

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES

Vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

Norme du fabricant

50 µg par vaporisation dosée

Corticostéroïde pour administration nasale

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :
8 janvier 2020**

Numéro de contrôle de la présentation : 233161

Table des matières

| | |
|--|---------------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 10 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 11 |
| SURDOSAGE..... | 14 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 14 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 16 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 16 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 18 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 18 |
| ESSAIS CLINIQUES | 18 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 26 |
| TOXICOLOGIE..... | 28 |
| RÉFÉRENCES | 32 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS | 33 |

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES

Vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone
Norme du fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|------------------------------------|--|
| Intranasale | Vaporisation nasale, 50 mcg | Alcool phényléthylique, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, chlorure de benzalkonium, eau purifiée, monohydrate de dextrose et polysorbate 80. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est indiqué pour :

- traiter les symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière y compris le rhume des foins et la rhinite apériodique.
- le soulagement de la douleur et de la pression ressenties dans la région sinusale et associées à la rhinite allergique

Personnes âgées (> 65 ans) :

Un nombre limité de patients de 65 ans et plus ont été traités par le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse au cours d'essais cliniques. Les événements indésirables signalés dans cette population étaient similaires à ceux qui ont été signalés chez des patients plus jeunes.

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une hypersensibilité au propionate de fluticasone ou à l'un ou l'autre des composants de la préparation ou de l'emballage (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

- les patients atteints d'une infection des voies respiratoires non traitée, de nature fongique, bactérienne ou tuberculeuse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients doivent être informés que l'effet optimal de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) n'est atteint qu'après deux ou trois jours de traitement. Le traitement de la rhinite saisonnière devrait, si possible, commencer avant l'exposition aux allergènes.

Bien que la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone maîtrise la rhinite allergique saisonnière dans la majorité des cas, l'exposition à des concentrations anormalement élevées d'allergènes durant l'été nécessitera, dans certains cas, un traitement d'appoint approprié.

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

(Voir PARTIE III RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS).

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE.

Oreille/nez/gorge

Épistaxis

Durant les essais cliniques d'une durée de 2 semaines à 1 an, l'épistaxis a été observée plus souvent chez les sujets traités par le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse que chez ceux recevant un placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Ulcération nasale

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

Infection à *Candida*

Durant les essais cliniques sur l'administration du propionate de fluticasone par voie intranasale, des infections localisées du nez et du pharynx par *Candida albicans* ont été observées. En cas d'infections par ce microorganisme, il pourrait être nécessaire d'administrer un traitement local approprié et de cesser l'utilisation de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES. Les patients traités par SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES durant plusieurs mois, voire plus longtemps, doivent être examinés à intervalles réguliers à la recherche de signes d'infection à *Candida* ou d'effets indésirables sur la muqueuse nasale.

Perforation de la cloison nasale

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

Troubles de la cicatrisation des plaies

Il convient d'examiner périodiquement les patients à la recherche de signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale. On doit éviter d'utiliser ce médicament chez des patients qui ont récemment présenté des ulcères nasaux ou qui ont récemment subi une chirurgie du nez ou un traumatisme nasal, en raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies (voir Système immunitaire, Effet des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies).

Système endocrinien et métabolisme

Hypercorticisme et suppression de la fonction surrénalienne

Bien que les effets systémiques observés aient été minimes aux doses recommandées de propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse, le risque croît avec la dose. Par conséquent, on doit éviter de dépasser les doses recommandées de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES.

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

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

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

Effets sur la croissance

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

Hypothyroïdie

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie, les corticostéroïdes ont un effet plus marqué.

Hématologie

Emploi de corticostéroïdes et d'acide acétylsalicylique

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

Cirrhose

Chez les patients atteints de cirrhose, les corticostéroïdes ont un effet plus marqué

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie, œdème de Quincke, urticaire, dermatite de contact et éruption cutanée) ont été signalées après l'administration de propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse. Il convient de cesser la prise de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES en présence de telles réactions (voir CONTRE-INDICATIONS). Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir après l'administration de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES.

Immunosuppression

Chez l'humain, les effets à long terme du propionate de fluticasone, en particulier ses effets locaux, demeurent inconnus. On doit garder à l'esprit la possibilité que surviennent une rhinite atrophique ou une candidose pharyngée, ou les deux. Comme c'est le cas pour tous les médicaments renfermant un corticostéroïde, SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES doit être administré avec prudence et seulement en cas de nécessité chez les patients présentant une infection tuberculeuse évolutive ou quiescente touchant les voies respiratoires, ou une infection chronique ou non traitée telle qu'une infection générale de nature fongique, bactérienne, virale ou parasitaire, ou encore un herpès oculaire.

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et de nouvelles infections peuvent apparaître. Au cours de la corticothérapie, une diminution de la résistance aux infections locales peut survenir, exigeant éventuellement un traitement approprié ou l'interruption du traitement par le propionate de fluticasone.

Les patients qui reçoivent des médicaments immunodépresseurs sont plus vulnérables aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des répercussions plus graves et même mortelles chez les enfants et les adultes non immunisés et traités à l'aide de corticostéroïdes. Ces enfants et adultes qui n'ont pas encore eu ces maladies doivent éviter d'y être exposés. On ignore à ce jour la façon dont la dose, la voie d'administration et la durée du traitement par les corticostéroïdes influent sur le risque de contracter une infection disséminée. À cet égard, le rôle tenu par l'affection sous-jacente ou un traitement antérieur par des corticostéroïdes, ou les deux, demeure inconnu. Un traitement prophylactique par des immunoglobulines antivaricelle-zona peut être indiqué dans le cas d'une exposition à la varicelle tandis que l'exposition à la rougeole peut nécessiter l'administration par

voie intramusculaire d'un mélange d'immunoglobulines à titre prophylactique. En présence de varicelle, on peut songer à instaurer un traitement antiviral.

Effet des corticostéroïdes sur la cicatrisation

Les corticostéroïdes par voie nasale doivent être utilisés avec circonspection dans les cas d'intervention chirurgicale ou de traumatisme nasal récent, du moins jusqu'à cicatrisation de la plaie, à cause de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation.

Troubles ophtalmologiques

L'administration de corticostéroïdes par voie nasale et par inhalation peut entraîner le développement d'un glaucome, d'une cataracte ou de la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC). La CRSC est une maladie du segment postérieur de l'oeil qui se caractérise par le décollement séreux localisé et limité de la rétine neurosensorielle, souvent associé à un détachement focal de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Il convient donc de surveiller attentivement les patients qui présentent une altération de la vision ou qui ont des antécédents d'augmentation de la pression intraoculaire (PIO), de glaucome et/ou de cataracte (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Troubles psychiatriques et comportementaux

Il existe un risque, bien que faible, d'effets psychologiques et comportementaux, entre autres, hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression et agressivité, dont des cas ont été signalés.

Troubles respiratoires

Il faut prêter une attention particulière aux patients souffrant d'asthme ou d'autres affections cliniques chez qui une diminution rapide des corticostéroïdes à action générale peut provoquer une exacerbation grave des symptômes.

Populations particulières

Femmes enceintes :

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

Comme tout autre glucocorticostéroïde, le propionate de fluticasone s'est révélé tératogène chez les rongeurs (voir TOXICOLOGIE). Les effets indésirables caractéristiques des corticostéroïdes puissants n'apparaissent qu'à des concentrations élevées dans la circulation générale; l'application intranasale directe réduit donc au minimum le passage du médicament dans la grande circulation. La pertinence de ces données chez l'humain n'a pas encore été établie. Chez les nourrissons nés de mères qui ont reçu des doses importantes de glucocorticostéroïdes au cours de la grossesse, on surveillera étroitement les signes d'insuffisance surrénalienne.

Femmes qui allaitent :

Les glucocorticostéroïdes sont excrétés dans le lait maternel humain. On ignore si le propionate de fluticasone passe dans le lait maternel chez l'humain. L'apparition de concentrations plasmatiques mesurables à la suite d'une administration sous-cutanée à des rates de laboratoire en lactation s'est accompagnée de la présence de propionate de fluticasone dans le lait maternel. Cependant, après administration intranasale de ce médicament chez des primates, aucune trace n'a été décelée dans le plasma. Par conséquent, il semble peu probable de pouvoir déceler le propionate de fluticasone dans le lait. On doit cependant soupeser les avantages escomptés pour la mère et les risques potentiels pour le nourrisson avant d'utiliser le propionate de fluticasone

chez les mères qui allaitent.

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Un nombre limité de patients de 65 ans et plus ont été traités par le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse au cours d'essais cliniques. Les événements indésirables signalés dans cette population étaient similaires à ceux qui ont été signalés chez des patients plus jeunes.

Surveillance et essais de laboratoire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'emploi de corticostéroïdes à usage local ou général peut entraîner :

- Épistaxis, ulcérations nasales, infection à *Candida albicans*, perforation de la cloison nasale et troubles de la cicatrisation des plaies [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]
- Cataracte et glaucome [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]
- Immunosuppression [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]
- Effets sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), notamment :
 - Hypercorticisme et suppression de la fonction surrénalienne [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]
 - Retard de croissance [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]
- Effets psychologiques et comportementaux, notamment hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression et agressivité [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés (≥ 1 % dans tous les groupes traités) et considérés par les investigateurs comme potentiellement liés à la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone ou au placebo au cours des essais sur la rhinite allergique

saisonnière sont énumérés dans le tableau figurant ci-après (tableau 1). Ces essais menés auprès de 948 adultes et de 499 enfants ont permis d'évaluer le propionate de fluticasone administré aux doses recommandées durant 14 à 28 jours de traitement, en comparaison d'un placebo.

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

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

*Vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

Au cours de deux essais d'une durée de six mois, regroupant 831 patients âgés de 12 à 75 ans et souffrant de rhinite allergique apériodique, le type et la fréquence des effets indésirables signalés par les patients traités avec la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone étaient semblables à ceux qui ont été signalés dans les études sur la rhinite saisonnière, à l'exception de l'épistaxis ($\leq 13,3$ %) et du mucus sanguinolent ($\leq 8,3$ %). En plus des effets signalés le plus fréquemment au cours des essais sur la rhinite saisonnière, les patients qui ont reçu la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone durant les essais de six mois ont fait état de rhinergie ($\leq 2,5$ %), d'excoriation nasale ($\leq 2,0$ %), de sinusite ($\leq 1,6$ %) et de sécheresse nasale ($\leq 1,3$ %).

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

Les effets indésirables peu fréquents (fréquence de 0,1 % à 1 % et supérieure à celle observée avec le placebo) signalés par les patients recevant le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à la dose quotidienne recommandée de 200 µg (ou 100 µg par jour pour les enfants de 4 à 11 ans) au cours des essais cliniques susmentionnés étaient les suivants :

irritation pharyngée, picotements nasaux, nausées et vomissements, goût ou odeur désagréable, céphalée d'origine sinusale (0,3 %), larmoiement, irritation oculaire, xérostomie, toux, urticaire, éruptions cutanées (0,2 %) et perforation de la cloison nasale (0,1 %).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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

Généralités

On a signalé des céphalées et des réactions d'hypersensibilité, dont les suivantes : œdème de Quincke, éruption cutanée, œdème du visage ou de la langue, prurit, urticaire, bronchospasme, sifflements respiratoires, dyspnée et anaphylaxie ou réaction anaphylactoïde. Par ailleurs, on a fait état de très rares cas d'ostéonécrose, particulièrement lors de l'emploi antérieur ou concomitant de corticostéroïdes administrés par voie générale (p. ex. par voie i.v. ou orale). Encore plus rarement, on a observé une diversité d'effets psychologiques et comportementaux, entre autres hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité.

Oto-rhino-laryngologie

Perturbation ou perte du goût ou de l'odorat et, rarement, perforation de la cloison nasale, ulcère nasal, maux de gorge, irritation et sécheresse de la gorge, toux, enrouement et modification de la voix.

Ophtalmologie

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le propionate de fluticasone est chassé par le métabolisme fort de premier passage assuré par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 dans l'intestin et le foie.

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

L'étude montre également que d'autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 produisent des augmentations négligeables (érythromycine) ou légères (kétoconazole) de l'exposition systémique au propionate de fluticasone sans baisse notable des concentrations sériques de cortisol. Depuis la commercialisation du produit à l'échelle mondiale, il y a toutefois eu quelques cas d'inhibition de la fonction surrénalienne associée à l'emploi concomitant

d'antifongiques de type azole et de propionate de fluticasone en inhalation. Par conséquent, on conseille la prudence lors de l'administration simultanée d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex., le kétoconazole) étant donné le risque d'exposition systémique accrue au propionate de fluticasone.

Dans les cas d'hypoprothrombinémie, l'association d'un corticostéroïde et de l'acide acétylsalicylique impose la prudence.

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effets | Commentaire clinique |
|--|-------------|---|---|
| Ritonavir | EC C | Effets généraux, y compris syndrome de Cushing et inhibition de la fonction surrénalienne | L'usage concomitant de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évité. (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Aperçu) |
| Autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 | EC C | Risque d'augmentation de l'exposition générale au propionate de fluticasone | La prudence s'impose lors de l'administration concomitante avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Aperçu) |
| Acide acétylsalicylique | T | | L'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution en association avec les corticostéroïdes en cas d'hypothrombinémie. (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Aperçu et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Hématologie) |

C – Effet de classe

EC – Essai clinique

T – Théorique

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES est disponible sans ordonnance pour les adultes et les adolescents de 18 ans et plus. SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 4 ans.

Les effets thérapeutiques des corticostéroïdes, contrairement à ceux des décongestionnants, ne sont pas immédiats. Une régression des symptômes se manifeste habituellement après quelques jours de traitement. Certains patients peuvent commencer à ressentir un soulagement dès le premier jour. Toutefois, chez certains patients, le soulagement des symptômes peut prendre jusqu'à deux semaines. On doit expliquer au patient l'absence d'un effet immédiat du médicament. De même, à l'arrêt des corticostéroïdes, plusieurs jours peuvent s'écouler avant la réapparition des symptômes. SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES ne doit

pas être administré pendant plus de trois semaines en l'absence de soulagement notable des symptômes.

En présence de sécrétions nasales abondantes ou d'un œdème de la muqueuse nasale, il se peut que le médicament n'atteigne pas le site d'action. Dans ces cas, il est conseillé de recourir à un vasoconstricteur nasal durant deux ou trois jours avant de commencer le traitement par SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES. Les patients doivent recevoir des directives précises quant au mode d'emploi : se moucher, puis insérer délicatement l'embout nasal dans une narine et boucher l'autre narine; tout en inspirant par le nez, bouche fermée, activer le vaporisateur (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS). Les patients doivent consulter un pharmacien ou un médecin s'ils éprouvent des difficultés ou s'ils ne sont pas certains de la façon d'utiliser SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES.

Il faut porter une attention particulière aux patients ayant déjà été traités par des corticostéroïdes à action systémique durant de longues périodes et qui passent à SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES. Au début, SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES et le corticostéroïde à action systémique doivent être administrés en concomitance; par la suite, la posologie de ce dernier sera réduite graduellement. La réduction de la dose se fait habituellement par paliers équivalant à 1,0 mg de prednisone tous les quatre jours, à condition que le patient soit surveillé avec vigilance. Sinon, le retrait du corticostéroïde à action systémique devrait se faire plus lentement, soit en réduisant la dose d'environ 1,0 mg de prednisone (ou l'équivalent) tous les 10 jours. Si des symptômes de retrait apparaissent, on doit rétablir la posologie précédente durant une semaine avant de la réduire de nouveau.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes (18 ans et plus) :

La posologie usuelle est deux vaporisations (50 µg chacune) dans chaque narine une fois par jour (dose quotidienne totale de 200 µg). Si les symptômes d'allergie s'atténuent après une semaine, réduire à 1 vaporisation dans chaque narine par jour.

Après trois mois d'administration quotidienne, le patient devrait consulter un médecin avant de continuer le traitement.

Les patients doivent cesser l'utilisation du médicament et consulter un médecin si les symptômes ne se sont pas atténués après 7 jours de traitement, car ceux-ci pourraient être attribuables à une autre cause que les allergies, par exemple une infection.

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES n'est pas recommandé chez ces patients.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Aucun ajustement posologique ne s'impose chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique :

Aucun essai pharmacocinétique officiel n'a été mené sur l'utilisation du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, comme le propionate de fluticasone est principalement éliminé par métabolisme hépatique, l'insuffisance hépatique pourrait entraîner une accumulation de propionate de fluticasone dans le plasma. Aussi doit-on surveiller étroitement les patients qui présentent une

maladie hépatique.

Insuffisance rénale :

Aucun essai pharmacocinétique officiel n'a été mené sur l'utilisation du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Dose oubliée

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

Administration

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES doit être administré uniquement par voie intranasale. Un nouveau vaporisateur ou un vaporisateur qui n'a pas été utilisé depuis quelques jours ou dont l'embout nasal vient d'être nettoyé doit être préparé en appuyant plusieurs fois sur l'embout nasal avant de l'utiliser. SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES peut être administré à n'importe quel moment de la journée. Le mode d'emploi illustré figure dans la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

SURDOSAGE

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**Mode d'action**

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

Les corticostéroïdes topiques administrés par voie intranasale agissent en diminuant les réactions allergiques retardées et la sécrétion de mucus, en inhibant la perméabilité vasculaire, en prévenant la formation d'eicosanoïdes, en inhibant la libération de médiateurs causée par les allergènes et en freinant l'infiltration des éosinophiles et des basophiles dans l'épithélium nasal.

Les recherches ont montré que les corticostéroïdes exercent un éventail d'effets sur de nombreux types de cellules (p. ex. mastocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs de l'inflammation (p. ex. histamine, eicosanoïdes, leucotriènes et cytokines). Le propionate de fluticasone exerce une action sur de nombreuses substances inflammatoires (histamine, chimiokines, leucotriènes, cytokines, tryptases et prostaglandines) tandis que la plupart des médicaments courants en vente libre contre les allergies agissent seulement sur l'histamine. Ces effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes contribueraient à leur efficacité dans le traitement de la rhinite. Dans le cadre de 7 essais réalisés chez des adultes, le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse a réduit l'infiltration des éosinophiles et des basophiles dans la muqueuse nasale, chez respectivement 66 % des patients (35 % pour le placebo) et 39 % des patients (28 % pour le placebo). On ne connaît pas le lien direct entre ces observations et le soulagement à long terme des symptômes.

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

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

Pharmacodynamique

Effet sur la fonction de l'axe HHS

Les effets généraux possibles du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse sur la fonction de l'axe HHS ont été évalués. En effet, le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse administré à raison de 200 µg 1 fois par jour ou de 400 µg 2 fois par jour, a été comparé à un placebo ou à la prednisone par voie orale (7,5 ou 15 mg le matin).

Le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse, à l'une ou l'autre dose administrée pendant 4 semaines, n'a pas eu d'effet sur la réponse surrénalienne lors d'une épreuve de stimulation par la cosyntropine pendant 6 heures, mais les deux doses de prednisone par voie orale ont significativement réduit la réponse à la cosyntropine.

Électrophysiologie cardiaque

Aucune étude spécialement conçue pour évaluer les effets du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse sur l'intervalle QT n'a été réalisée.

Pharmacocinétique

Absorption :

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

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

Distribution :

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

Métabolisme :

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

Excrétion :

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

Populations particulières et états pathologiques :

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Agiter légèrement avant l'emploi.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES est une suspension aqueuse de propionate de fluticasone microfine (0,05 % p/p) destinée à l'application locale sur la muqueuse nasale à l'aide d'un atomiseur doseur. Chaque vaporisation dosée de 100 mg de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES libère 50 µg de propionate de fluticasone.

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES contient le propionate de fluticasone micronisé à 0,05 % p/p et les ingrédients non médicinaux suivants : alcool phényléthylrique,

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

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES est offert en bouteilles de verre ambré dont le poids net est de 8 g ou 16 g (60 ou 120 vaporisations dosées).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

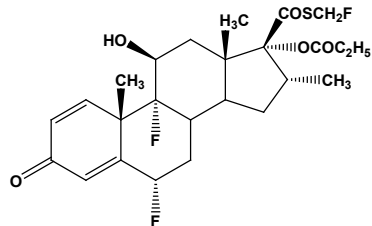
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : propionate de fluticasone (BAN, INN, USAN).

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{25}H_{31}F_3O_5S$

Masse moléculaire : 500,6 g/mol

Propriétés physicochimiques : Le propionate de fluticasone se présente sous forme de poudre blanche à blanc cassé, facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide, partiellement soluble dans l'acétone, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle et le chloroforme, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol à 95 %, et pratiquement insoluble dans l'eau. Le propionate de fluticasone se décompose sans fondre. Le début de la décomposition survient à environ 225 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à dose unique, croisée, menée auprès de 100 sujets (hommes et femmes) volontaires en bonne santé et à jeun, afin de comparer la biodisponibilité relative de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES, à raison de 50 μ g/vaporisation dosée (Apotex Inc.) et de Flonase® (GlaxoSmithKline, États-Unis) en vaporisation nasale, à raison de 50 μ g/vaporisation après administration de 4 vaporisations de 50 μ g (deux dans chaque narine). Le tableau suivant énumère les paramètres pharmacocinétiques moyens de l'étude :

| Vaporisation nasale de propionate de fluticasone 200 µg (2 × 50 µg [2 vaporisations dans chaque narine]) Données d'observation Sans correction en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|--|---------------------------------|
| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%)# | Intervalle de confiance à 90 %# |
| ASC _t (pg•h/ml) | 39,073 45,004 (54) | 39,424 48,062 (63) | 99,2 | 91,2 – 107,9 |
| C _{max} (pg/ml) | 6,588 7,245 (46) | 6,510 7,264 (52) | 101,4 | 94,0 – 109,4 |
| ASC _{inf} (pg•h/ml) | 56,314 64,14 (55) | 54,645 65,80 (66) | 108,2 | 97,0 – 120,7 |
| T _{max} § (h) | 1,55 (61) | 1,59 (88) | | |
| t _{1/2} § (h) | 9,99 (54) | 8,83 (56) | | |

* Vaporisation nasale de propionate de fluticasone (Apotex Inc.)

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement

D'après les estimations des moindres carrés.

† Flonase® vaporisation nasale (GlaxoSmithKline, États-Unis) a été acheté aux États-Unis.

Entre avril et septembre 2005, on a effectué une étude clinique sur l'efficacité afin de démontrer la bioéquivalence de deux composés. L'étude était un essai clinique à double insu, multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo et groupes parallèles. Sur les 565 sujets (hommes et femmes) qui ont terminé la période de prétraitement sous placebo (Période 1) et qui ont été randomisés pour recevoir l'un des trois traitements (Période 2), 524 sujets ont pu être inclus dans l'analyse de l'équivalence clinique, et 551 ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité clinique. Les profils de concentration du médicament en fonction du temps et les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été déterminés lors de cette étude.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité et de l'équivalence reposaient sur la moyenne des valeurs mesurées le matin et le soir du score total réfectif des symptômes nasaux (STSNr) (incluant éternuements, congestion nasale, rhinorrhée et démangeaisons nasales). Le critère d'évaluation correspondait à la variation du STSNr entre le début et la moyenne des sept derniers jours.

Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité et de l'équivalence reposaient sur la moyenne des valeurs mesurées le matin et le soir du score total instantané des symptômes nasaux (STSNi) (incluant éternuements, congestion nasale, rhinorrhée et démangeaisons nasales). Le critère d'évaluation correspondait à la variation du STSNi entre le début et la moyenne des sept derniers jours de traitement. Le tableau suivant résume les résultats de l'étude clinique :

| Mesure | Paramètre statistique ¹ | Propionate de fluticasone (50 µg/vaporisation; 2 vaporisations par narine/jour) | | | Évaluation de l'équivalence ² | |
|--------|------------------------------------|---|------------------------|------------|--|--------------------------------------|
| | | Apotex | Flonase [®] † | Placebo | Rapport (subst. à l'essai/réf.) des moyennes (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| | N | 220 | 214 | 109 | | |
| STSNr | Moyenne ± É-T | -3,3* ± 2,9 | -3,4* ± 2,7 | -1,9 ± 2,5 | 98 | 87 – 108 |
| STSNi | Moyenne ± É-T | -3,2* ± 2,8 | -2,9* ± 2,6 | -1,6 ± 2,5 | 108 | 96 – 120 |

¹Dans une population analysée selon le principe de l'intention de traiter

²Dans une population analysée conformément au protocole

*Significativement différent du placebo (p < 0,001)

† Flonase[®] est fabriqué par GlaxoSmithKline Canada, et a été acheté au Canada.

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

Rhinite allergique saisonnière

L'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse ont été évaluées chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière dans le cadre d'essais cliniques multicentriques à double insu, randomisés, contrôlés par placebo et groupes parallèles et menés chez 771 adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans (FLN 203, FLN 204 et FLN 305).

Méthodologie des essais et aspects démographiques

Tableau 3 : Résumé de la méthodologie et des aspects démographiques des essais cliniques pivots portant sur l'emploi du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière

| Numéro de l'étude | Méthodologie de l'essai | Durée et voie d'administration | Sujets de l'étude Âge (écart) Sexe |
|-------------------|--|--|--|
| FLN 203 | Étude multicentrique à double insu, randomisée, contrôlée par placebo et groupes parallèles, comparant l'efficacité et l'innocuité de l'administration intranasale unique et biquotidienne de fluticasone en vaporisation aqueuse pendant deux semaines chez des patients adultes atteints de rhinite allergique saisonnière | Traitement de 2 semaines par : VNAPF 200 µg 1 f.p.j. (n = 77) VNAPF 100 µg 2 f.p.j. (n = 75) Placebo (n = 75) | 227 patients Âgés de 18 à 62 ans 130 hommes 97 femmes |

| Numéro de l'étude | Méthodologie de l'essai | Durée et voie d'administration | Sujets de l'étude Âge (écart) Sexe |
|-------------------|--|---|---|
| FLN 204 | Étude multicentrique à double insu, randomisée, contrôlée par placebo et groupes parallèles, comparant l'efficacité et l'innocuité de l'administration intranasale univoquotidienne et bivoquotidienne de propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse pendant quatre semaines chez des patients adultes atteints de rhinite allergique saisonnière | Traitement de 4 semaines par : VNAPF 100 µg 2 f.p.j. (n = 100) VNAPF 200 µg 1 f.p.j. (n = 101) Placebo (n = 100) | 301 patients Âgés de 18 à 66 ans 190 hommes 111 femmes |
| FLN 305 | Étude multicentrique à double insu, randomisée, contrôlée par placebo et groupes parallèles, comparant l'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse administré une ou deux fois par jour avec celles d'un placebo, pendant deux semaines chez des adolescents atteints de rhinite allergique saisonnière | Traitement de 2 semaines par : VNAPF 100 µg 2 f.p.j. (n = 73) VNAPF 200 µg 1 f.p.j. (n = 89) Placebo (n = 81) | 243 patients Âgés de 12 à 17 ans 226 hommes 17 femmes |
| FLIT18 | Étude multicentrique à double insu, randomisée, contrôlée par placebo et groupes parallèles, comparant le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à une dose de 200 µg une fois par jour avec une dose de 100 µg deux fois par jour pour le traitement de la rhinite allergique causée par l'herbe à poux | Traitement de 4 semaines par : VNAPF 200 µg 1 f.p.j. (n = 138) VNAPF 100 µg 2 f.p.j. (n = 139) Placebo (n = 139) | 416 patients Âgés de 17 à 72 ans 189 hommes 227 femmes |
| FLNT 48 | Étude unicentrique, croisée, à double insu et randomisée, comparant l'administration intranasale d'une dose de propionate de fluticasone à 200 µg 1 f.p.j. à une dose de 200 µg 2 f.p.j. chez des patients atteints de rhinite allergique sévère due à l'herbe à poux, évalués les jours 5 à 14 de chaque période de traitement | Traitement de 4 semaines par : – VNAPF à 200 µg le matin et placebo le soir durant les 2 premières semaines, puis VNAPF à 200 µg 2 f.p.j. pendant 2 semaines. (n = 45) – VNAPF à 200 µg 2 f.p.j. pendant 2 semaines, puis VNAPF à 200 µg le matin et placebo le soir pendant 2 semaines. (n = 45) | 90 patients Âgés de 18 à 69 ans 37 hommes 53 femmes |

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

Résultats chez les adultes et les adolescents

Les études FLN 203, FLN 204 et FLN 305, menées auprès d'adultes et d'adolescents atteints de rhinite allergique saisonnière, ont révélé une amélioration statistiquement significative de la moyenne des scores totaux des symptômes nasaux (STSN : éternuements, congestion nasale, rhinorrhée et démangeaisons nasales) chez les patients traités par le propionate de fluticasone

en vaporisation nasale aqueuse à 200 µg une fois par jour, comparativement aux patients traités par placebo (tableau 4).

Dans l'ensemble, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à 100 µg administré 2 f.p.j. et le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à 200 µg administré 1 f.p.j.

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

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

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

p ≤ 0,001 par comparaison au placebo

[†]p ≤ 0,01 par comparaison au placebo

[§]p ≤ 0,05

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

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

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

Rhinite apériodique

L'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse ont été évaluées chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique dans le cadre d'essais cliniques multicentriques à double insu, randomisés, contrôlés par placebo et groupes parallèles, menés chez 1 453 adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans (FLN 310, FLN 311 et

FLNT 43).

Méthodologie des essais et aspects démographiques

Tableau 5 : Résumé de la méthodologie et des aspects démographiques des essais cliniques pivots portant sur l'emploi du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse chez des patients atteints de rhinite apériodique

| Numéro de l'étude | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets participant à l'étude (n = nombre) Âge (écart) Sexe |
|-------------------|--|--|---|
| FLN 310 | Essai clinique multicentrique à double insu, randomisé, contrôlé par placebo et groupes parallèles, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration intranasale de propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse 1 f.p.j. par rapport à 2 f.p.j. chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique | Traitement de 24 semaines par : VNAPF 100 µg 2 f.p.j. (n = 121) VNAPF 200 µg 1 f.p.j. (n = 128) Placebo 1 f.p.j. (n = 116) | 365 patients Âgés de 12 à 74 ans 184 hommes 181 femmes |
| FLN 311 | Essai clinique multicentrique à double insu randomisé, contrôlé par placebo et groupes parallèles, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration intranasale de propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse 1 f.p.j. et 2 f.p.j. par rapport au dipropionate de béclo méthasone en vaporisation aqueuse chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique | Traitement de 24 semaines par : VNAPF 100 µg 2 f.p.j. (n = 119) VNAPF 200 µg 1 f.p.j. (n = 118) VNADB 168 µg 2 f.p.j. (n = 116) Placebo 2 f.p.j. (n = 113) | 466 patients Âgés de 12 à 71 ans 227 hommes 239 femmes |
| FLNT43 | Étude multicentrique à double insu, randomisée, contrôlée par placebo et groupes parallèles, comparant le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 µg 1 f.p.j. et 2 f.p.j. avec le dipropionate de béclo méthasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 µg 2 f.p.j. et un placebo administré en vaporisation nasale aqueuse dans le traitement de patients atteints de rhinite apériodique | Traitement de 12 semaines par : VNAPF 200 µg 1 f.p.j. et placebo 1 f.p.j. (n = 129) VNAPF 200 µg 2 f.p.j. (n = 130) VNADB 200 µg 2 f.p.j. (n = 130) Placebo 2 f.p.j. (n = 127) | 622 patients Âgés de 12 à 83 ans Données non disponibles |

2 f.p.j. = 2 fois par jour; 1 f.p.j. = 1 fois par jour; VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone, VNADB = vaporisation nasale aqueuse de dipropionate de béclo méthasone. Seuls les résultats se rapportant à la VNAPF et au placebo sont présentés.

Résultats chez les adultes et les adolescents

Les études FLN 310 et FLN 311, menées auprès d'adultes et d'adolescents atteints de rhinite allergique apériodique, ont montré que le traitement par le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à 100 µg 2 f.p.j. et le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à 200 µg 1 f.p.j. a entraîné une amélioration significative des scores totaux des symptômes nasaux (STSN : éternuements, congestion nasale, rhinorrhée et démangeaisons nasales) évalués par le clinicien (tableau 6).

Dans l'ensemble, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à 100 µg administré 2 f.p.j. et le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à 200 µg administré 1 f.p.j.

Tableau 6 : Résultats des essais cliniques pivots menés chez des patients atteints de rhinite apériodique – Scores totaux des symptômes nasaux (STSN)

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

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

p ≤ 0,001 par comparaison au placebo

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

L'étude FLN43 a montré que les patients traités par le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à 200 µg 2 f.p.j. présentaient une amélioration significative quant au pourcentage de jours sans symptômes de rhinorrhée (p ≤ 0,002 pour les deux teneurs) et d'éternuements (p ≤ 0,001 pour les deux teneurs) et quant à l'évaluation globale des symptômes (p < 0,05 pour les deux teneurs) comparativement aux patients ayant reçu un placebo. Des différences ont été notées entre les schémas thérapeutiques en ce qui concerne la congestion nasale au réveil et durant le jour.

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

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

Méthodologie de l'essai et aspects démographiques

Tableau 7 : Résumé de la méthodologie et des aspects démographiques des essais cliniques pivots portant sur l'emploi du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse chez des patients ressentant une douleur et une pression dans la région sinusale

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

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

Résultats

Le traitement par le propionate de fluticasone à raison de 200 µg 1 f.p.j. a entraîné une réduction significative de la douleur et de la pression dans la région sinusale associées à la congestion nasale à la semaine 2, telles qu'elles ont été évaluées par les patients atteints de rhinite allergique (tableau 8).

Tableau 8 : Études FNM40184 et FNM40185 – Score moyen de la douleur et de la pression dans la région sinusale évaluées par les patients selon l'échelle visuelle analogique de 0 à 100

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

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

Des études ont été menées chez le rongeur afin de quantifier et de comparer l'activité anti-inflammatoire du propionate de fluticasone après administration topique, ainsi que sa capacité à produire des effets stéroïdiens généraux précis après administration locale, orale ou parentérale. L'activité anti-inflammatoire locale a été évaluée chez le rat et la souris par la mesure de la réaction inflammatoire à l'application locale d'huile de croton sur l'oreille. Les résultats ont indiqué que le propionate de fluticasone était essentiellement aussi puissant que l'acétonide de fluocinolone chez le rat et la souris.

Les effets systémiques secondaires à des applications topiques répétées de propionate de fluticasone ont également été évalués par la mesure du degré d'involution thymique et de réduction de la concentration de corticostérone plasmatique provoquée par le stress (inhibition de l'axe HHS) chez le rat et la souris, et par la mesure de l'atrophie surrénalienne chez le rat. Les résultats ont indiqué que le propionate de fluticasone était de 50 à 100 fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone chez le rat (indice thérapeutique 56 fois supérieur) et 100 fois moins puissant chez la souris (indice thérapeutique relatif de 91). Par conséquent, chez ces deux espèces, la différence entre l'activité anti-inflammatoire topique et l'action systémique après application topique a été nettement favorable au propionate de fluticasone.

Pharmacodynamique

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

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

Des études chez l'humain ont montré que l'activité anti-inflammatoire du propionate de fluticasone administré par voie intranasale est locale plutôt que générale. Comme dans le cas d'autres glucocorticostéroïdes administrés par voie intranasale, le propionate de fluticasone se

dépose surtout dans les voies nasales; une partie est chassée de la muqueuse nasale sous l'action mucociliaire, puis est avalée.

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

Au cours d'une étude contrôlée par placebo portant sur l'emploi de doses orales croissantes, le cortisol plasmatique du soir a diminué après l'administration de 20 mg par jour (en deux prises) pendant 13 jours, mais aucun effet sur l'axe HHS n'a pu être confirmé par des variations parallèles des concentrations plasmatiques du cortisol du matin ou dans les dosages du cortisol libre dans les urines de 24 heures. Des doses orales de 40 ou de 80 mg par jour administrées durant 10 jours ont inhibé les concentrations plasmatiques du cortisol du matin.

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

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

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

Pharmacocinétique

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

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

Le propionate de fluticasone a un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 318 L) et un taux de fixation aux protéines plasmatiques relativement élevé (91 %). Le propionate de fluticasone est rapidement éliminé de la circulation générale, principalement par métabolisme

hépatique, et transformé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 en un métabolite carboxylique inactif. La quantité de propionate de fluticasone qui est avalée subit également un important métabolisme de premier passage.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les résultats d'études de toxicité aiguë avec le propionate de fluticasone administré par inhalation ou par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse ont montré une grande marge d'innocuité par rapport à la dose quotidienne maximale chez l'humain, qui est de 400 µg/jour. Les DL₅₀ approximatives sont indiquées dans le tableau suivant.

Tableau 9 : Toxicité aiguë, voie d'administration et DL₅₀

| Espèce | Voie d'administration | DL ₅₀ approx. (mg/kg) |
|--------|-----------------------|----------------------------------|
| Souris | Orale | > 1 000 |
| Rat | Orale | > 1 000 |
| Souris | Sous-cutanée | > 1 000 |
| Rat | Sous-cutanée | > 1 000 |
| Rat | Intraveineuse | > 2 |
| Rat | Inhalation | > 1,66 |
| Chien | Inhalation | > 0,82 |

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

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

Chez les rats ayant reçu des doses de 2 mg/kg par voie intraveineuse, les seuls changements

notés étaient une légère passivité immédiatement après le traitement, ainsi qu'une involution réversible du thymus.

Toxicité chronique

Des études de toxicité subaiguë ont été menées chez des rats jeunes et adultes durant des périodes allant jusqu'à 35 jours, ainsi que chez des chiens Beagle durant des périodes allant jusqu'à 44 jours. Tous ont reçu du propionate de fluticasone selon le tableau suivant :

Tableau 10 : Études de toxicité subaiguë sur le propionate de fluticasone

| Espèce | Voie d'administration | Doses* | Durée du traitement |
|--------|-----------------------|----------------|---------------------|
| Rat | Orale (gavage) | 1 000 µg/kg/j | 15 jours |
| Chien | Orale (gavage) | 3 000 µg/kg/j | 7 jours |
| Rat | Sous-cutanée | 250/90 µg/kg/j | 36 jours |
| | | 10 µg/kg/j | 35 jours |
| Chien | Sous-cutanée | 160 µg/kg/j | 36 jours |
| Rat | Inhalation | 60 µg/L/j | 7 jours |
| | | 18,2 µg/L/j | 14 jours |
| | | 475 µg/kg/j | 30 jours |
| Chien | Inhalation | 20 mg/animal/j | 10 jours |
| | | 9 mg/animal/j | 44 jours |

Légende : * – Dose maximale de propionate de fluticasone administrée

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

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

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

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

Par ailleurs, des études de toxicité chronique ont été menées chez des rats exposés à des inhalations de propionate de fluticasone par le museau, durant une période maximale de 18 mois. Au cours de deux études de six mois, des rats ont reçu des doses allant jusqu'à 80 µg/kg/jour; la dose quotidienne maximale au cours de l'étude de 18 mois était de 57 µg/kg. Les changements observés dans les paramètres hématologiques, biochimiques et urinaires étaient typiques d'un surdosage de glucocorticostéroïdes. Les anomalies histologiques comprenaient une diminution

du nombre de cellules lymphoïdes ainsi qu'une atrophie du thymus et des surrénales. Les changements dans les paramètres cliniques se sont estompés au moins en partie pendant ou après le traitement. Ces changements ont été considérés directement ou indirectement liés à l'activité immunomodulatrice ou physiologique des corticostéroïdes, à toutes les doses, et n'ont pas été considérés importants du point de vue pathologique.

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

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

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

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

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

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

Mutagenicité

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

Térogénicité et reproduction

Des études sur le propionate de fluticasone administré par voie sous-cutanée chez la souris et le rat, à raison de 150 et de 100 µg/kg/jour respectivement, ont révélé une toxicité pour le fœtus et la mère, caractéristique des glucocorticostéroïdes puissants, et qui s'est manifestée par une

diminution du gain pondéral chez la femelle gestante, un retard de croissance embryonnaire, une augmentation de la fréquence de retard d'ossification crânienne, et une augmentation de la fréquence des hernies ombilicales et des fentes palatines chez le rat et la souris, respectivement.

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

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

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

Cancérogénicité

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

Tolérance locale

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

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

RÉFÉRENCES

1. Dockhorn RJ *et al.* Once- versus twice-daily fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1993;7:77-83.
2. Esumi Y *et al.* Studies on the metabolic fate of fluticasone propionate (v) absorption, distribution, excretion and transfer into foetuses and milk following single and multiple subcutaneous doses to rats, Kiso to Rinsho (The Clinical Report), Vol. 26(6), 1992.
3. Grossman J *et al.* Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics* 1993;92:594-599.
4. Harding SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990;84 (Suppl. A):25-29.
5. McKenzie AW and Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 1962;86:608-610.
6. Phillips GH. Structure-activity relationships of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990;84(Suppl. A):19-23.
7. Scadding GK, Lund VJ, Holmstrom M, Darby YC. Clinical and physiological effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *Rhinol* 1991;Suppl. 11:37-43.
8. Monographie de produit. Flonase® Allergy Relief (fluticasone propionate aqueous nasal spray, USP), 50 mcg/metered spray. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Inc., Mississauga (Ontario); Date de révision : 22 juillet 2019, Numéro de contrôle : 226709.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES

(vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone)

Norme du fabricant

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES et à chaque renouvellement votre ordonnance. La présente notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES.

PRÉSENTATION DE SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES

Pourquoi SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES est-il utilisé?

- SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES est un médicament efficace qui soulage les symptômes des allergies saisonnières (comme le rhume des foins) et des allergies non périodiques causées par le pollen, les moisissures, la poussière et les animaux.
- SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES soulage les symptômes d'allergies suivants : éternuements, démangeaisons du nez et de la gorge, écoulement nasal, picotement des yeux et larmoiement. Il soulage également la congestion nasale et la douleur et la pression dans la région des sinus.

Quels sont les symptômes qui peuvent être atténués par SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES?

Les allergies peuvent causer des symptômes désagréables comme la congestion et des démangeaisons des yeux. Ceux-ci peuvent être déclenchés par des allergènes comme le pollen, les moisissures, la poussière ou les squames d'animaux.

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES aide à soulager une vaste gamme de symptômes causés par plusieurs allergènes. Par exemple, SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES peut procurer un soulagement dans les cas suivants :

| Symptômes | | Déclencheurs | | |
|--|--|---|---|--|
| Symptômes nasaux | Symptômes oculaires | Allergènes environnementaux | Allergènes animaux | Allergènes domestiques |
| <ul style="list-style-type: none"> • Congestion • Écoulement nasal • Éternuements • Démangeaisons du nez | <ul style="list-style-type: none"> • Picotement des yeux • Larmoiement | <ul style="list-style-type: none"> • Pollen de mauvaises herbes • Pollen de graminées • Pollen d'arbres • Spores de moisissures | <ul style="list-style-type: none"> • Chats • Chiens | <ul style="list-style-type: none"> • Poussière • Acariens de la poussière • Moisissures |

Comment SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES agit-il?

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES agit directement dans le nez et les voies nasales et aide à réduire les réactions allergiques à la source en soulageant les symptômes incommodes.

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES exerce une action sur de nombreuses substances inflammatoires (histamine, chimiokines, leucotriènes, cytokines, tryptases et prostaglandines)

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

libérées dans l'organisme lors d'une réaction allergique, tandis que la plupart des médicaments contre les allergies en vente libre agissent seulement sur l'une de ces substances (l'histamine).

En raison de son mode d'action, SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES peut prendre plusieurs jours avant d'atteindre son plein effet. C'est pourquoi il est préférable de prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES de façon régulière, une fois par jour selon les directives.

Quels sont les ingrédients de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES?

Ingrédient médicinal : propionate de fluticasone (un corticostéroïde)

Ingrédients non médicinaux : alcool phényléthylique, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, chlorure de benzalkonium, eau purifiée, monohydrate de dextrose et polysorbate 80.

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES est offert sous les formes posologiques qui suivent :

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES est présenté en vaporisateur nasal libérant soit 60 ou 120 vaporisations. Chaque vaporisation libère une dose de 50 µg de propionate de fluticasone.

N'utilisez pas SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES :

- chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, à moins d'avis contraire d'un médecin;
- si vous êtes allergique au propionate de fluticasone ou à l'un des ingrédients de ce médicament;
- si vous présentez une infection non traitée de nature fongique (à levures), bactérienne ou tuberculeuse des voies respiratoires.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte (ou prévoyez le devenir);
- allaitez;
- prenez un médicament contre l'infection par le VIH (tel que le ritonavir);
- avez une maladie du foie grave;
- avez été exposé à la varicelle ou à la rougeole;
- avez des problèmes de la glande thyroïde;
- avez des sécrétions nasales jaunes ou vertes;
- faites de la fièvre ou présentez une infection nasale ou sinusale;
- avez récemment subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme ou eu des ulcères nasaux;
- prenez ou avez déjà pris d'autres stéroïdes par injection ou par la bouche;
- avez un problème de coagulation du sang ET prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS).

Autres mises en garde à connaître :

- Pendant le traitement par SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES, vous devez éviter tout contact avec des personnes atteintes de la rougeole, de la varicelle ou de la tuberculose. Si vous êtes exposé à ces maladies, veuillez en informer votre médecin.
- Les médicaments comme SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES peuvent causer des problèmes oculaires (aux yeux) :
 - Cataractes : opacité du cristallin de l'œil, vision trouble, douleur oculaire.
 - Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur oculaire. Non traité, il peut entraîner une perte permanente de la vue.
 - Rétine décollée : vision trouble, corps flottants ou autre perturbation de la vision
 - Contactez un médecin si vous éprouvez une vision floue ou d'autres troubles visuels. Vous devez vous soumettre à un examen des yeux à intervalles réguliers.
- Un ralentissement de la croissance est possible chez l'adolescent (de 12 à 17 ans). Vous et votre médecin devez surveiller la croissance de votre enfant.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES n'est pas recommandé pour un traitement continu de longue durée chez les enfants.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES :

- Le ritonavir (un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH ou le SIDA).
- Le kétoconazole (médicament utilisé pour traiter les infections fongiques).
- L'acide acétylsalicylique (un médicament utilisé pour le soulagement de la douleur et de la fièvre).

MODE D'EMPLOI POUR SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES

Comment prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES :

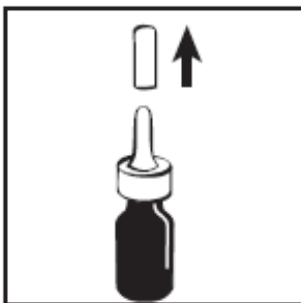
Ne partagez votre vaporisateur avec personne d'autre afin d'éviter la propagation de microbes.

Pour obtenir les meilleurs résultats, il est important de prendre une dose complète. Voici comment en cinq étapes faciles.

1. Agiter



Agitez doucement le flacon.



Enlevez le capuchon transparent.

2. Amorcer

À faire si :

- vous utilisez la bouteille pour la première fois
- vous ne l'avez pas utilisée depuis une semaine ou plus
- vous venez de nettoyer l'embout

Sinon, allez à l'étape 3

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Tenez le vaporisateur de façon à ce qu'il ne pointe pas vers vous, puis appuyez à maintes reprises sur la collerette (voir l'illustration ci-dessus) jusqu'à ce que vous obteniez une fine vaporisation.

Le fait d'amorcer la pompe n'entraîne-t-il pas un gaspillage de médicament?

L'amorçage de la pompe ne constitue pas un gaspillage, car cela permet à la pompe de libérer une dose complète. Il est important de prendre une dose complète pour obtenir l'effet dont vous avez besoin. Ne vous préoccupez pas de manquer de médicament en raison de l'amorçage. Il y en a assez dans la bouteille pour permettre l'amorçage de la pompe en plus du nombre de vaporisations indiquées sur l'étiquette. Il faut toujours pointer le vaporisateur loin du visage au moment de l'amorçage.

3. Se moucher

Mouchez-vous doucement pour dégager les narines.

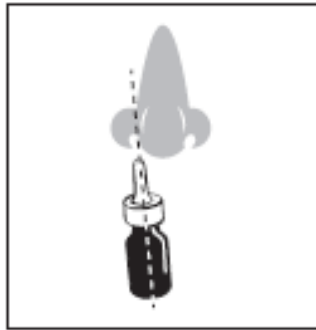
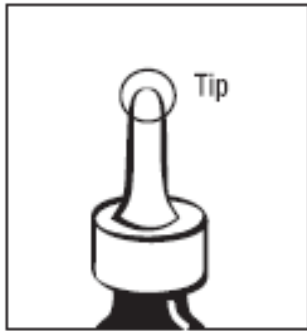
4. Pointer

Attention

Ne vaporisez pas dans les yeux ou la bouche. Pour administration nasale seulement.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Bouchez une narine puis insérez l'embout nasal dans l'autre narine.



Insérez seulement la pointe de l'embout dans le nez. Orientez l'embout légèrement vers l'extérieur par rapport au centre du nez.

5. Inspirer et appuyer



En inspirant, appuyez une ou deux fois sur la collerette (selon les directives posologiques). Vous sentirez une légère bouffée dans le nez. Expirez par la bouche. Répétez dans l'autre narine. Essuyez l'embout nasal à l'aide d'un papier-mouchoir et remettez le capuchon.

Que dois-je faire si je sens un picotement dans le nez ou si j'éternue?

Il peut arriver que certaines personnes sentent un picotement ou qu'elles éternuent après une vaporisation de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES dans les narines. Cette sensation devrait se dissiper en quelques secondes.

Dose habituelle :

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES est plus efficace s'il est utilisé tous les jours.

Adultes (18 ans et plus) :

- Première semaine – 2 vaporisations dans chaque narine une fois par jour, le matin en préférence.
- De la deuxième semaine à 3 mois – 1 vaporisation dans chaque narine une fois par jour, si vos symptômes s'atténuent.
- Après 3 mois d'administration quotidienne – consultez votre médecin avant de continuer le traitement.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Si vous éprouvez des difficultés ou si vous n'êtes pas certain de la façon ou du moment d'utiliser SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

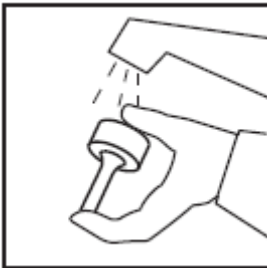
Si vous oubliez une dose, ne vous inquiétez pas; prenez la dose manquée lorsque vous vous rendez compte de votre oubli et reprenez simplement la posologie habituelle le lendemain. Ne prenez pas de dose supplémentaire.

ENTRETIEN

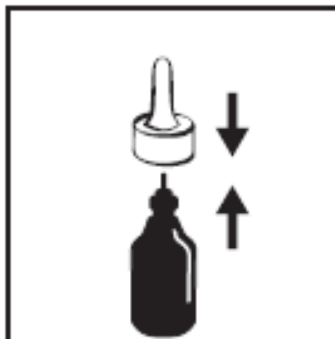
L'embout du vaporisateur doit être propre afin d'assurer la libération d'une dose complète. Nettoyez-le chaque semaine ou s'il est obstrué. N'essayez pas de débloquer l'embout avec une épingle ou un autre objet pointu; vous pourriez l'endommager.



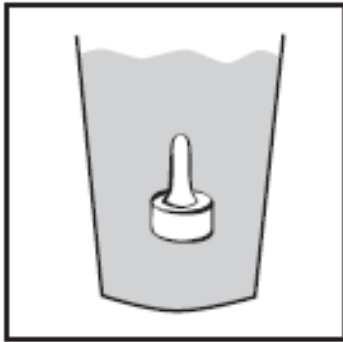
1. Retirez l'embout du vaporisateur en le tenant par la base et en tirant vers le haut.



2. Rincez-le à l'eau courante et laissez-le sécher à température ambiante.



3. Pointez loin du visage et replacez délicatement l'embout du vaporisateur jusqu'à ce que vous entendiez un léger déclic.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Si l'embout nasal est obstrué, laissez-le tremper dans de l'eau tiède. Ensuite, répétez les étapes 2 et 3.

Combien de temps dure une bouteille de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES?

Le tableau ci-dessous indique la durée approximative d'une bouteille, pourvu que vous suiviez les directives d'amorçage de la pompe et les recommandations posologiques. Après utilisation du nombre de vaporisations indiqué sur l'étiquette, il se pourrait que les autres vaporisations ne libèrent pas une dose complète de médicament, même s'il reste du liquide dans la bouteille.

| Si l'étiquette indique... | La bouteille devrait durer... |
|---------------------------|-------------------------------|
| 60 vaporisations | 2 semaines |
| 120 vaporisations | 4 semaines |

Si mes symptômes disparaissent, devrais-je cesser de prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES?

Vous pourriez être tenté cesser de prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES lorsque vous vous sentez mieux. Il est important de continuer à prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES tous les jours, aussi longtemps que vous serez exposé aux allergènes qui vous incommode, comme le pollen, les moisissures, la poussière ou les squames d'animaux. Ainsi, vous maintiendrez un soulagement continu.

Si vos symptômes ne sont pas soulagés dans les 7 jours suivant le début du traitement, ou si de nouveaux symptômes se manifestent, tels qu'une douleur faciale intense ou des sécrétions nasales épaisses, il se pourrait que vos symptômes soient attribuables à une autre cause que les allergies, par exemple une infection. Vous devez cesser le traitement et consulter votre médecin.

Si vous avez des symptômes d'allergie seulement à certaines périodes, comme lorsque les niveaux de pollen sont élevés, vous pouvez cesser de prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES à la fin d'une telle période.

Puis-je continuer de prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES toute l'année?

Certaines personnes ont des allergies toute l'année. Si vous avez 18 ans ou plus et avez pris SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES de façon régulière pendant trois mois, consultez votre médecin pour vous assurer que vous pouvez continuer de prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES tous les jours. En fait, il peut être prudent pour toute personne ayant des allergies persistantes de consulter un médecin à l'occasion pour discuter des symptômes et des leur traitement.

CE À QUOI L'ON PEUT S'ATTENDRE**À quel moment puis-je m'attendre à un soulagement?**

Vous pourriez commencer à ressentir un soulagement dès le premier jour d'utilisation de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES. Il faut cependant continuer de l'utiliser tous les jours. SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES met plusieurs jours à s'accumuler dans l'organisme en quantité suffisante pour atteindre sa pleine efficacité. En cas d'allergies saisonnières,

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES est plus efficace si l'on commence à le prendre avant l'exposition aux allergènes. Consultez votre pharmacien afin de déterminer le meilleur moment pour commencer à prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES en vue de traiter vos symptômes.

Combien de temps le soulagement dure-t-il?

SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES est conçu pour maîtriser les symptômes tous les jours, toute la journée et toute la nuit durant. Pour obtenir ce soulagement durable, il est important de prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES régulièrement, une fois par jour selon les directives.

Quels sont les effets secondaires pouvant être associés à SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES?

Les effets secondaires graves sont rares avec l'emploi de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES, car il agit dans le nez et les voies nasales; une très faible quantité pénètre dans l'organisme. Cependant, comme tous les médicaments, SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES peut occasionner des effets secondaires chez certaines personnes.

Voici des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir avec la prise de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES. Si vous éprouvez tout autre effet secondaire qui ne fait pas partie de cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Sensation de sécheresse, d'irritation ou de brûlure dans le nez
- Saignements de nez (vous pourriez aussi voir des traces de sang lorsque vous vous mouchez)
- Éternuements, écoulement nasal, congestion
- Sensibilité ou lésion dans le nez ou la bouche
- Maux de tête
- Yeux secs ou irrités, vision trouble
- Altération du goût ou de l'odorat, ou des deux
- Mal de gorge, irritation ou sécheresse de la gorge, enrrouement ou toux
- Sifflement constant provenant du nez. Cela pourrait être un signe de lésions à l'intérieur du nez.
- Ralentissement de la cicatrisation des plaies. N'utilisez pas SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES si vous avez une plaie nasale qui n'est pas guérie, si vous avez subi une chirurgie du nez ou une blessure au nez.
- Aggravation des symptômes d'infections telles que les infections tuberculeuses, fongiques, bactériennes ou parasitaires ou l'herpès de l'œil

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE :

Consultez votre professionnel de la santé si vous présentez l'une des affections suivantes :

- **Syndrome de Raynaud** : Gain de poids rapide, localisé surtout autour de la taille et du visage, transpiration surabondante, amincissement de la peau s'accompagnant d'une prédisposition aux ecchymoses (bleus) et d'une sécheresse de la peau, faiblesse musculaire et osseuse.
- **Diminution de la fonction surrénalienne** : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements.
- **Ostéonécrose** (fines fractures dans un os menant ultérieurement à une fracture) : douleur évolutive ou persistante ou amplitude de mouvement limitée d'une articulation ou d'un membre.
- **Effets psychologiques et comportementaux** : Anxiété, dépression ou agressivité; de l'agitation ou des troubles du sommeil peuvent se produire, surtout chez les enfants.
- **Cataractes** : Éblouissement, réduction de l'acuité visuelle.

Cessez de prendre SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES et obtenez une assistance médicale immédiate si vous présentez l'une des affections suivantes :

- **Réaction allergique** : douleur ou serrement à la poitrine, respiration sifflante, toux ou difficulté à respirer, sensation soudaine de faiblesse ou de tête légère (qui peut mener à un effondrement ou à une perte de conscience), enflure du visage, de la bouche, de la langue, des paupières ou des lèvres s'accompagnant de difficulté à avaler, éruptions cutanées (urticaire) ou rougeur.
- **Glaucome** : pression accrue dans les yeux, douleur aux yeux.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Votre médicament pourrait leur causer du tort.

Conserver le médicament à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. N'utilisez pas SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Pour en savoir davantage au sujet de SOULAGEMENT 24 HEURES DES ALLERGIES NASALES :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
 - Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>. Vous pouvez obtenir les renseignements pour les patients sur les médicaments en consultant le site Web du fabricant <http://www.apotex.ca/produits>, ou téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc. Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 8 janvier 2020