doit être administré à raison de 1 inhalation 2 fois par jour et il ne se prête qu'à l'inhalation par voie orale.

Chez les patients âgés de 12 ans ou plus, la posologie d'ARBESDA RESPICLICK est de 1 inhalation 2 fois par jour, et les 2 inhalations quotidiennes doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle. ARBESDA RESPICLICK devrait être utilisé à peu près à la même heure chaque jour. Ne pas utiliser ARBESDA RESPICLICK plus de 2 fois toutes les 24 heures.

Les posologies initiales d'ARBESDA RESPICLICK qui sont recommandées chez les patients âgés de 12 ans ou plus dépendent de la gravité de l'asthme. Dans le cas des patients qui passent d'un autre corticostéroïde en inhalation ou d'un produit d'association à ARBESDA RESPICLICK, choisir la dose faible (55/14 mcg), modérée (113/14 mcg) ou élevée (232/14 mcg), selon la posologie du corticostéroïde en inhalation précédent et la gravité de la maladie (voir le Tableau 4).

La posologie maximale qui est recommandée pour ARBESDA RESPICLICK est de 232/14 mcg 2 fois par jour.

Tableau 4 : Posologies initiales habituellement recommandées d'ARBESDA RESPICLICK

Traitement en cours	Posologie initiale recommandée pour ARBESDA RESPICLICK
CSI (associé ou non à un agoniste β -adrénergique à longue durée d'action)	
Faible dose	55/14 mcg 2 f.p.j.
Dose modérée	113/14 mcg 2 f.p.j.
Forte dose	232/14 mcg 2 f.p.j.

Il est déconseillé d'augmenter la fréquence d'administration ou le nombre d'inhalations (qui est limité à 1 inhalation 2 fois par jour) d'ARBESDA RESPICLICK à la concentration prescrite, parce que certains patients sont plus susceptibles d'éprouver des effets indésirables lorsqu'ils reçoivent de fortes doses de salmétérol. Les patients qui prennent ARBESDA RESPICLICK ne doivent, sous aucun prétexte, utiliser un autre BALA.

Si le patient est aux prises avec des symptômes d'asthme durant l'intervalle posologique, il doit prendre un β_2 -agoniste en inhalation à courte durée d'action pour soulager immédiatement ces symptômes.

Il convient de réévaluer tout schéma posologique d'ARBESDA RESPICLICK qui s'était révélé efficace dans un premier temps, mais qui ne procure plus une amélioration satisfaisante de la maîtrise de l'asthme, et d'envisager d'autres options thérapeutiques (p. ex., passage à une concentration d'ARBESDA RESPICLICK plus élevée que celle qui était utilisée jusque-là, ajout d'autres médicaments d'entretien au schéma thérapeutique, instauration d'une corticothérapie orale).

Une fois que l'asthme s'est stabilisé, il est souhaitable d'ajuster la posologie de façon à utiliser la dose efficace la plus faible et à réduire ainsi le risque d'effets indésirables.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit prendre la prochaine dose à l'heure habituelle.

Administration

Administrer ARBESDA RESPICLICK par inhalation orale seulement.

Après l'inhalation d'ARBESDA RESPICLICK, le patient doit se rincer la bouche, sans avaler l'eau de rinçage, car cette mesure contribue à atténuer le risque de candidose oropharyngée.

Le médecin et le pharmacien doivent donner les consignes suivantes au patient :

- **Aucun** amorçage n'est nécessaire lors de l'utilisation d'ARBESDA RESPICLICK.
- N'utilisez pas de dispositif d'espacement ni de chambre d'inhalation pour l'administration d'ARBESDA RESPICLICK.
- **Ouvrez le capuchon d'ARBESDA RESPICLICK seulement lorsque vous prenez une dose.** Ouvrir et fermer le capuchon jaune à répétition sans inhaler une dose gaspille le médicament et peut endommager l'inhalateur.
- **Remplacez immédiatement l'inhalateur si le couvercle de l'embout buccal est endommagé ou brisé.**
- **Compteur** : L'inhalateur ARBESDA RESPICLICK est muni d'un compteur.
 - Lorsque le patient reçoit l'inhalateur, le compteur affiche le nombre 60. Chaque fois que l'inhalateur est actionné, le compteur affiche un nouveau nombre, en comptant à rebours. Le nombre d'inhalations restantes qui est affiché dans la fenêtre du compteur diminue de deux en deux (60, 58, 56, et ainsi de suite). Lorsque le compteur atteint le nombre 20, les nombres affichés deviennent rouges afin de rappeler au patient de communiquer avec son pharmacien pour renouveler son ordonnance ou de consulter son médecin pour obtenir une nouvelle ordonnance. Lorsque le compteur atteint le nombre 0, ce dernier s'affiche en noir, et l'arrière-plan devient rouge.
 - Demander au patient de jeter ARBESDA RESPICLICK 30 jours après l'ouverture du sachet d'aluminium, lorsque le compteur affiche « 0 » ou après la date de péremption inscrite sur le produit, selon la première éventualité.

Nettoyage

- Garder l'inhalateur propre et sec en tout temps. Ne jamais laver ni immerger l'une ou l'autre des parties de l'inhalateur.
- Essuyer délicatement l'embout buccal avec un linge ou un mouchoir sec, une fois par semaine.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

ARBESDA RESPICLICK ne doit pas être utilisé plus que deux fois par jour à la dose recommandée. Des décès ont été rapportés en association avec un usage excessif de sympathomimétiques en inhalation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). De fortes doses de salmétérol administrées par inhalation ou par voie orale (12 à 20 fois la dose recommandée) ont été associées à un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc, qui pourrait entraîner des arythmies ventriculaires.

ARBESDA RESPICLICK renferme du propionate de fluticasone et du salmétérol; par conséquent, les risques qui sont associés au surdosage de chacun de ces composants et qui sont décrits ci-dessous s'appliquent également à ce médicament. La prise en charge d'un surdosage d'ARBESDA RESPICLICK consiste à interrompre le traitement par ce médicament et à instaurer le traitement symptomatique et/ou les soins de soutien qui s'imposent. On peut envisager d'utiliser un bêtabloquant cardio-sélectif avec précaution, en gardant à l'esprit que ce type de médicament peut provoquer un bronchospasme. En cas de surdosage d'ARBESDA RESPICLICK, il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque.

Propionate de fluticasone

L'inhalation aiguë de doses de propionate de fluticasone excédant la quantité approuvée peut entraîner une suppression temporaire de l'axe HHS, ce qui ne nécessite généralement pas de mesures d'urgence, puisque la fonction surrénalienne redevient normale en quelques jours. Le surdosage chronique de propionate de fluticasone peut entraîner des signes et symptômes d'hypercorticisme.

Salmétérol

Habituellement, le surdosage se manifeste par les symptômes d'une stimulation excessive des récepteurs β -adrénergiques et/ou par l'apparition ou l'exacerbation de n'importe quel signe/symptôme de la stimulation de ces récepteurs (notamment convulsions, angine, hypertension ou hypotension, tachycardie caractérisée par une fréquence cardiaque pouvant atteindre 200 bpm, arythmies, nervosité, céphalées, tremblements, crampes musculaires, sécheresse buccale, palpitations, nausées, étourdissements, fatigue, malaise, insomnie, hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique). Le surdosage du salmétérol est susceptible de provoquer un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc, qui peut se traduire par une arythmie ventriculaire.

Comme c'est le cas avec tous les sympathomimétiques en inhalation, une surdose d'ARBESDA RESPICLICK peut provoquer un arrêt cardiaque, voire la mort.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ARBESDA RESPICLICK : ARBESDA RESPICLICK renferme du propionate de fluticasone et du salmétérol. Par conséquent, les modes d'action respectifs de ces deux composants qui sont décrits ci-dessous sont également ceux d'ARBESDA RESPICLICK. Il convient de souligner que le propionate de fluticasone et le salmétérol appartiennent à deux classes thérapeutiques différentes (le premier est un corticostéroïde de synthèse, et le second, un BALA) et qu'ils n'exercent donc pas les mêmes effets sur les indices cliniques, physiologiques et inflammatoires.

Propionate de fluticasone : Le propionate de fluticasone est un corticostéroïde de synthèse trifluoré qui est doté d'une activité anti-inflammatoire.

L'inflammation est un élément important de la pathogenèse de l'asthme. Il a été démontré que les corticostéroïdes exercent des effets très divers sur de nombreux types de cellules (mastocytes, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs (histamine, éicosanoïdes, leucotriènes et cytokines) qui interviennent dans le processus inflammatoire. Ces effets anti-inflammatoires contribuent à l'efficacité de ces médicaments dans le traitement de l'asthme.

Xinafoate de salmétérol : Le salmétérol est un BALA sélectif. Des études in vitro ont révélé que sa sélectivité pour les récepteurs β_2 -adrénergiques est au moins 50 fois plus grande que celle du salbutamol. S'il est vrai que les récepteurs β_2 -adrénergiques sont les récepteurs adrénergiques les plus nombreux dans les muscles lisses des bronches et que les récepteurs β_1 -adrénergiques prédominent dans le cœur, il n'en demeure pas moins que de 10 à 50 % de l'ensemble des récepteurs adrénergiques du cœur sont des récepteurs β_2 -adrénergiques. La fonction exacte de ces récepteurs n'a pas encore été cernée, mais leur présence porte à croire que même les agonistes ultra-sélectifs des récepteurs β_2 -adrénergiques pourraient avoir des effets sur la fonction cardiaque.

Les effets pharmacologiques des β_2 -agonistes, dont le salmétérol, s'expliquent en partie par la stimulation, via ces récepteurs, de l'adényl-cyclase, enzyme intracellulaire qui catalyse la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine 3',5' monophosphate cyclique (AMP cyclique).

Une augmentation du taux d'AMP cyclique entraîne un relâchement des fibres lisses des bronches et inhibe la libération par les cellules, particulièrement les mastocytes, des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate.

Des études in vitro ont montré que le salmétérol est un inhibiteur puissant et à action prolongée de la libération des médiateurs des mastocytes, comme l'histamine, les leucotriènes et la prostaglandine D_2 , dans le poumon humain. Le salmétérol inhibe l'extravasation des protéines plasmatiques induite par l'histamine et bloque l'accumulation de polynucléaires éosinophiles induite par le facteur d'activation des plaquettes dans les poumons du cobaye lorsqu'il est administré par inhalation. Chez l'être humain, l'administration de doses uniques de salmétérol en aérosol pour inhalation atténue l'hyperréactivité bronchique provoquée par les allergènes.

Pharmacodynamie

Effets sur la fonction de l'axe HHS

On ne dispose pas de données tirées d'études contrôlées sur l'emploi d'ARBESDA RESPICLICK chez des sujets sains ou asthmatiques qui portent sur le taux sérique de cortisol. Cela dit, dans le cadre d'une étude ouverte de phase III sur l'innocuité à long terme d'ARBESDA RESPICLICK qui prévoyait l'administration de doses multiples de ce médicament, on a mesuré l'excrétion urinaire du cortisol sur 24 heures au départ, puis à la 14^e et à la 26^e semaine, afin d'évaluer les effets de doses modérées et de fortes doses de propionate de fluticasone en IPSM sur la fonction de l'axe HHS. Aucune différence significative n'a été relevée entre les traitements quant à l'excrétion urinaire du cortisol sur 24 heures chez les patients de 12 ans ou plus atteints d'asthme persistant qui ont pris part à cette étude. Des effets indésirables associés à des anomalies de la cortisolurie ont été signalés chez 3 patients : 1 patient traité par le propionate de fluticasone HFA à 110 mcg (effet lié au médicament à l'étude) et 2 patients traités par le propionate de fluticasone HFA à 220 mcg, chez lesquels on avait noté une baisse du cortisol libre urinaire (cet effet était lié au médicament à l'étude dans un cas, mais ne l'était pas dans l'autre).

Pharmacocinétique

Absorption

Propionate de fluticasone

ARBESDA RESPICLICK agit localement au niveau des poumons; les concentrations plasmatiques ne permettent donc pas de prédire l'effet thérapeutique. Des études ayant porté sur l'administration orale de propionate de fluticasone marqué et non marqué ont démontré que la biodisponibilité générale du propionate de fluticasone pris par voie orale est négligeable (< 1 %), principalement en raison de l'absorption intestinale incomplète de ce médicament et de l'effet de premier passage intestinal et hépatique. En revanche, la majorité de la dose de propionate de fluticasone qui parvient aux poumons passe dans la circulation générale.

Dans un essai clinique, la C_{\max} moyenne du propionate de fluticasone a été de 66 pg/mL, et son t_{\max} médian, d'environ 2 heures, après l'administration de 232/14 mcg d'ARBESDA RESPICLICK à des patients de 12 ans ou plus atteints d'asthme persistant.

Salmétérol

Après l'administration d'ARBESDA RESPICLICK à 232/14 mcg à des patients de 12 ans ou plus atteints d'asthme persistant, la C_{\max} moyenne du salmétérol a atteint 60 pg/mL, et le T_{\max} médian de cet agent a été de 5 minutes.

Distribution

Propionate de fluticasone

La distribution (phase alpha) du propionate de fluticasone est rapide après l'administration de ce médicament par voie intraveineuse, ce qui concorde avec sa forte liposolubilité et son fort taux de fixation tissulaire. Le volume de distribution se chiffre en moyenne à 4,2 L/kg.

Le propionate de fluticasone est lié aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 99 % en moyenne. Il se lie faiblement et de manière réversible aux érythrocytes et ne se lie pas de manière significative à la transcortine humaine.

Salmétérol

Les données sur le volume de distribution du salmétérol ne sont pas disponibles.

Le taux de liaison du salmétérol aux protéines plasmatiques humaines s'est établi en moyenne à 96 % *in vitro* pour des concentrations de salmétérol sous forme de base comprises entre 8 et 7,722 ng/mL, qui sont beaucoup plus élevées que celles qui sont atteintes après l'administration d'une dose thérapeutique de ce médicament.

Métabolisme

Propionate de fluticasone

La clairance totale du propionate de fluticasone est élevée (1 093 mL/min en moyenne), et la clairance rénale représente moins de 0,02 % de celle-ci. Le seul métabolite circulant qui a été décelé chez l'homme est un acide 17 β -carboxylique dérivé du propionate de fluticasone, qui est le produit de la voie métabolique faisant intervenir la CYP3A4. Ce métabolite possède une moins grande affinité *in vitro* (rapport d'environ 1/2 000) pour les récepteurs des glucocorticoïdes humains présents dans le cytosol de cellules pulmonaires humaines que la

molécule mère, et dans les études menées sur les animaux, son activité pharmacologique s'est révélée négligeable. Les autres métabolites qui ont été mis en évidence *in vitro* dans des cultures de cellules d'hépatome humaines n'ont pas été détectés chez l'homme.

Salmétérol

Le salmétérol sous forme de base subit une importante biotransformation par hydroxylation. Une étude *in vitro* sur des microsomes de foie humain a révélé que le salmétérol est en majeure partie métabolisé en α -hydroxysalmétérol (oxydation aliphatique) par la CYP3A4. Le kétoconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, a complètement inhibé la formation de l' α -hydroxysalmétérol *in vitro*.

Élimination

Propionate de fluticasone

Après l'administration de propionate de fluticasone par voie intraveineuse, on a observé un comportement pharmacocinétique multiexponentiel de ce médicament et une demi-vie d'élimination terminale d'environ 7,8 heures. Selon les estimations, la demi-vie terminale du propionate de fluticasone est d'environ 10,8 heures après l'inhalation d'ARBESDA RESPICLICK.

Moins de 5 % d'une dose radiomarquée de propionate de fluticasone administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine sous forme de métabolites; le reste de cette dose se retrouve dans les fèces sous la forme de la molécule mère et de métabolites.

Salmétérol

La demi-vie terminale du salmétérol contenu dans ARBESDA RESPICLICK a été estimée à environ 12,6 heures.

Le fragment xinafoate ne possède pas d'activité pharmacologique apparente. Il se lie fortement aux protéines (dans une proportion de plus de 99 %) et se caractérise par une longue demi-vie d'élimination (11 jours).

Chez 2 adultes en bonne santé qui ont reçu une dose radiomarquée de 1 mg de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) par voie orale, environ 25 % et 60 % de cette dose ont été excrétés respectivement dans l'urine et dans les fèces en l'espace de 7 jours.

Populations particulières et états pathologiques

Âge : Aucune étude portant sur la pharmacocinétique d'ARBESDA RESPICLICK n'a été menée auprès d'enfants ou de personnes âgées. Une analyse de sous-groupes a été effectuée afin de comparer les paramètres pharmacocinétiques du propionate de fluticasone et du salmétérol qui ont été mesurés chez des patients âgés de 12 à 17 ans (n = 15) à ceux qui ont été mesurés chez des patients âgés de 18 ans ou plus (n = 23) après l'administration d'une dose de 232/14 mcg d'ARBESDA RESPICLICK.

Sexe : On a mené une analyse de sous-groupes visant à comparer les paramètres pharmacocinétiques du propionate de fluticasone et du salmétérol qui ont été mesurés chez des hommes (n = 21) à ceux qui ont été mesurés chez des femmes (n = 16) après l'administration d'une dose de 232/14 mcg d'ARBESDA RESPICLICK.

Race/groupe ethnique : L'effet de la race/origine ethnique sur les caractéristiques pharmacocinétiques d'ARBESDA RESPICLICK n'a pas été évalué.

Insuffisance rénale : Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'ARBESDA RESPICLICK n'ont pas été évalués.

Insuffisance hépatique : Aucune étude en règle n'a été menée sur la pharmacocinétique d'ARBESDA RESPICLICK auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique. Quoi qu'il en soit, le propionate de fluticasone et le salmétérol sont principalement éliminés par métabolisme hépatique et peuvent par conséquent s'accumuler dans le plasma en présence d'une atteinte hépatique. Par conséquent, les patients atteints d'un trouble hépatique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver ARBESDA RESPICLICK à la température ambiante, entre 15 et 25 °C dans un endroit sec (écart acceptable : 15-30 °C). Éviter l'exposition à la chaleur ou au froid extrême et à l'humidité.

Garder hors de la portée des enfants.

Conserver ARBESDA RESPICLICK dans son sachet d'aluminium hydroprotecteur, qui doit demeurer intact, et ne l'enlever de ce sachet qu'avant la toute première utilisation. Jeter ARBESDA RESPICLICK 30 jours après l'ouverture du sachet d'aluminium ou lorsque le compteur affiche « 0 », selon la première éventualité. L'inhalateur n'est pas réutilisable. Il ne faut pas tenter de le désassembler.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ARBESDA RESPICLICK est un inhalateur-doseur multidose de poudre sèche activé par la respiration, qui renferme une préparation dont les ingrédients actifs sont le propionate de fluticasone et le xinafoate de salmétérol et dont l'excipient est le lactose monohydraté.

ARBESDA RESPICLICK est offert dans les trois concentrations énumérées ci-dessous et se présente sous la forme d'un IPS) contenant une poudre de couleur blanche. Chaque inhalateur est muni d'un capuchon jaune et emballé individuellement dans un sachet d'aluminium qui est inséré dans une boîte en carton.

Chaque inhalateur renferme 0,45 g de la préparation et génère 60 inhalations procurant les quantités suivantes de médicaments à chaque inhalation :

ARBESDA RESPICLICK à 55/14 mcg contient 55 mcg de propionate de fluticasone et 14 mcg de salmétérol (équivalent à 20,3 mcg de xinafoate de salmétérol) par inhalation.

ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg contient 113 mg de propionate de fluticasone et 14 mcg de salmétérol (équivalent à 20,3 mcg de xinafoate de salmétérol) par inhalation.

ARBESDA RESPICLICK à 232/14 mcg contient 232 mcg de propionate de fluticasone et 14 mcg de salmétérol (équivalent à 20,3 mcg de xinafoate de salmétérol) par inhalation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

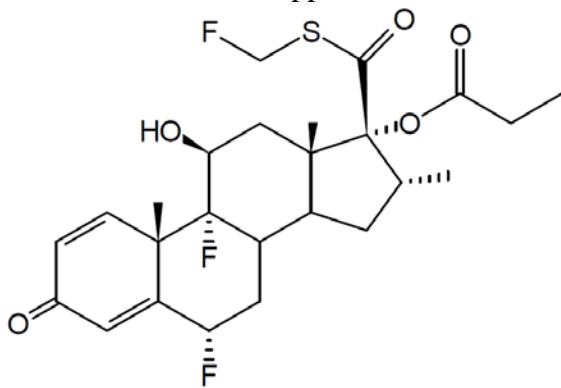
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : propionate de fluticasone

Nom chimique : 6 α ,9-difluoro-17-[[[(fluorométhyl)sulphanyl]carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dièn-17 α -yl]propanoate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₃₁F₃O₅S et 500,6 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le propionate de fluticasone est une fine poudre blanche. Il est entièrement soluble dans le diméthylsulfoxyde et dans le diméthylformamide, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol à 95 %, et presque insoluble dans l'eau. Son point de fusion se situe entre 272 et 273 °C.

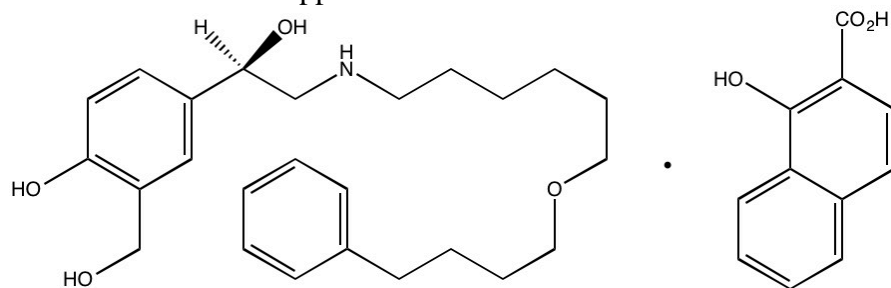
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : xinafoate de salmétérol

Nom chimique : 1,3-Benzènediméthanol, 4-hydroxy- α' -[[[6-(4-phényl butoxy)hexyl]amino]méthyl]-, (\pm)-, 1-hydroxy-2-naphthalèncarboxylate (sel)
ou (\pm)-4-Hydroxy- α' -[[[6-(4-phénylbutoxy)hexyl]amino]méthyl]-m-xylène- α, α' -diol 1-hydroxy-2-naphthoate (sel)
ou 4-hydroxy- α' -[[[6-(4-phénylbutoxy)hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzène diméthanol 1-hydroxy-2-naphthoate.
ou 4-hydroxy- α' -[[[6-(4-phénylbutoxy)hexyl]amino]méthyl]-1,3-benzène diméthanol 1-hydroxy-2-naphthalène carboxylate
ou (1RS)-1-[4-hydroxy-3-(hydroxy méthyl)phényl]-2-[[6-(4-phényl butoxy)hexyl]amino]éthanol 1-hydroxynaphthalène-2-carboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{25}H_{37}NO_4 \cdot C_{11}H_8NO_3$ et 603,74 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le xinafoate de salmétérol est une poudre blanche ou presque blanche. Il est soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol anhydre et presque insoluble dans l'eau et dans le chlorure de méthylène. Son point de fusion se situe entre 136 et 139 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie

Adultes et adolescents âgés de 12 ans ou plus

Deux études cliniques de phase III ont été réalisées pour comparer ARBESDA au propionate de fluticasone en IPS administré seul ou à un placebo (étude n° 1 et étude n° 2) (Tableau 5).

Deux études à répartition aléatoire, à double insu, avec groupes parallèles et contrôlées par placebo sur ARBESDA RESPICLICK (études n° 1 et n° 2) ont été menées auprès de 1360 adultes et adolescents (âge : 12 ans ou plus; VEMS initial : entre 40 et 85 % de la valeur théorique normale; ensemble d'analyse intégral [EAI]) dont l'asthme n'était pas maîtrisé de façon optimale par le traitement qu'ils recevaient. Tous les traitements ont été administrés à raison d'une inhalation 2 fois par jour au moyen de l'inhalateur RESPICLICK, et les autres traitements d'entretien ont dû être abandonnés.

Tableau 5 : Résumé de la méthodologie et des données démographiques des essais cliniques menés auprès de patients asthmatiques (EAI)

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (extrêmes) (années)	Sexe (%)
Étude n° 1	Étude de phase III Multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	ARBESDA RESPICLICK à 55/14 mcg 2 f.p.j.	128	41,6 (12-86)	Hommes : 279 (44) Femmes : 361 (56)
		ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg 2 f.p.j.	126		
		Propionate de fluticasone en IPS à 55 mcg 2 f.p.j.	128		
		Propionate de fluticasone en IPS à 113 mcg 2 f.p.j.	129		
		Placebo	129		
		Inhalation orale pendant 12 semaines			
Étude n° 2	Étude de phase III Multicentrique, contrôlée par placebo, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg 2 f.p.j.	141	44,9 (12-84)	Hommes : 284 (39) Femmes : 436 (61)
		ARBESDA RESPICLICK à 232/14 mcg 2 f.p.j.	145		
		Propionate de fluticasone en IPS à 113 mcg 2 f.p.j.	145		
		Propionate de fluticasone en IPS à 232 mcg 2 f.p.j.	146		
		Placebo	143		
		Inhalation orale pendant 12 semaines			

Étude n° 1

Cette étude de 12 semaines, contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire sur l'efficacité et l'innocuité globales avait pour but de comparer le propionate de fluticasone en IPSM à 55 et à 113 mcg (une inhalation 2 fois par jour) à ARBESDA (association de fluticasone et de salmétérol en IPSM) à 55/14 et à 113/14 mcg (une inhalation 2 fois par jour) et à un placebo chez 640 adolescents et adultes en proie à des symptômes d'asthme persistants malgré la prise d'un traitement par un CSI à faible dose ou une association CSI/BALA. Les patients ont reçu un placebo en IPSM à simple insu, puis ils sont passés de leur traitement initial (CSI ou CSI/BALA) au dipropionate de bécloéthasone à 40 mcg 2 fois par jour au cours de la phase préliminaire. Tous ceux qui répondaient à tous les critères de répartition aléatoire ont été répartis au hasard entre les groupes suivants : groupe placebo (n = 129), groupe propionate de fluticasone à 55 mcg en IPS (n = 128), groupe propionate de fluticasone à 113 mcg en IPS (n = 129), groupe ARBESDA RESPICLICK à 55/14 mcg (n = 128) et groupe ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg (n = 126). Les VEMS moyens qui ont été mesurés au départ dans les différents groupes étaient similaires : 2,134 L dans le groupe propionate de fluticasone à 55 mcg en IPS; 2,166 L dans le groupe propionate de fluticasone à 113 mcg en IPS; 2,302 L dans le groupe ARBESDA RESPICLICK à 55/14 mcg; 2,162 L dans le groupe ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg; et 2,188 L dans le groupe placebo.

Les paramètres d'évaluation principaux étaient la variation du VEMS minimal entre le début et la 12^e semaine de l'étude chez tous les patients, et l'ASCE_{0-12h} (aire sous la courbe de l'effet en fonction du temps sur une période de 12 heures) à la 12^e semaine, normalisée et corrigée en fonction de la valeur initiale, chez un sous-groupe d'environ 312 patients qui ont été soumis à une série d'examen spirométriques après l'administration du médicament à l'étude.

Étude n° 2

Cette étude de 12 semaines, contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire sur l'efficacité et l'innocuité globales avait pour but de comparer le propionate de fluticasone en IPSM à 113 et à 232 mcg (une inhalation 2 fois par jour) à ARBESDA RESPICLICK (association de fluticasone et de salmétérol en IPSM) à 113/14 et à 232/14 mcg (une inhalation 2 fois par jour) et à un placebo chez 720 adolescents et adultes en proie à des symptômes d'asthme persistants malgré la prise d'un traitement par un CSI ou une association CSI/BALA à dose modérée ou élevée. Les patients ont reçu un placebo en IPSM à l'insu, puis ils sont passés de leur traitement initial par un CSI au propionate de fluticasone en IPS à 55 mcg 2 fois par jour au cours de la phase préliminaire. Tous ceux qui répondaient à tous les critères de répartition aléatoire ont été répartis au hasard entre les groupes suivants : groupe placebo (n = 143), groupe propionate de fluticasone à 113 mcg en IPS (n = 145), groupe propionate de fluticasone à 232 mcg en IPS (n = 146), groupe ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg (n = 141) et groupe ARBESDA RESPICLICK à 232/14 mcg (n = 145). Les VEMS moyens qui ont été mesurés au départ dans les différents groupes étaient similaires : 2,069 L dans le groupe propionate de fluticasone à 113 mcg en IPS; 2,075 L dans le groupe propionate de fluticasone à 232 mcg en

IPS; 2,154 L dans le groupe ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg; 2,083 L dans le groupe ARBESDA RESPICLICK à 232/14 mcg; et 2,132 L dans le groupe placebo.

Les paramètres d'évaluation principaux étaient la variation du VEMS minimal entre le début et la 12^e semaine de l'étude chez tous les patients, et l'ASCE_{0-12 h} à la 12^e semaine, normalisée et corrigée en fonction de la valeur initiale, chez un sous-groupe de 312 patients qui ont été soumis à une série d'examen spirométriques après l'administration du médicament à l'étude.

Résultats

Étude n° 1

Paramètres d'évaluation de l'efficacité primaires

Les améliorations du VEMS minimal observées dans les groupes ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg et ARBESDA RESPICLICK à 55/14 mcg ont été significativement plus marquées que celles qui ont été observées dans les groupes propionate de fluticasone en IPSM (PF IPSM) à 113 mcg, propionate de fluticasone en IPSM (PF IPSM) à 55 mcg et placebo (Tableau 6).

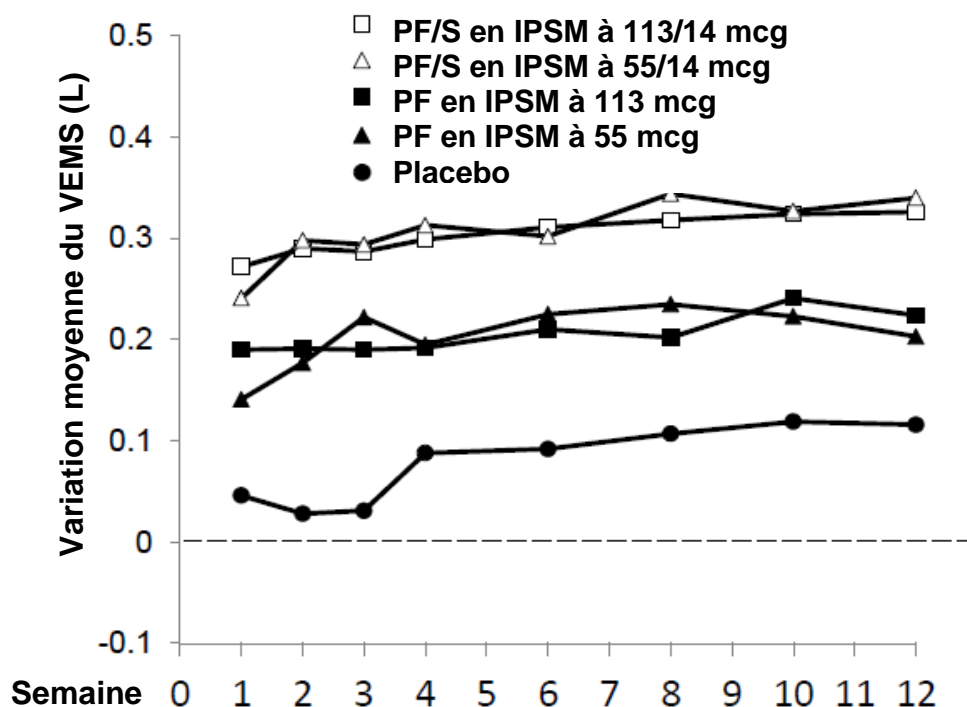
Tableau 6 : Étude n° 1. Analyse principale de la variation du VEMS minimal à la 12^e semaine par rapport au départ selon le groupe de traitement (EAI)

Variable statistique	Placebo (N = 129)	Propionate de fluticasone en IPS (PF IPSM)		ARBESDA RESPICLICK (PF/S IPSM)	
		55 mcg 2 f.p.j. (N = 128)	113 mcg 2 f.p.j. (N = 129)	55/14 mcg 2 f.p.j. (N = 128)	113/14 mcg 2 f.p.j. (N = 126)
Variation du VEMS minimal (L) à la 12^e semaine					
n	129	128	129	128	126
Moyenne (MMC) (ET)	0,053 (0,0350)	0,172 (0,0347)	0,204 (0,0340)	0,319 (0,0350)	0,315 (0,0352)
IC à 95 %	(-0,015, 0,122)	(0,104, 0,240)	(0,137, 0,271)	(0,250, 0,388)	(0,246, 0,385)
Comparaison avec le placebo					
Différence entre les moyennes (MMC)		0,119	0,151	0,266	0,262
IC à 95 %		(0,025, 0,212)	(0,057, 0,244)	(0,172, 0,360)	(0,168, 0,356)
Valeur de p		0,0132	0,0017	0,0000	0,0000
Comparaison avec le PF en IPSM à 55 mcg 2 f.p.j.					
Différence entre les moyennes (MMC)				0,147	
IC à 95 %				(0,053, 0,242)	
Valeur de p				0,0022	
Comparaison avec le PF en IPSM à 113 mcg 2 f.p.j.					
Différence entre les moyennes (MMC)				0,115	0,111
IC à 95 %				(0,021, 0,210)	(0,017, 0,206)
Valeur de p				0,0166	0,0202

Analyse de covariance (ANCOVA) comprenant les effets des caractéristiques initiales, du sexe, de l'âge, du centre (données regroupées), du traitement antérieur et du traitement. MMC, méthode des moindres carrés; ET, erreur type.

Les variations moyennes du VEMS minimal entre le début de l'étude et chacune des visites sont présentées à la Figure 1.

Figure 1 : Variation moyenne du VEMS minimal entre le début de l'étude et chacune des visites selon le groupe (étude n° 1)

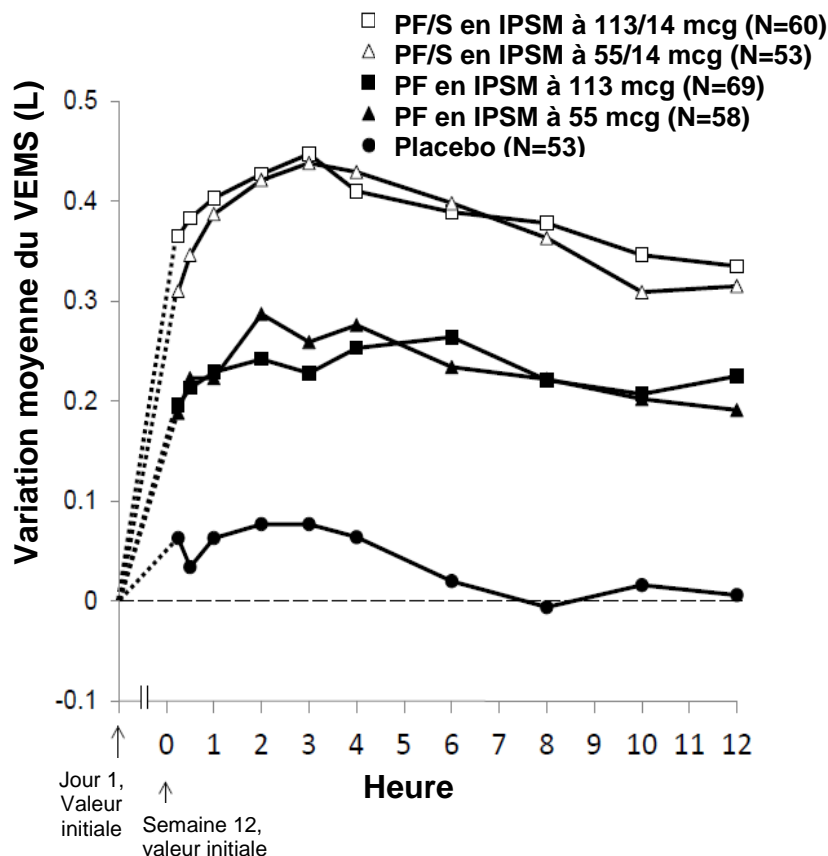


IPSM : inhalateur de poudre sèche multidose; PF : propionate de fluticasone; PF/S : association de propionate de fluticasone et de salmétérol; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

L'analyse (EAI) de l'ASCE_{0-12h} du VEMS normalisée et corrigée en fonction de la valeur initiale à la 12^e semaine selon les examens spirométriques en série a montré qu'ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg et ARBESDA RESPICLICK à 55/14 mcg ont été significativement supérieurs au propionate de fluticasone en inhalateur de poudre sèche multidose (PF IPSM) à 113 mcg (0,154 L; IC à 95 % : 0,041, 0,267 L) et au propionate de fluticasone en inhalateur de poudre sèche multidose (PF IPSM) à 55 mcg (0,131 L; IC à 95 % : 0,011, 0,250 L), respectivement. Ces résultats montrent les bienfaits additionnels du salmétérol présent dans ARBESDA RESPICLICK comparativement au propionate de fluticasone en poudre sèche pour inhalation en monothérapie.

Les améliorations du VEMS dans les deux groupes posologiques d'ARBESDA RESPICLICK ont été maintenues pendant les 12 heures d'évaluation effectuées lors de la 12^e semaine (Figure 2) dans le sous-groupe ayant fait l'objet d'examens spirométriques en série. Après 12 semaines de traitement, aucune des doses d'ARBESDA RESPICLICK n'avait entraîné de diminution de l'effet bronchodilatateur sur 12 heures mesuré au moyen du VEMS.

Figure 2 : Examens spirométriques – Variation moyenne du VEMS (L) entre le début et la 12^e semaine de l'étude selon le moment de l'évaluation et selon le groupe (étude n° 1; EAI; sous-groupe ayant fait l'objet d'examens spirométriques en série)



EAI : ensemble d'analyse intégral; IPSM : inhalateur de poudre sèche multidose; PF : propionate de fluticasone; PF/S : association de propionate de fluticasone et de salmétérol; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

Paramètres d'évaluation de l'efficacité secondaires

Les paramètres d'évaluation secondaires ont permis d'étayer l'efficacité d'ARBESDA RESPICLICK à 55/14 mcg et à 113/14 mcg 2 f.p.j. sur la période de traitement de 12 semaines, comparativement au placebo. Ces résultats comprenaient l'amélioration de la moyenne hebdomadaire du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal quotidien, de la moyenne hebdomadaire du score quotidien total des symptômes de l'asthme et de la moyenne hebdomadaire de l'utilisation quotidienne de médicament de secours. Le questionnaire AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) pour les patients de ≥ 18 ans ou le questionnaire PAQLQ (*Pediatric AQLQ*) pour les patients âgés de 12 à 17 ans ont été administrés dans l'étude n° 1. Dans les deux mesures, la définition de la réponse est une amélioration du score d'au moins 0,5 point. Dans l'étude n° 1, les taux de réponders parmi les patients qui ont reçu ARBESDA RESPICLICK à 55/14 mcg et ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg étaient de 51 % et de 57 %, respectivement, comparativement à 40 % dans le groupe placebo.

La proportion de patients qui ont vu leur VEMS s'améliorer de 12 % dans les 15 minutes suivant l'administration d'ARBESDA RESPICLICK était de 29 % à 31 %, comparativement à seulement 3 % chez les patients ayant reçu le placebo. La proportion de patients qui ont vu leur VEMS s'améliorer de 15 % dans les 15 minutes suivant l'administration d'ARBESDA RESPICLICK était de 18 % à 20 %, comparativement à seulement 3 % chez les patients ayant reçu le placebo.

Étude n° 2

Paramètres d'évaluation de l'efficacité primaires

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité qui ont été obtenus dans cette étude et dans l'étude n° 1 sont similaires. Les améliorations du VEMS minimal après 12 semaines qui ont été observées dans les groupes ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg et ARBESDA RESPICLICK à 232/14 ont été significativement plus marquées que celles qui ont été observées dans les groupes propionate de fluticasone en IPS (PF IPSM) à 113 mcg 2 f.p.j. , propionate de fluticasone en IPS (PF IPSM) à 232 mcg et placebo (Tableau 7).

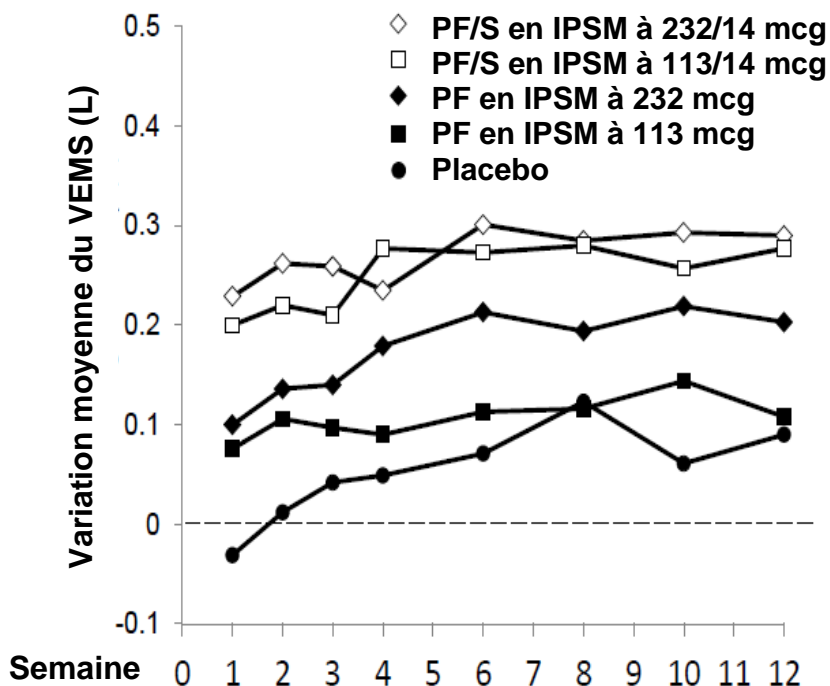
Tableau 7 : Étude n° 2 : Analyse principale de la variation du VEMS minimal par rapport au départ après 12 semaines selon le groupe (EAI)

Variable statistique	Placebo (N = 143)	Propionate de fluticasone en IPS (PF IPSM)		ARBESDA RESPICLICK	
		113 mcg 2 f.p.j. (N = 145)	232 mcg 2 f.p.j. (N = 146)	113/14 mcg 2 f.p.j. (N = 141)	232/14 mcg 2 f.p.j. (N = 145)
Variation du VEMS minimal (L) à la 12^e semaine					
n	143	144	145	140	145
Moyenne (MMC) (ET)	-0,004 (0,0312)	0,119 (0,0311)	0,179 (0,0308)	0,271 (0,0311)	0,272 (0,0307)
IC à 95 %	(-0,065, 0,057)	(0,058, 0,180)	(0,119, 0,240)	(0,210, 0,332)	(0,212, 0,333)
Comparaison avec le placebo					
Différence entre les moyennes (MMC)		0,123	0,183	0,274	0,276
IC à 95 %		(0,038, 0,208)	(0,098, 0,268)	(0,189, 0,360)	(0,191, 0,361)
Valeur de p		0,0047	0,0000	0,0000	0,0000
Comparaison avec le PF en IPSM à 113 mcg 2 f.p.j.					
Différence entre les moyennes (MMC)				0,152	
IC à 95 %				(0,066, 0,237)	
Valeur de p				0,0005	
Comparaison avec le PF IPMS à 232 mcg 2 f.p.j.					
Différence entre les moyennes (MMC)				0,092	0,093
IC à 95 %				(0,006, 0,177)	(0,009, 0,178)
Valeur de p				0,0356	0,0309

Analyse réalisée par ANCOVA des effets des caractéristiques initiales, du sexe, de l'âge, du centre (données groupées), du traitement antérieur et du traitement. MMC, méthode des moindres carrés; ET, erreur type.

Les variations moyennes du VEMS minimal entre le début de l'étude et chacune des visites sont présentées à la Figure 3.

Figure 3 : Variation moyenne du VEMS minimal entre le début de l'étude et chacune des visites selon le groupe (étude n° 2)

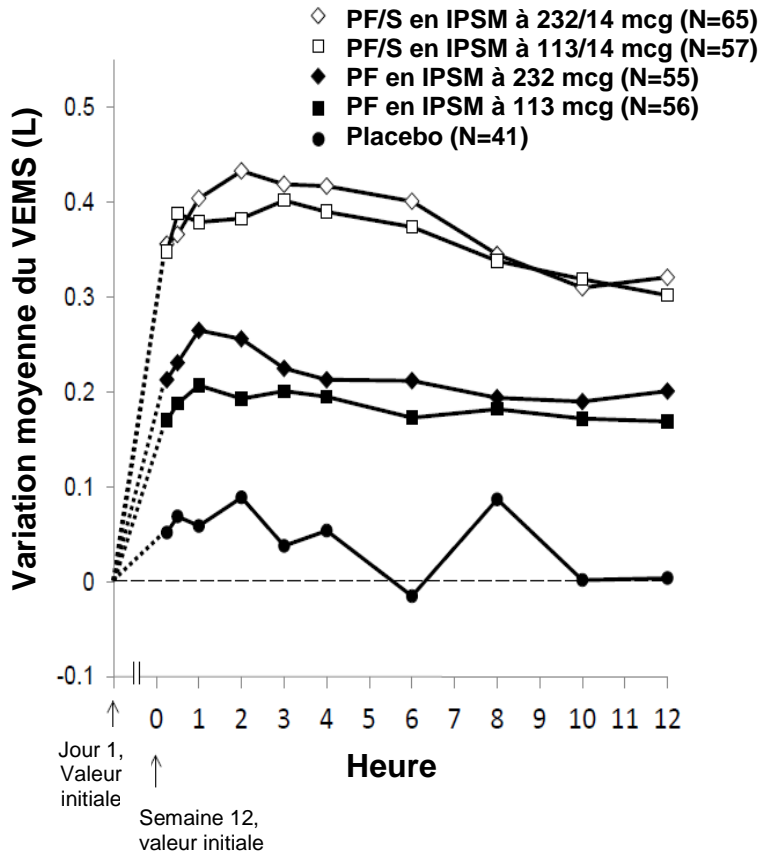


IPSM : inhalateur de poudre sèche multidose; PF : propionate de fluticasone; PF/S : association de propionate de fluticasone et de salmétérol; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

L'analyse (EAI) de l'ASCE_{0-12h} du VEMS normalisée et corrigée en fonction de la valeur initiale à la 12^e semaine selon les examens spirométriques en série a montré qu'ARBESDA RESPICLICK à 232/14 mcg et ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg ont été significativement supérieurs sur le plan statistique au propionate de fluticasone en inhalateur de poudre sèche multidose (PF IPSM) à 232 mcg (0,179 L; IC à 95 % : 0,074, 0,285 L) et au propionate de fluticasone en inhalateur de poudre sèche multidose (PF IPSM) à 113 mcg (0,182 L; IC à 95 % : 0,074, 0,291 L), respectivement. Ces résultats montrent les bienfaits additionnels du salmétérol présent dans ARBESDA RESPICLICK comparativement au propionate de fluticasone en poudre sèche pour inhalation en monothérapie.

Les améliorations du VEMS dans les deux groupes posologiques d'ARBESDA RESPICLICK se sont maintenues pendant les 12 heures d'évaluation effectuées lors de la 12^e semaine (Figure 4) dans le sous-groupe ayant fait l'objet d'examen spirométriques en série. Après 12 semaines de traitement, aucune des doses d'ARBESDA n'avait entraîné de diminution de l'effet bronchodilatateur sur 12 heures mesuré au moyen du VEMS.

Figure 4 : Examens spirométriques – Variation moyenne du VEMS (L) entre le début et la 12^e semaine de l'étude selon le moment de l'évaluation et selon le groupe (EAI; sous-groupe ayant fait l'objet d'examen spirométriques en série)



EAI : ensemble d'analyse intégral; IPSM : inhalateur de poudre sèche multidose; PF : propionate de fluticasone; PF/S : association de propionate de fluticasone et de salmétérol; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

Paramètres d'efficacité secondaires

Les paramètres d'évaluation secondaires ont permis d'étayer l'efficacité d'ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg et à 232/14 mcg 2 f.p.j. sur la période de traitement de 12 semaines, comparativement au placebo. Ces résultats comprenaient l'amélioration de la moyenne hebdomadaire du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal quotidien, de la moyenne hebdomadaire du score quotidien total des symptômes de l'asthme et de la moyenne hebdomadaire de l'utilisation quotidienne de médicament de secours. Le questionnaire AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) pour les patients de ≥ 18 ans ou le questionnaire PAQLQ (*Pediatric AQLQ*) pour les patients âgés de 12 à 17 ans ont été administrés dans l'étude n^o 2.

Dans les deux mesures, la définition de la réponse est une amélioration d'au moins 0,5 point du score. Dans l'étude n° 2, les taux de répondeurs parmi les patients qui ont reçu ARBESDA RESPICLICK à 113/14 mcg et ARBESDA RESPICLICK à 232/14 mcg étaient de 48 % et de 41 %, respectivement, comparativement à 27 % dans le groupe placebo.

La proportion de patients qui ont vu leur VEMS s'améliorer de 12 % dans les 15 minutes suivant l'administration d'ARBESDA RESPICLICK était de 29 % à 38 %, comparativement à seulement 8 % chez les patients ayant reçu le placebo. La proportion de patients qui ont vu leur VEMS s'améliorer de 15 % dans les 15 minutes suivant l'administration d'ARBESDA RESPICLICK était de 21 % à 34 %, comparativement à seulement 3 % chez les patients ayant reçu le placebo.

Aucune étude n'a été menée sur l'emploi d'ARBESDA RESPICLICK pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

TOXICOLOGIE

En général, le profil toxicologique de l'association de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol est caractérisé par une activité pharmacologique excessive de ces médicaments sur les récepteurs des glucocorticoïdes et sur les récepteurs β_2 -adrénergiques.

Propionate de fluticasone : L'administration de fortes doses de propionate de fluticasone a été associée aux observations suivantes : déplétion lymphoïde, diminution du taux de corticostérone, diminution du gain pondéral, augmentation du nombre de globules rouges et diminution du nombre de globules blancs, et constatations histopathologiques concernant plusieurs organes (foie, glandes surrénales, rate et thymus) chez le rat; et diminution de la sécrétion de cortisol lors du test de stimulation par la corticotrophine (Synacthen), diminution du gain pondéral, augmentation des taux d'urée et de cholestérol, augmentation du poids du foie, diminution du poids des glandes surrénales et atrophie du thymus chez le chien.

Salmétérol : L'administration de salmétérol à des doses suffisamment fortes a quant à elle été associée aux observations suivantes : hypertrophie et hyperplasie du muscle lisse de l'utérus chez la souris; hypoglycémie, hyperkaliémie, augmentation du poids corporel, du volume d'urine et du taux d'azote uréique sanguin chez le rat; et tachycardie, vasodilatation, hypoglycémie, fibrose et calcification du muscle papillaire, et augmentation de la masse musculaire chez le chien.

Lors d'études réalisées chez des animaux de laboratoire (miniporcs, rongeurs et chiens), des arythmies cardiaques et des morts subites (présence de nécrose du myocarde à l'examen histopathologique) ont été observées quand des bêta-agonistes et des méthylxanthines étaient administrés en concomitance. La portée clinique de ces observations est inconnue.

Génotoxicité

Propionate de fluticasone : Le propionate de fluticasone n'a pas induit de mutation génétique dans les cellules procaryotes ni dans les cellules eucaryotes in vitro. Aucun effet clastogène significatif n'a été observé dans les lymphocytes périphériques humains cultivés in vitro ni lors du test du micronoyau réalisé in vivo chez la souris.

Salmétérol : In vitro, le salmétérol n'a pas entraîné d'augmentation détectable ou reproductible de la fréquence des mutations génétiques dans les cellules microbiennes ni dans les cellules mammaliennes. Aucun effet clastogène n'a été observé dans les lymphocytes humains cultivés in vitro ni lors du test du micronoyau réalisé in vivo chez le rat.

Carcinogène

Propionate de fluticasone : Aucun signe évocateur d'un potentiel cancérigène n'a été décelé lorsque le propionate de fluticasone a été administré par voie orale à des souris à des doses pouvant atteindre 1 000 mcg/kg (environ 10 fois la dose quotidienne maximale administrée par inhalation recommandée [DQMIR] en mg/m²) pendant 78 semaines ou lorsqu'il a été administré par inhalation à des rats à des doses pouvant atteindre 57 mcg/kg (soit à peu près l'équivalent de la DQMIR en mg/m²) pendant 104 semaines.

Salmétérol : Au cours d'une étude de 18 mois sur la carcinogénèse ayant porté sur des souris-CD, le salmétérol a entraîné une augmentation de l'incidence des cas d'hyperplasie du muscle lisse de l'utérus, d'hyperplasie glandulo-kystique, de léiomyome de l'utérus et de kyste ovarien, qui était fonction de la dose, lorsqu'il a été administré par voie orale à des doses d'au moins 1,4 mg/kg (environ 247 fois la DQMIR en mg/m²). Aucune tumeur n'a été observée lorsque le salmétérol a été administré à raison de 0,2 mg/kg (environ 35 fois la DQMIR en mg/m²).

Dans le cadre d'une étude de 24 mois sur le pouvoir carcinogène du salmétérol chez le rat Sprague-Dawley, l'administration par voie orale et par inhalation de ce médicament à des doses d'au moins 0,68 mg/kg (environ 240 fois la DQMIR en mg/m²) a provoqué une hausse de l'incidence des léiomyomes du mésovarium et des kystes ovariens qui était fonction de la dose. Aucune tumeur n'a été décelée lorsque le salmétérol a été administré à raison de 0,21 mg/kg (environ 74 fois la DQMIR en mg/m²). Ces résultats chez les rongeurs sont semblables à ceux qui ont été signalés dans des études antérieures ayant porté sur d'autres agonistes des récepteurs β-adrénergiques. La pertinence de ces observations chez les humains n'a pas été déterminée.

Altération de la fertilité

Propionate de fluticasone : Aucun signe d'altération de la fertilité n'a été observé chez les rats mâles et femelles qui ont reçu par voie sous-cutanée des doses de ce médicament pouvant atteindre 50 mcg/kg. Cela dit, on a noté une diminution significative du poids de la prostate chez les mâles.

Salmétérol : Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence chez des rats qui ont reçu des doses de salmétérol pouvant atteindre 2 mg/kg (environ 706 fois la DQMIR en mg/m²) par voie orale.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Association de propionate de fluticasone et de salmétérol : Dans le cadre d'un test sur la toxicité pour la reproduction chez la souris, l'administration de propionate de fluticasone par voie sous-cutanée à une dose environ 2 fois plus élevée que la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée à la mère par voie sous-cutanée : 150 mcg/kg/jour) et de salmétérol par voie orale à une dose 1 765 fois plus élevée que la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée à la mère par voie orale : 10 mg/kg/jour) a été associée à des cas de fente palatine, à des morts fœtales, à une augmentation du nombre de cas d'expulsion après l'implantation et à un retard de l'ossification. Ces observations sont caractéristiques de l'administration des glucocorticoïdes. Aucun effet toxique sur le développement n'a été observé après l'administration du propionate de fluticasone par voie sous-cutanée à des doses pouvant atteindre environ 2/5^e de la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée par voie sous-cutanée à la mère : 40 mcg/kg/jour) associée à celle du salmétérol à des doses pouvant atteindre 247 fois la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée par voie orale à la mère : 1,4 mg/kg/jour). Chez le rat, l'association du propionate de fluticasone administré par voie sous-cutanée à une dose 2 fois plus élevée que la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée par voie sous-cutanée à la mère : 100 mcg/kg/jour) et du salmétérol administré à une dose environ 3 529 fois plus élevée que la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée par voie orale à la mère : 10 mg/kg/jour) a provoqué une diminution du poids fœtal, des hernies ombilicales, un retard de l'ossification et des anomalies de l'os occipital. Aucun effet de ce type n'a été relevé après l'administration par voie sous-cutanée d'une dose de propionate de fluticasone correspondant à 3/5^e de la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée par voie sous-cutanée à la mère : 30 mcg/kg/jour) associée à l'administration par voie orale d'une dose de salmétérol environ 352 fois plus élevée que la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée par voie orale à la mère : 1 mg/kg/jour).

Propionate de fluticasone : Chez le rat et la souris, l'administration de doses de propionate de fluticasone inférieures ou égales à 2 fois la DQMIR en mg/m^2 (doses administrées par voie sous-cutanée à la mère : 45 et 100 mcg/kg/jour) a entraîné chez les fœtus des effets toxiques caractéristiques des corticostéroïdes puissants : retard de la croissance embryonnaire, omphalocèle, fente palatine et retard de l'ossification crânienne. On n'a pas observé d'effets tératogènes chez le rat lorsque ce médicament a été administré à des doses à peu près équivalentes à la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée à la mère par inhalation : 68,7 mcg/kg/jour).

Chez le lapin, des cas de diminution du poids fœtal et de fente palatine ont été notés après l'administration d'une dose correspondant à 1/5^e de la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée par voie sous-cutanée à la mère : 4 mcg/kg/jour). Cela dit, aucun effet tératogène n'a été signalé lorsque le propionate de fluticasone a été administré à des doses pouvant atteindre environ 13 fois la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée par voie orale à la mère pouvant atteindre 300 mcg/kg/jour). Dans cette étude, on n'a pas décelé la présence de dipropionate de fluticasone dans le plasma; cette observation cadre bien avec un fait qui avait déjà été établi, à savoir que la biodisponibilité du propionate de fluticasone est faible après l'administration de ce médicament par voie orale.

Le propionate de fluticasone a traversé la barrière placentaire après son administration par voie sous-cutanée à des rates et à des souris et après son administration par voie orale à des lapines.

Salmétérol : Aucun effet tératogène n'a été décelé lorsque le salmétérol a été administré à des rates à une dose environ 706 fois plus élevée que la DQMIR en mg/m^2 (doses administrées par voie orale à la mère pouvant atteindre 2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$). Lorsque le salmétérol a été administré à des lapines hollandaises gravides à des doses environ 706 fois plus élevées que la DQMIR en mg/m^2 (doses administrées par voie orale à la mère : 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ ou plus), des effets toxiques caractéristiques de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques ont été notés chez les fœtus (ouverture précoce des yeux, fente palatine, fusion des sternèbres, courbure des membres et des pattes, et retard de l'ossification des os frontaux du crâne). On n'a pas constaté de tels effets lorsque le salmétérol a été administré à une dose environ 424 fois plus élevée que la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée par voie orale à la mère de 0,6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$).

Les lapins blancs de Nouvelle-Zélande se sont révélés moins vulnérables aux effets du salmétérol que les autres animaux, en ce sens que l'on n'a pas observé d'effets toxiques chez eux hormis un retard de l'ossification des os frontaux du crâne lorsque la dose de salmétérol administrée était environ 7 059 fois supérieure à la DQMIR en mg/m^2 (dose administrée par voie orale à la mère : 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$). Le xinafoate de salmétérol a traversé la barrière placentaire lorsqu'il a été administré par voie orale à des souris et à des rates.

RÉFÉRENCES

1. Miller S. D. MD, Yiu G., Hellriegel T.E., Steinfeld J. MD. Dose-ranging study of salmeterol using a novel fluticasone propionate/salmeterol multidose dry powder inhaler in patients with persistent asthma. *Allergy and Asthma Proceedings* 2016;37(4):1-11.
2. Mansfield *et al* AAP. A 6-month safety and efficacy study of fluticasone propionate and fluticasone propionate/salmeterol multidose dry powder inhalers in persistent asthma: Publié en ligne : *Allergy Asthma Proc* 38:1–13, 2017; doi: 10.2500/aap.2017.38.4061.
3. Sher *et al*. Fluticasone propionate and fluticasone propionate/salmeterol multidose dry powder inhalers compared with placebo for persistent asthma. Publié en ligne : *Allergy Asthma Proc* 38:1–11, 2017; doi: 10.2500/aap.2017.38.4069.
4. Raphael *et al*. Randomized, double-blind trial evaluating the efficacy and safety of fluticasone propionate and fluticasone propionate/salmeterol delivered via multidose dry powder inhalers in patients with persistent asthma aged 12 years and older. *J Asthma*. 2017 Aug 1:1-11. doi: 10.1080/02770903.2017.1350971 [publication en ligne avant impression].
5. Teva Canada Limitée, Monographie d’Aermony RESPICLICK (propionate de fluticasone, poudre sèche pour inhalation), 22 août 2017.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**Pr ARBESDA RESPICLICK^{MC}
propionate de fluticasone et salmétérol en poudre pour inhalation**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ARBESDA RESPICLICK et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur ARBESDA RESPICLICK sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on ARBESDA RESPICLICK?

ARBESDA RESPICLICK est utilisé pour le traitement de l'asthme chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

ARBESDA RESPICLICK devrait être utilisé chez les patients :

- dont l'asthme n'est pas maîtrisé de manière satisfaisante par un médicament antiasthmatique à long terme comme un corticostéroïde en inhalation (CSI) employé seul; ou
- dont la gravité de l'asthme justifie un traitement par un CSI et un bêta₂-agoniste à longue durée d'action (BALA).

ARBESDA RESPICLICK ne doit pas être le premier médicament antiasthmatique que vous utilisez. Ne l'utilisez pas comme premier médicament antiasthmatique, à moins d'avis contraire de votre médecin. Il est prescrit **seulement** lorsqu'un traitement régulier par un corticostéroïde en inhalation et un médicament « de soulagement » à action rapide, comme le salbutamol, ne contribue pas à soulager efficacement vos troubles respiratoires.

Comment ARBESDA RESPICLICK agit-il?

ARBESDA RESPICLICK contient deux ingrédients:

- le xinafoate de salmétérol
- le propionate de fluticasone.

Le xinafoate de salmétérol est un bronchodilatateur. Il provoque un relâchement des muscles situés dans les parois des petits conduits respiratoires des poumons. Il contribue ainsi à ouvrir les voies respiratoires et à faciliter le passage de l'air dans les poumons. Lorsqu'il est pris régulièrement avec un corticostéroïde en inhalation, il aide à maintenir les petits conduits respiratoires dégagés.

Le propionate de fluticasone fait partie d'un groupe de médicaments appelés corticostéroïdes. Ils atténuent l'inflammation des voies respiratoires des poumons et, ce faisant, facilitent la respiration.

Quels sont les ingrédients d'ARBESDA RESPICLICK?

Ingrédients médicinaux : propionate de fluticasone et xinafoate de salmétérol

Ingrédient non médicinal : lactose monohydraté

Sous quelle forme se présente ARBESDA RESPICLICK?

Poudre sèche pour inhalation :

Chaque inhalation contient 55 mcg, 113 mcg ou 232 mcg de propionate de fluticasone et 14 mcg de salmétérol.

Chaque inhalateur contient 60 inhalations.

ARBESDA RESPICLICK ne doit pas être utilisé :

- pour traiter des symptômes subits de crise d'asthme. **ARBESDA RESPICLICK n'est pas un inhalateur de secours et ne doit pas être utilisé pour obtenir un soulagement rapide de l'asthme.**
- si vous êtes allergique ou si vous avez déjà eu une réaction allergique au propionate de fluticasone ou au xinafoate de salmétérol ou à l'un des ingrédients entrant dans la préparation de ce médicament;
- si vous présentez une grave allergie aux protéines du lait.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre ARBESDA RESPICLICK. Informez-le de toutes vos maladies ou problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez d'une infection à la poitrine (p. ex., rhume, bronchite);
- vous avez déjà cessé de prendre un autre médicament pour vos troubles respiratoires à cause d'une allergie ou de tout autre problème;
- vous êtes allergique au lactose (sucre du lait) ou aux protéines du lait;
- vous avez déjà souffert d'une infection à levures (muguet) dans la bouche;
- vous êtes actuellement traité pour une affection de la thyroïde;
- vous souffrez de diabète;
- vous avez un faible taux de potassium sanguin;
- vous souffrez d'hypertension (pression artérielle élevée);
- vous avez un problème cardiaque, par exemple :
 - problème de rythme cardiaque;

- irrigation sanguine inadéquate du muscle cardiaque;
- vous avez déjà eu des convulsions;
- vous avez déjà souffert d'infections tuberculeuses (TB);
- vous prenez d'autres « stéroïdes », que ce soit par voie orale ou par inhalation;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Avisez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par ARBESDA RESPICLICK;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si les ingrédients d'ARBESDA RESPICLICK peuvent passer dans le lait maternel;
- vous prenez un médicament appelé kétoconazole pour traiter une infection fongique;
- vous prenez des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (p. ex., ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir ou saquinavir);
- vous avez des problèmes ou une maladie du foie.

Autres mises en garde

Mises en garde propres à l'asthme :

- Lorsque les BALA sont utilisés seuls, en l'absence d'un CSI, ils augmentent le risque d'hospitalisation et de décès attribuables à des problèmes d'asthme. ARBESDA RESPICLICK renferme à la fois un CSI et un BALA. Les études ont montré que lorsqu'un CSI et un BALA sont employés en concomitance, il n'y a pas de risque accru significatif d'hospitalisations et de décès attribuables à des problèmes d'asthme.
- Avertissez votre médecin immédiatement si :
 - Vous constatez un changement de vos symptômes, comme une augmentation de la fréquence de la toux, de la respiration sifflante ou du serrement de poitrine, ou une aggravation inhabituelle de l'essoufflement.
 - Vous vous réveillez la nuit parce que votre respiration est sifflante ou à cause d'un serrement de poitrine ou d'un essoufflement.
 - Vous prenez une quantité croissante de votre médicament « de soulagement » à action rapide.

Ces signes pourraient indiquer que votre asthme est peut-être en train de s'aggraver. Ne cessez pas de prendre ARBESDA RESPICLICK sans consulter votre médecin.

Rougeole et varicelle : pendant le traitement par ARBESDA RESPICLICK, vous devez éviter d'entrer en contact avec des personnes souffrant de la rougeole ou de la varicelle. Si vous ou votre enfant êtes exposés à ces maladies, informez-en votre médecin immédiatement.

Effet sur la croissance : tous les corticostéroïdes, surtout si on les utilise pendant une longue période, peuvent altérer la croissance des adolescents. Votre médecin doit vous surveiller, vous ou votre enfant, régulièrement.

Risque de fracture : l'utilisation de médicaments comme ARBESDA RESPICLICK dans le cadre d'un traitement prolongé augmente le risque :

- de fracture osseuse
- d'ostéoporose (fragilité des os)

Vous devez redoubler de prudence pour éviter toute blessure, en particulier les chutes. Votre médecin doit également surveiller votre état.

Troubles oculaires : les médicaments comme ARBESDA RESPICLICK peuvent causer des troubles oculaires tels que :

- cataracte : opacification du cristallin, vision floue, douleur à l'œil;
- glaucome : augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil, douleur à l'œil. À défaut de traitement, cette affection peut entraîner une cécité permanente.
- Chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) : vision brouillée ou autres changements visuels.

Vous devriez subir régulièrement un examen des yeux.

Surveillance : demandez à votre médecin si vous devez faire l'objet d'une surveillance particulière, surtout si vous :

- prenez des corticostéroïdes sous une autre forme (injection ou comprimé oral) et êtes passé à un corticostéroïde en inhalation – il faut surveiller l'apparition de fatigue, de faiblesse, de nausées et de vomissements ou d'une diminution de la pression artérielle;
- recevez un traitement pour le diabète. Vous pourriez avoir besoin d'une surveillance plus fréquente de votre glycémie ou d'une modification de votre traitement antidiabétique.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ARBESDA RESPICLICK :

- les médicaments semblables à ARBESDA RESPICLICK qu'on utilise pour traiter les maladies respiratoires, en raison du risque accru d'effets secondaires possibles. Cela comprend les autres médicaments qui renferment un bêta₂-agoniste à longue durée d'action ou un corticostéroïde;
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) utilisés pour traiter la dépression ou d'autres antidépresseurs. Vous devez redoubler de prudence si vous prenez un IMAO ou d'autres types d'antidépresseurs au cours du traitement par ARBESDA RESPICLICK.
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ou le sida (p. ex.) :
 - ritonavir. Vous devez éviter de prendre ARBESDA RESPICLICK si vous prenez du ritonavir.
 - atazanavir
 - indinavir
 - nelfinavir
 - saquinavir
- le kétoconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques);
- la clarithromycine (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes);

- les bêtabloquants utilisés dans le traitement :
 - de l'hypertension [pression artérielle élevée] ou d'autres problèmes cardiaques (p. ex., propranolol);
 - du glaucome;
- les médicaments utilisés pour réduire la concentration de potassium dans le sang (c.-à-d. les diurétiques, qui stimulent l'excrétion d'urine) et qui sont employés pour abaisser la pression artérielle; et
- les méthylxanthines (telle la théophylline), utilisées pour traiter l'asthme et la MPOC.

Comment prendre ARBESDA RESPICLICK?

ARBESDA RESPICLICK ne doit être administré que par inhalation orale.

Prenez-le:

- chaque jour
- à peu près à la même heure

Ne cessez pas de prendre ARBESDA RESPICLICK subitement, même si vous vous sentez mieux. Le médecin peut vous renseigner sur la façon d'arrêter lentement le traitement, le cas échéant.

Ne modifiez pas la posologie, sauf avis contraire du médecin.

Dose habituelle (adultes et adolescents de 12 ans et plus) :

Prenez une inhalation deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle.

Important : ne prenez pas le médicament plus de deux fois par jour.

Mode d'emploi :

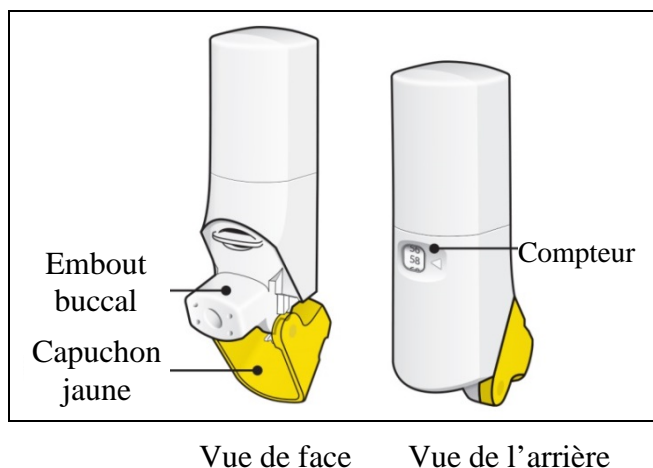
À propos de l'inhalateur :

Lorsque vous êtes prêt à utiliser ARBESDA RESPICLICK pour la première fois, retirez l'inhalateur du sachet d'aluminium.

L'inhalateur ARBESDA RESPICLICK comporte 2 parties principales (**voir la Figure A**):

- l'inhalateur blanc muni de l'embout buccal;
- le capuchon jaune qui recouvre l'embout buccal de l'inhalateur.

Figure A :



POINTS IMPORTANTS À RETENIR SUR L'UTILISATION DE L'INHALATEUR :

- **Une inhalation équivaut à une dose. Une inhalation** correspond à une inhalation du médicament dans vos poumons par l'embout buccal.
- Aucun amorçage n'est nécessaire lors de l'utilisation d'ARBESDA RESPICLICK.
- Il n'y a pas de bouton d'activation ni de cartouche : **c'est l'ouverture du capuchon jaune qui permettra de charger une dose.** Chaque fois que le capuchon jaune est ouvert et qu'on entend le « clic », une dose est prête à être inhalée. Si vous n'entendez pas ce « clic », l'inhalateur pourrait ne pas être activé pour libérer une dose de médicament.
- Refermez toujours le capuchon jaune après chaque utilisation afin que l'inhalateur soit prêt pour la prochaine dose.
- N'ouvrez pas le capuchon à moins d'être prêt à prendre une dose. Ouvrir et fermer le capuchon à répétition sans inhaler une dose gaspille le médicament et peut endommager l'inhalateur.
- Comme l'inhalateur ARBESDA RESPICLICK contient une poudre sèche, il est important de ne pas souffler ni respirer dans l'inhalateur.

À propos du compteur:

- Votre inhalateur ARBESDA RESPICLICK contient la quantité de médicament nécessaire pour 60 inhalations.
- Un compteur se situe à l'arrière de l'inhalateur; il est doté d'une fenêtre qui affiche la quantité de médicament qu'il vous reste (**voir la Figure A**).
- Le compteur affiche un nouveau nombre, en comptant à rebours (en unités de deux), chaque fois que le capuchon jaune est ouvert et fermé (par exemple, 60, 58, 56, etc.).
- Lorsqu'il reste 20 inhalations, le compteur deviendra rouge. Vous devez renouveler votre ordonnance à la pharmacie ou demander une autre ordonnance à votre médecin.

- Lorsque le compteur atteint le nombre 0, ce dernier s'affiche en noir, et l'arrière-plan devient rouge. L'inhalateur est vide. Vous devez cesser de l'utiliser et le jeter (**voir la Figure B**).

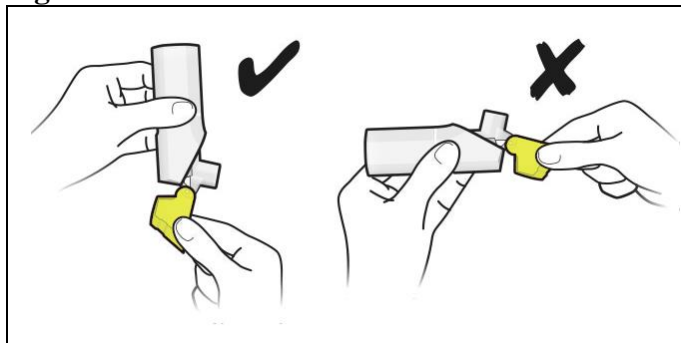
Figure B



Utilisation de votre inhalateur :

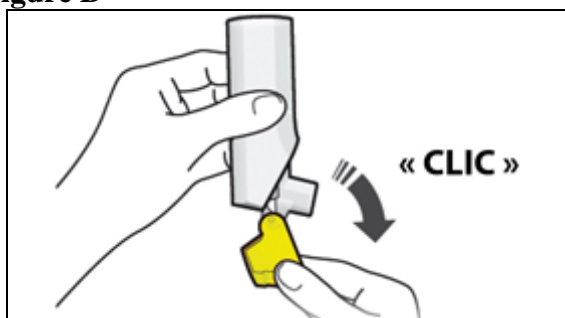
ÉTAPE 1. Ouvrir

Figure C



- Assurez-vous que le capuchon est fermé.
- Tenez l'inhalateur en position verticale (**voir la Figure C**).

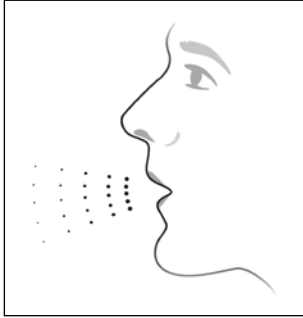
Figure D



- Ouvrez le capuchon jaune complètement jusqu'à ce que vous entendiez un « clic » (**voir la Figure D**).
- Chaque fois que le capuchon jaune est ouvert et que vous entendez un « clic », une dose est prête à être inhalée.
- **Ouvrez le capuchon jaune seulement lorsque vous prenez une dose.**

ÉTAPE 2. Inhaler

Figure E



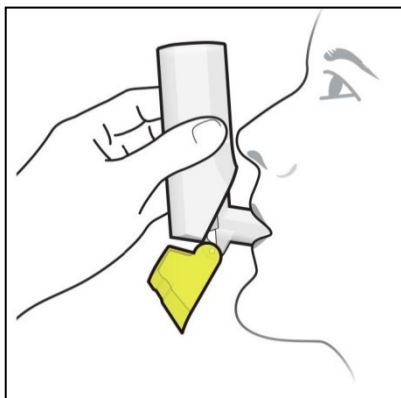
- Avant d'inhaler, maintenez l'inhalateur loin de votre bouche et expirez autant d'air que vous le pouvez sans être incommodé. **N'expirez jamais dans l'embout buccal de l'inhalateur (voir la Figure E).**

Figure F



- Ne bloquez pas l'évent situé au-dessus de l'embout buccal avec vos lèvres ou vos doigts (**voir la Figure F**).

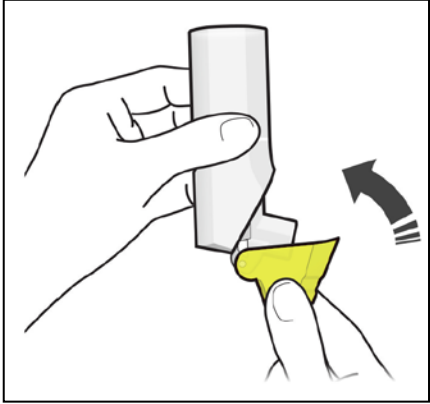
Figure G



- **Placez l'embout dans votre bouche et serrez les lèvres afin d'éviter les fuites.**
- **Inspirez rapidement et profondément par la bouche, jusqu'à ce que vos poumons soient complètement remplis d'air (voir la Figure G).**
- Retirez l'inhalateur de votre bouche.
- Retenez votre respiration pendant environ 10 secondes, ou aussi longtemps que possible sans être incommodé.
- L'inhalateur ARBESDA RESPICLICK libère votre dose de médicament sous la forme d'une poudre très fine que vous pourriez ne pas goûter ni sentir. **Ne prenez pas** une dose supplémentaire de l'inhalateur même si vous n'avez pas goûté ni senti le médicament.

ÉTAPE 3. Fermer

Figure H



- **Après l'inhalation, fermez le capuchon jaune afin de charger la prochaine dose (voir la Figure H).**
- **Rincez-vous la bouche avec de l'eau après l'inhalation.** Recrachez l'eau de rinçage, ne l'avalez pas.
- Jetez l'inhalateur 30 jours après avoir ouvert le sachet d'aluminium ou lorsque le compteur affiche « 0 », selon la première de ces éventualités.

Nettoyage de l'inhalateur :

- Ne jamais laver ni immerger l'une ou l'autre des parties de l'inhalateur.
- Essuyez délicatement l'embout avec un linge ou un mouchoir, au besoin, une fois par semaine.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'ARBESDA RESPICLICK, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Si, par mégarde, vous prenez une dose plus élevée que la dose recommandée, vous pourriez remarquer que :

- votre cœur bat plus vite que d'habitude;
- vous tremblez;
- vous avez mal à la tête;
- vous ressentez de la faiblesse musculaire;
- vous avez des douleurs aux articulations.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose d'ARBESDA RESPICLICK, sautez cette dose et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. **Ne prenez jamais 2 doses en même temps.**

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ARBESDA RESPICLICK?

Lorsque vous prenez ARBESDA RESPICLICK, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent les suivants :

Effets sur le cœur

- Battements cardiaques plus rapides qu'à l'habitude
- Hypertension artérielle (haute pression)

Effets sur les muscles et les articulations

- Douleur dans les articulations
- Crampes musculaires
- Mal de dos

Effets sur le système nerveux

- Sensation légère de tremblement
- Mal de tête
- Modifications du comportement (y compris l'agitation, l'anxiété et l'irritabilité)
- Troubles du sommeil
- Évanouissement
- Sensation de tournoiement (vertige)
- Étourdissements
- Picotement/engourdissement des mains, des bras, des jambes ou des pieds
- Anxiété

Autres effets

- Enrouement et altération de la voix
- Ecchymoses (bleus) plus fréquentes
- Toux
- Légère infection à levures de la bouche ou de la gorge (appelée *muguet* ou *candidose*) ou, rarement, de l'œsophage. Parmi les manifestations courantes, on note l'apparition de plaques blanchâtres, douloureuses et légèrement surélevées sur la langue et à l'intérieur des joues. Veillez à vous rincer la bouche et à vous gargariser avec de l'eau après avoir pris ARBESDA RESPICLICK, et crachez l'eau de rinçage et de gargarisme. Si vous portez des dentiers, les nettoyer serait aussi utile.
- Serrement de poitrine
- Essoufflement

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Muguet : infection à levures dans la bouche ou la gorge; plaques blanchâtres et épaisses apparaissant dans la bouche, sur la langue ou dans la gorge, mal de gorge		√	
RARE			
Réactions allergiques : éruption cutanée avec boursouffure ou urticaire n'importe où sur le corps			√
Battements cardiaques rapides ou irréguliers qui ne disparaissent pas d'eux-mêmes		√	
Hyperglycémie : (Augmentation de la quantité de sucre dans le sang) très grande soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, vision floue et fatigue		√	
Glaucome : augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil, douleur à l'œil		√	
Cataracte : opacification du cristallin, vision floue et/ou douleur à l'œil		√	
Syndrome de Churg et Strauss : maladie ressemblant à la grippe, éruption cutanée, picotements ou engourdissement des bras ou des jambes, sinusite sévère et aggravation des troubles pulmonaires ou respiratoires		√	
Faible taux de potassium sanguin : faiblesse des muscles		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
et spasmes musculaires			
Diminution de la fonction surrénalienne : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, pression artérielle basse		√	
Réactions allergiques graves : sifflements respiratoires et douleur à la poitrine ou serrements de poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Aggravation soudaine de vos essoufflements et du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise d'ARBESDA RESPICLICK.			√
Irritation inhabituelle de la bouche et de la gorge, causant une respiration sifflante très aiguë et la suffocation		√	
Candidose œsophagienne : infection à levures dans l'œsophage (conduit alimentaire); difficulté à avaler		√	
TRÈS RARE			
Ostéonécrose : douleur persistante et/ou mobilité limitée d'une articulation ou d'un membre.		√	
Ralentissement de la croissance chez l'enfant ou l'adolescent		√	
Syndrome de Cushing : figure ronde (« lunaire »), gain de poids rapide, particulièrement autour de la taille, sudation		√	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
excessive, amincissement et sécheresse de la peau, ecchymoses fréquentes, faiblesse des muscles et des os			
Fractures ou ostéoporose : risque de fracture dans des situations où les gens en bonne santé n'en subiraient pas normalement; une douleur corporelle soudaine, en particulier au niveau d'un poignet, de la colonne vertébrale ou d'une hanche, peut être un symptôme de fracture.		√	
INCONNU			
Baisse de la capacité de lutter contre les infections. Les symptômes d'une infection peuvent comprendre la fièvre, la douleur, les frissons, la fatigue et le mal de gorge	√		
Aggravation des symptômes pulmonaires, notamment : intensification de l'essoufflement, de la respiration sifflante, de la toux et des serremments de poitrine s'accompagnant de fièvre et de davantage de sécrétions		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal : 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez ARBESDA RESPICLICK à la température ambiante, (entre 15 et 25 °C) dans un endroit sec.
- Gardez
 - l'inhalateur à l'abri de la chaleur ou du froid extrême et de l'humidité;
 - le capuchon jaune de l'inhalateur fermé lorsque vous rangez l'inhalateur;
 - l'inhalateur propre et sec en tout temps.
- Jetez l'inhalateur 30 jours après avoir ouvert le sachet d'aluminium ou lorsque le compteur affiche « 0 », selon la première de ces éventualités.
- **Gardez l'inhalateur hors de la vue et de la portée des enfants.**

Pour en savoir plus sur ARBESDA RESPICLICK :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), sur le site du fabricant (<http://www.tevacanadainnovation.ca>), ou encore, en composant le

1-855-514-8382.

Le présent feuillet a été rédigé par Teva Canada Innovation.

Dernière révision : 21 décembre 2018

ARBESDA RESPICLICK est une marque déposée d'Ivax International B.V., un membre du groupe pharmaceutique Teva; utilisé sous licence.