

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrAPO-FLUTICASONE**

**Vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone**

**50 mcg par vaporisation dosée**

**Norme Apotex**

**Corticostéroïde pour la voie nasale**

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

**Date de révision :  
19 mai 2020**

**Numéro de contrôle : 237382**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES.....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	28
TOXICOLOGIE .....	31
RÉFÉRENCES .....	36
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR .....</b>	<b>37</b>

## PrAPO-FLUTICASONE

vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone  
Norme Apotex

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/dosage	Ingrédients non médicamenteux
Intranasale	Suspension/ 50 mcg par vaporisation dosée	Alcool phényléthylrique, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, chlorure de benzalkonium (comme agent de conservation), eau purifiée, monohydrate de dextrose et polysorbate 80.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

#### **Pédiatrie (< 4 ans) :**

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

#### CONTRE-INDICATIONS

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

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

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Les patients doivent être informés que l'effet optimal d'APO-FLUTICASONE (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 d'APO-FLUTICASONE maîtrise la rhinite allergique saisonnière dans la majorité des cas, l'exposition à des concentrations anormalement élevées d'allergènes l'été commandera, dans certains cas, un traitement d'appoint approprié.

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

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

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Voir TOXICOLOGIE.

### **Oto/rhino/laryngologie**

#### **Épistaxis**

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

#### **Ulcération nasale**

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

#### **Infection à *Candida***

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

### **Perforation de la cloison nasale**

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

### **Troubles de la cicatrisation des plaies**

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

### **Endocrinien/métabolisme**

#### **Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne**

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

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-hypophysio-surrénalien (HHS). Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes pour la voie intranasale qu'avec les corticostéroïdes oraux.

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

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

#### **Effets sur la croissance**

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

## **Emploi de corticostéroïdes et d'acide acétylsalicylique**

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

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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

## **Cirrhose**

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. Il convient de cesser la prise de propionate de fluticasone en présence de telles réactions (voir CONTRE-INDICATIONS). Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent survenir après l'administration de propionate de fluticasone.

### **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, propionate de fluticasone 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 le retrait du propionate de fluticasone.

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

### **Effet des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies**

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

### **Ophthalmologique**

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). Par conséquent, la surveillance étroite est justifiée chez les patients ayant une perturbation de la vision ou des antécédents de pression intraoculaire (PIO) accrue, de glaucome ou de cataracte (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Considérations psychologiques et comportementales**

Quoique rare, il existe un risque d'effets psychologiques et comportementaux, y compris l'hyperactivité, les troubles du sommeil, l'anxiété, la dépression ou l'agressivité, qui ont été signalés.

### **Respiratoire**

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

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

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

Comme tout autre glucocorticostéroïde, le propionate de fluticasone s'est révélé tératogène chez le rongeur (voir TOXICOLOGIE). Les effets indésirables caractéristiques des corticostéroïdes puissants n'apparaissent qu'à des concentrations élevées dans la circulation générale; l'application intra-nasale 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.

### **Allaitement**

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

### **Pédiatrie (4 à 11 ans)**

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

### **Pédiatrie (moins de 4 ans) :**

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

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**



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

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

### **Effets indésirables du médicament déterminés 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 ( $\geq 1\%$  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.

<b>Tableau 1 Effets indésirables le plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques sur la rhinite allergique saisonnière</b>	
	Adultes et adolescents ( $\geq 12$ ans)
	Enfants (de 4 à 11 ans)

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

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

Au cours de deux essais d'une durée de six mois, regroupant 831 patients âgés de 12 à 75 ans et souffrant de rhinite perannuelle, 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 courants du médicament déterminés 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 mcg (ou 100 mcg par jour pour les enfants de 4 à 11 ans) au cours des essais cliniques susmentionnés étaient : irritation pharyngée, picotements nasaux, nausées et vomissements, goût ou odeur désagréable, céphalée d'origine sinusale (0,3 %), larmoiement, yeux irrités, xérostomie, toux, urticaire, éruptions cutanées (0,2 %) et perforation de la cloison nasale (0,1 %).

#### **Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation :**

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

**Généralités :** On a signalé la céphalée et des réactions d'hypersensibilité, notamment un œdème de Quincke, une éruption cutanée, de l'œdème du visage ou de la langue, un prurit, de l'urticaire, un bronchospasme, des sifflements respiratoires, de la dyspnée et une anaphylaxie ou réaction anaphylactoïde. Par ailleurs, on a fait état de très rares cas d'ostéonécrose, particulièrement lors de

l'emploi antérieur ou concomitant de corticostéroïdes administrés par voie générale (p. ex. par voie i.v. ou orale), et plus rarement, une gamme d'effets psychologiques ou comportementaux, notamment l'hyperactivité psychomotrice, les troubles du sommeil, l'anxiété, la dépression ou l'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, enrrouement et modification de la voix.

### **Ophthalmologie**

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

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

L'étude montre également que d'autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 produisent des augmentations négligeables (érythromycine) ou légères (kétoconazole) de l'exposition 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**

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

C – Effet de classe

EC – Essai clinique T – Théorique

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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

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

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

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Adolescents (de 12 à 17 ans)**

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

#### **Enfants de 4 à 11 ans**

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

Jusqu'à ce que plus de données cliniques soient disponibles, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement continu de longue durée chez les enfants de moins de 12 ans.

#### **Enfants (< 4 ans) :**

L'efficacité et l'innocuité d'APO-FLUTICASONE chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas été établies. Propionate de fluticasone n'est donc pas recommandé chez ces patients.

**Insuffisance hépatique :** Aucun essai pharmacocinétique officiel n'a été mené sur l'utilisation de propionate de fluticasone chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, comme le

propionate de fluticasone est principalement éliminé par métabolisme hépatique, l'insuffisance hépatique pourrait entraîner une accumulation de propionate de fluticasone dans le plasma. Aussi doit-on surveiller étroitement les patients accusant une maladie hépatique.

**Insuffisance rénale :** Aucun essai pharmacocinétique officiel n'a été mené sur l'utilisation de propionate de fluticasone chez des patients présentant une insuffisance rénale.

### **Oubli d'une dose**

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

### **Administration**

Propionate de fluticasone 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.

APO-FLUTICASONE peut être administré à n'importe quel moment de la journée. Le mode d'emploi illustré figure dans la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.

### **SURDOSAGE**

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

Le rétablissement de 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 soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le propionate de fluticasone est un corticostéroïde trifluoré de synthèse doté d'une activité anti-

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

Les corticostéroïdes topiques administrés par voie intranasale agissent en diminuant les réactions allergiques retardées et la sécrétion de mucus, en inhibant la perméabilité vasculaire, en prévenant la formation d'écossanoïdes, en inhibant la libération de médiateurs causée par les allergènes et en freinant l'infiltration des éosinophiles et des basophiles dans l'épithélium nasal. Les recherches ont montré que les corticostéroïdes exercent un éventail d'effets sur de nombreux types de cellules (p. ex. mastocytes, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs de l'inflammation (p. ex. histamine, écosanoïdes, leucotriènes et cytokines). Le propionate de fluticasone contrôle de multiples substances inflammatoires clés (histamine, chimiokines, leucotriènes, cytokines, tryptases et prostaglandines) tandis que la plupart des médicaments contre les allergies sans ordonnance les plus courants n'agissent que 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, propionate de fluticasone en vaporisation nasale a réduit l'infiltration des éosinophiles et des basophiles dans la muqueuse nasale, chez respectivement 66 % des patients (35 % pour le placebo) et 39 % des patients (28 % pour le placebo). On ne connaît pas le lien direct entre ces observations et le soulagement à long terme des symptômes.

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

## **Pharmacodynamie**

### **Effets sur la fonction de l'axe HHS**

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

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

### **Électrophysiologie cardiaque**

Aucune étude spécialement conçue pour évaluer les effets de propionate de fluticasone 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 mcg), les concentrations plasmatiques n'étaient pas quantifiables chez la plupart des sujets (< 0,01 ng/mL). La plus forte C<sub>max</sub> observée atteignait 0,017 ng/mL. L'absorption directe par la muqueuse nasale est négligeable en raison de la faible solubilité aqueuse du produit, la dose finissant par être avalée en très grande partie. L'exposition générale au produit après son administration par voie orale est < 1 % en raison de sa faible absorption et du métabolisme ayant lieu avant l'arrivée du médicament dans la circulation générale. L'absorption générale totale faisant suite à l'absorption nasale et à l'absorption orale de la dose avalée est par conséquent négligeable.

#### **Distribution :**

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

#### **Métabolisme :**

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

#### **Excrétion :**

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



**Populations particulières et états pathologiques :**

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

**ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante de la pièce, entre 15 °C et 30 °C. Agiter doucement avant l'utilisation.

**FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

APO-FLUTICASONE pour vaporisation nasale est une suspension laiteuse, de couleur blanche à blanc cassé, destinée à l'application locale sur la muqueuse nasale à l'aide d'un atomiseur doseur. Chaque vaporisation dosée d'APO-FLUTICASONE libère 50 mcg de propionate de fluticasone.

Ingrédients non médicinaux : Alcool phényléthylique, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, chlorure de benzalkonium (comme agent de conservation), eau purifiée, monohydrate de dextrose et polysorbate 80.

APO-FLUTICASONE pour vaporisation nasale est offert en flacons de verre ambré dont le poids net est de 16 g (120 vaporisations dosées).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

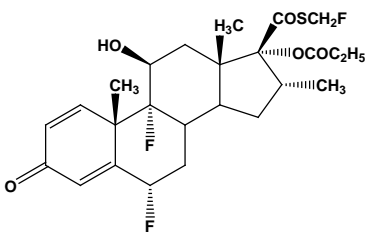
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Principe actif

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

Dénomination chimique : S-fluorométhyl 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -méthyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrosta-1,4-diène-17 $\beta$ -carbothioate

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 500,6 g/mol

Propriétés physico-chimiques : 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 éthylique et le chloroforme, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol à 95 %, et pratiquement insoluble dans l'eau. Le propionate de fluticasone se décompose sans fondre. Le début de la décomposition survient à environ 225 °C.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Études sur la biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire, à dose unique, à doubles croisements, menée auprès de 100 hommes et (ou) femmes volontaires en bonne santé et à jeun, afin de comparer la biodisponibilité relative d'APO-FLUTICASONE en vaporisation nasale, à raison de 50 mcg/vaporisation dosée (Apotex Inc.) et de Flonase<sup>MD</sup> (GlaxoSmithKline, États-Unis) en vaporisation nasale, à raison de 50 mcg/vaporisation après administration de 4 vaporisations de 50 mcg (2 par narine). Le tableau suivant énumère les paramètres pharmacocinétiques moyens de l'étude :

Vaporisation nasale de propionate de fluticasone 200 mcg (2 × 50 mcg [2 vaporisations dans chaque narine]) À partir de paramètres mesurés <b>Sans correction en fonction de la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>#</sup>	Intervalle de confiance à 90 % <sup>#</sup>
ASC <sub>t</sub> (pg•h/mL)	39,073 45,004 (54)	39,424 48,062 (63)	99,2	91,2 – 107,9
C <sub>max</sub> (pg/mL)	6,588 7,245 (46)	6,510 7,264 (52)	101,4	94,0 – 109,4
ASC <sub>inf</sub> (pg•h/mL)	56,314 64,14 (55)	54,645 65,80 (66)	108,2	97,0 – 120,7
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,55 (61)	1,59 (88)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	9,99 (54)	8,83 (56)		

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

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

# D'après les estimations des moindres carrés.

† Flonase<sup>MD</sup> vaporisation nasale (GlaxoSmithKline, États-Unis) a été acheté aux États-Unis.

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

### **Rhinite allergique saisonnière**

L'efficacité et l'innocuité de propionate de fluticasone ont été évaluées chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière dans le cadre d'essais cliniques multicentriques à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles menés chez 771 adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans (FLN 203, FLN 204 et FLN 305) et 499 enfants de 4 à 11 ans (FLN\_320 et FLN\_321).

### **Organisation de l'essai et aspects démographiques**

**Tableau 3 Résumé de l'organisation et des aspects démographiques des essais cliniques de base portant sur l'emploi de APO-FLUTICASONE chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière**

No de l'étude	Plan de l'essai	Durée et voie d'administration	Sujets de l'étude Âge (extrêmes) Sexe
FLN 203	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et	Traitement de 2 semaines par :	227 patients

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

No de l'étude	Plan de l'essai	Durée et voie d'administration	Sujets de l'étude Âge (extrêmes) Sexe
FLIT18	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles, comparant le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à une dose de 200 mcg une fois par jour avec une dose de 100 mcg deux fois par jour pour le traitement de la rhinite allergique causée par l'herbe à poux	Traitement de 4 semaines par : VNAPF à 200 mcg 1 f.p.j. (n = 138) VNAPF à 100 mcg 2 f.p.j. (n = 139) Placebo (n = 139)	416 patients Âgés de 17 à 72 ans 189 hommes 227 femmes
FLNT 48	Étude unicentrique croisée à double insu et à répartition aléatoire, comparant l'administration intranasale d'une dose de propionate de fluticasone à 200 mcg 1 f.p.j. à une dose de 200 mcg 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 mcg le matin et placebo le soir durant les 2 premières semaines, puis VNAPF à 200 mcg 2 f.p.j. pendant 2 semaines (n = 45) VNAPF à 200 mcg 2 f.p.j. pendant 2 semaines, puis VNAPF à 200 mcg le matin et placebo le soir pendant 2 semaines (n = 45)	90 patients Âgés de 18 à 69 ans 37 hommes 53 femmes
FLN 320	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles, comparant l'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse administré une fois par jour avec celles d'un placebo pendant deux semaines chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière	Traitement de 2 semaines par : VNAPF à 100 mcg 1 f.p.j. (n = 84) VNAPF à 200 mcg 1 f.p.j. (n = 81) Placebo 1 f.p.j. (n = 85)	250 patients Âgés de 4 à 11 ans 163 garçons 87 filles
FLN 321	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles, comparant l'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse administré une fois par jour avec celles d'un placebo, pendant quatre semaines chez des enfants atteints de rhinite allergique saisonnière	Traitement de 4 semaines par : VNAPF à 100 mcg 1 f.p.j. (n = 83) VNAPF à 200 mcg 1 f.p.j. (n = 83) Placebo 1 f.p.j. (n = 83)	249 patients Âgés de 4 à 11 ans 161 garçons 88 filles

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

f.p.j. = 1 fois par jour

### Résultats chez les adultes et les adolescents

Les études FLN 203, FLN 204 et FLN 305, menées auprès d'adultes et d'adolescents atteints de rhinite allergique saisonnière, ont révélé une amélioration statistiquement significative du score total moyen des symptômes nasaux (STSN : obstruction nasale, rhinorrhée, éternuements et démangeaison nasale) chez les patients traités par propionate de fluticasone 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 propionate de fluticasone à 100 mcg administré 2 f.p.j. et propionate de fluticasone à 200 mcg administré 1 f.p.j.

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

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

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

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

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

§ valeur de  $p \leq 0,05$

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

L'étude FLIT18, menée auprès d'adultes et d'adolescents atteints de rhinite allergique causée par l'herbe à poux, a révélé une amélioration statistiquement significative du nombre de jours sans symptômes nasaux (congestion nasale, éternuements, démangeaison nasale;  $p < 0,001$ ) et symptômes de larmolement/d'irritation des yeux ( $p = 0,006$ ), chez les patients traités par

propionate de fluticasone à 200 µg 1 f.p.j. par comparaison à ceux traités par placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre propionate de fluticasone à 100 mcg 2 f.p.j. et propionate de fluticasone à 200 mcg 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 propionate de fluticasone à 200 mcg 2 f.p.j., comparativement à ceux recevant propionate de fluticasone à 200 µg 1 f.p.j. Aucune différence significative n'a été observée entre les différents schémas thérapeutiques pour ce qui est des autres symptômes évalués.

### Résultats chez les enfants

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

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

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

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

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

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

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

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

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

### **Rhinite apériodique**

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

### **Organisation de l'essai et aspects démographiques**

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

No d'étude	Plan de l'essai	Dose, voie d'administration et durée	Participants à l'étude (n = nombre) Âge (extrêmes) Sexe
FLN 310	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration intranasale de propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse 1 f.p.j. versus 2 f.p.j. chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique	Traitement de 24 semaines par : VNAPF à 100 mcg, 2 f.p.j. (n =121) VNAPF à 200 mcg 1 f.p.j. (n = 128) Placebo 1 f.p.j. (n = 116)	365 patients Âgés de 12 à 74 ans 184 hommes 181 femmes
FLN 311	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration intranasale de propionate de fluticasone en vaporisation aqueuse 1 f.p.j. versus 2 f.p.j. par rapport au dipropionate de bécloéthasone en vaporisation aqueuse chez des patients atteints de rhinite allergique apériodique	Traitement de 24 semaines par : VNAPF à 100 mcg, 2 f.p.j. (n = 119) VNAPF à 200 mcg 1 f.p.j. (n = 118) VNADB à 168 mcg 2 f.p.j. (n = 116) Placebo 2 f.p.j. (n = 113)	466 patients Âgés de 12 à 71 ans 227 hommes 239 femmes
FLNT_43	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles ayant comparé le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 mcg 1 f.p.j. et 2 f.p.j. avec le dipropionate de bécloéthasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 mcg 2 f.p.j. et un placebo administré en vaporisation nasale aqueuse dans le traitement de patients atteints de rhinite apériodique	Traitement de 12 semaines par : VNAPF à 200 µg 1 f.p.j. et placebo 1 f.p.j. (n = 129) VNAPF à 200 mcg 2 f.p.j. (n = 130) VNADB à 200 mcg 2 f.p.j. (n = 130) Placebo 2 f.p.j. (n = 127)	622 patients Âgés de 12 à 83 ans Données non disponibles
FLNT_60	Étude menée à double insu ayant comparé le propionate de fluticasone en vaporisation nasale	Traitement de 4 semaines par :	415 patients répartis de façon aléatoire



	aqueuse à raison de 100 mcg 1 f.p.j. et de 200 mcg 1 f.p.j. avec un placebo administré 1 f.p.j. dans le traitement de la rhinite apériodique chez des enfants âgés de 4 à 11 ans	VNAPF à 100 mcg 1 f.p.j. (n = 132) VNAPF à 200 mcg 1 f.p.j. (n = 131) Placebo 1 f.p.j. (n = 136)	Âgés de 3 à 14 ans  257 garçons 158 filles
FLNT_61	Étude menée à double insu ayant comparé le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 100 mcg 1 f.p.j. et 2 f.p.j. avec le dipropionate de béclo méthasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 mcg 2 f.p.j. dans le traitement de la rhinite apériodique chez des enfants âgés de 6 à 11 ans	Traitement de 12 semaines par : VNAPF à 100 mcg 1 f.p.j. (n = 30) VNAPF à 100 mcg 2 f.p.j. (n = 35) VNADB à 200 mcg 2 f.p.j. (n = 30)	95 patients répartis de façon aléatoire  Âgés de 6 à 12 ans  64 garçons 31 filles

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

### Résultats chez les adultes et les adolescents

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

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

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

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

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

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

Les valeurs de  $p$  sont fondées sur les différences par rapport aux valeurs notées avant le traitement

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

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

### Résultats chez les enfants

L'étude FLNT\_60 menée chez des enfants atteints de rhinite apériodique a révélé que propionate de fluticasone à 100 µg 1 f.p.j. et propionate de fluticasone à 200 µg 1 f.p.j. entraînait une amélioration statistique et/ou numérique de la maîtrise des symptômes comparativement au placebo (tableau 8).

En général, aucune différence n'a été décelée quant à la maîtrise des symptômes entre les schémas posologiques de propionate de fluticasone utilisés dans l'étude FLNT\_60 (Tableau 8) et ceux utilisés dans l'étude FLNT\_61.

**Tableau 8 Étude FLNT\_60 – Pourcentage moyen de jours sans symptômes (jours 1 à 28)**

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

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

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

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

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

### **Organisation de l'essai et aspects démographiques**

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

<b>No d'étude</b>	<b>Plan de l'essai</b>	<b>Durée et voie d'administration</b>	<b>Sujets de l'étude</b>
FNM40184	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles ayant examiné l'effet du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 mcg 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 mcg/vaporisation 1 f.p.j. Posologie : 2 vaporisations dans chaque narine tous les matins (n = 98) Placebo 1 f.p.j. (n = 97)	195 patients Âgés de 12 à 74 ans 67 hommes 128 femmes
FNM40185	Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles ayant examiné l'effet du propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à raison de 200 mcg 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 mcg/vaporisation 1 f.p.j. Posologie : 2 vaporisations dans chaque narine tous les matins (n = 101) Placebo 1 f.p.j. (n = 105)	206 patients Âgés de 12 à 71 ans 87 hommes 119 femmes

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

### **Résultats**

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

**Tableau 10 Études FNM40184 et FNM40185 – Score moyen de la douleur et de la pression**

**dans la région sinusale évaluées par les patients, score selon l'échelle visuelle analogique de 0 à 100**

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

VNAPF = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Mode d'action

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

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

### **Pharmacodynamie**

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

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

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

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

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

L'administration intranasale de propionate de fluticasone à raison de 2 mg par jour (1 mg deux fois par jour, soit 10 fois la posologie thérapeutique usuelle recommandée) à des volontaires sains durant sept jours et demi n'a eu aucun effet sur la fonction 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 mcg) à des volontaires sains pendant quatre jours, on n'a observé aucune variation significative des concentrations sériques de cortisol/24 heures, comparativement au placebo (ratio de 1,01, IC à 90 % : 0,9 à 1,14).

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

### **Pharmacocinétique**

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

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

Le propionate de fluticasone a un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 318 L) et un taux de fixation aux protéines plasmatiques relativement élevé (91 %). Le propionate de fluticasone est rapidement éliminé de la circulation générale, principalement par métabolisme hépatique et transformé par l'isoenzyme 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 mcg et donnait lieu à une clairance plasmatique élevée (1,1 L/min). Les concentrations plasmatiques maximales étaient réduites d'environ 98 % en moins de 3 ou 4 heures, et seules de faibles concentrations plasmatiques étaient associées à la demi-vie terminale de 7,8 heures. La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable (< 0,2 %), et moins de 5 % de la dose est excrétée sous forme de métabolite carboxylique. La principale voie d'élimination du propionate de fluticasone et de ses métabolites est l'excrétion biliaire.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

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

**Tableau 11 Toxicité aiguë, voie d'administration et DL<sub>50</sub>**

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL <sub>50</sub> 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 graduelles; les autres effets observés étaient une involution du thymus et diverses lésions associées à une immunodéficience. Des ulcères gastriques d'origine stéroïdienne ont également été notés. Ces changements sont la réponse anticipée à un traitement par les glucocorticostéroïdes. L'absence d'effets réversibles sur le thymus chez les animaux ayant reçu des doses par voie sous-cutanée est vraisemblablement

attribuable au dépôt, puis au lessivage de corticostéroïdes insolubles au point d'injection.

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

### Toxicité chronique

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

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

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSES*	DURÉE DU TRAITEMENT
Rat	Orale (gavage)	1 000 mcg/kg/j	15 jours
Chien	Orale (gavage)	3 000 mcg/kg/j	7 jours
Rat	Sous-cutanée	250/90 mcg/kg/j	36 jours
		10 mcg/kg/j	35 jours
Chien	Sous-cutanée	160 mcg/kg/j	36 jours
Rat	Inhalation	60 mcg/L/j	7 jours
		18,2 mcg/L/j	14 jours
		475 mcg/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 attribuable au propionate de fluticasone au niveau des voies respiratoires n'a été observé dans les études faisant appel à l'administration par inhalation.

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

Par ailleurs, des études de toxicité chronique ont été menées chez des rats exposés à des inhalations de propionate de fluticasone par le museau, durant une période maximale de 18 mois. Au cours de deux études de six mois, des rats ont reçu des doses allant jusqu'à 80 mcg/kg/jour; la dose quotidienne maximale administrée au cours de l'étude de 18 mois était de 57 mcg/kg. Les changements observés dans les paramètres hématologiques, biochimiques et urinaires étaient typiques d'un surdosage de glucocorticostéroïdes. Les anomalies histologiques comprenaient une diminution du nombre de cellules lymphoïdes ainsi qu'une atrophie du thymus et des surrénales. Les changements dans les paramètres cliniques se sont estompés au moins en partie pendant ou après le traitement. Ces changements ont été considérés 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 aussi été menées chez le chien. Dans une de ces études, les chiens ont reçu des doses de 60, 150 ou 450 mcg/jour pendant six mois; dans une autre étude, ils ont reçu des doses de 68, 170 ou 510 mcg/jour, et dans une troisième étude, ils ont reçu 7,5, 18 ou 50,7 mcg/jour pendant 12 mois.

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

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

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

La plupart des changements provoqués par le propionate de fluticasone ont rétrocedé rapidement après l'arrêt du traitement par inhalation. Certains symptômes ont persisté durant la période de

rétablissement après administration sous-cutanée, probablement à cause de la libération prolongée du propionate de fluticasone à partir des dépôts sous-cutanés.

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

### **Mutagénicité**

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

### **Tératogénicité et reproduction**

Des études sur le propionate de fluticasone administré par voie sous-cutanée chez la souris et le rat, à raison de 150 et de 100 mcg/kg/jour respectivement, ont révélé une toxicité pour le fœtus et la mère, caractéristique des glucocorticostéroïdes puissants, et qui s'est manifestée par une diminution du gain pondéral chez la femelle gestante, un retard de croissance embryonnaire, une augmentation de la fréquence de retard d'ossification crânienne, et une augmentation de la fréquence des hernies ombilicales et des fissures palatines chez le rat et la souris, respectivement.

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

Ces doses parentérales sont approximativement 10 à 100 fois supérieures aux doses intra-nasales recommandées chez l'humain (200 mcg/j).

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

### **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 mcg/kg/jour, une augmentation de la fréquence des tumeurs de la glande mammaire, du foie et du pancréas a été observée, mais celles-ci n'ont pas été considérées comme un effet oncogène attribuable au propionate de fluticasone, étant donné que l'accroissement de la fréquence des tumeurs n'était pas significatif sur le plan statistique et compte tenu des données antérieures sur la fréquence des tumeurs.

### **Tolérance locale**

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

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

## RÉFÉRENCES

1. Dockhorn RJ *et al.* Once- versus twice-daily fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinology* 1993; 7: 77-83.
2. Esumi Y *et al.* Studies on the metabolic fate of fluticasone propionate (v) absorption, distribution, excretion and transfer into foetuses and milk following single and multiple subcutaneous doses to rats, *Kiso to Rinsho* (The Clinical Report), Vol. 26(6), 1992.
3. Grossman J *et al.* Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics* 1993; 92: 594-599.
4. Harding SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990; 84 (Suppl.A): 25-9.
5. McKenzie AW et Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatology* 1962; 86: 608-10.
6. Phillips GH. Structure-activity relationships of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990; 84 (Suppl. A): 19-23.
7. Scadding GK, Lund VJ, Holmstrom M et Darby YC. Clinical and physiological effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *Rhinology* 1991; Suppl. 11: 37-43.
8. Monographie de produit, FLONASE® soulagement des allergies (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) USP, 50 mcg par vaporisation dosée, corticostéroïde pour la voie nasale. GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs Inc., Mississauga (Ontario), date de révision : 22 juillet 2019. Numéro de contrôle : 226709.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR**

**Pr APO-FLUTICASONE vaporisateur nasal**  
(Vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone)  
Norme Apotex

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de APO-FLUTICASONE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de APO-FLUTICASONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à une autre personne. Il pourrait lui être nocif, même si ses symptômes sont identiques aux vôtres.

#### **À PROPOS DE CE MÉDICAMENT**

##### **Les raisons d'utiliser ce médicament :**

APO-FLUTICASONE est utilisé pour le traitement :

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

##### **Les effets de ce médicament :**

Lorsque vous vaporisez APO-FLUTICASONE dans votre nez, le médicament aide à réduire les symptômes suivants associés à la rhinite :

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

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

- Si vous êtes allergique au propionate de fluticasone ou à l'un des ingrédients de APO-FLUTICASONE.
- Si vous présentez une infection non traitée de nature :
  - Infection fongique (à levures)
  - bactérienne

- ou tuberculeuse des voies respiratoires.

##### **L'ingrédient médicamenteux est :**

le propionate de fluticasone.

##### **Les ingrédients non médicamenteux sont :**

Alcool phényléthylique, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline, chlorure de benzalkonium (comme agent de conservation), eau purifiée, monohydrate de dextrose et polysorbate 80.

##### **La présentation :**

APO-FLUTICASONE vaporisateur nasal est une suspension laiteuse, de couleur blanche à blanc cassé, destinée à l'administration topique sur la muqueuse nasale à l'aide d'un atomiseur doseur.

Chaque vaporisation dosée d'APO-FLUTICASONE vaporisateur nasal contient 50 mcg (0,05 mg) de propionate de fluticasone.

APO-FLUTICASONE vaporisateur nasal est offert en flacons de verre ambré renfermant assez de suspension pour 120 vaporisations dosées (poids net : 16 g).

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Avant** d'utiliser APO-FLUTICASONE, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous :

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

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

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

- **Cataractes** : opacité du cristallin de l'œil, vision trouble, douleur oculaire.
- **Glaucome** : pression oculaire accrue, douleur oculaire. L'absence de traitement peut mener à une perte permanente de la vue.
- **Décollement de la rétine** : vision floue, zone sombre dans votre champ de vision ou autres altérations de la vision.

Communiquez avec votre médecin si vous présentez une vision floue ou d'autres problèmes de vision. Vous devez vous soumettre à un examen des yeux à intervalles réguliers.

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

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec APO-FLUTICASONE comprennent :

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

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### APO-FLUTICASONE

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

APO-FLUTICASONE tous les jours, sans sauter de dose.

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

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

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

#### Dose habituelle :

##### **Adolescents de 12 à 17 ans :**

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

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

##### **Enfants de 4 à 11 ans :**

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

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

Selon l'efficacité de APO-FLUTICASONE à traiter vos symptômes, le médecin pourrait augmenter la dose à la dose quotidienne maximale.

#### **Surdosage:**

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

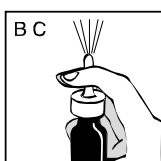
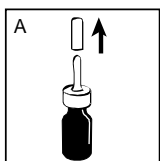
Si vous vous rendez compte que vous prenez depuis un bon bout de temps des doses de APO-FLUTICASONE plus élevées que celles qui vous avaient été prescrites, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Oubli d'une dose :**

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

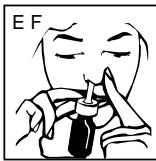
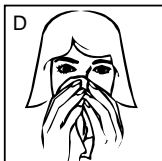
### Mode d'emploi pour APO-FLUTICASONE vaporisateur nasal

#### PRÉPARATION

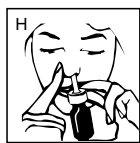
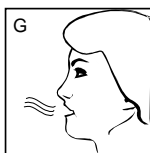


- Agitez doucement le flacon, puis soulevez et enlevez le capuchon protecteur en pressant légèrement la partie nervurée avec votre index et votre pouce.
- Tel qu'illustré, tenez le vaporisateur en plaçant votre index ainsi que votre majeur de chaque côté de l'embout nasal et votre pouce sous le flacon.
- Si vous utilisez APO-FLUTICASONE vaporisateur nasal pour la première fois ou si vous ne l'avez pas utilisé depuis une semaine ou plus, veuillez effectuer la vérification suivante : 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.

#### UTILISATION



- Mouchez-vous doucement.
- Bouchez une narine, tel qu'indiqué sur le schéma, puis insérez l'embout nasal dans l'autre narine. Penchez légèrement la tête vers l'avant tout en tenant le vaporisateur bien droit.
- Commencez à inspirer par le nez et **DU MÊME COUP** appuyez **UNE FOIS** sur la collerette avec les doigts afin de libérer une vaporisation.

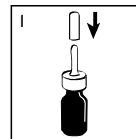


- Expirez par la bouche. Si une deuxième vaporisation est nécessaire dans cette même narine, répétez les

étapes F et G.

- Répétez les étapes E, F et G dans l'autre narine.

#### APRÈS L'UTILISATION



- Essuyez l'embout nasal à l'aide d'un papier-mouchoir ou d'un linge propre et remettez le capuchon.

#### ENTRETIEN

- Retirez délicatement l'embout nasal et lavez-le à l'eau tiède.
- Enlevez l'excès d'eau et laissez-le sécher à la température ambiante de la pièce. Évitez la chaleur anormale.
- Remettez délicatement l'embout sur le flacon brun et replacez le capuchon protecteur.
- Si l'embout nasal est obstrué, enlevez-le et laissez-le tremper dans de l'eau tiède. Rincez-le ensuite à l'eau froide, laissez-le sécher puis replacez-le. N'essayez pas de libérer l'embout nasal en y introduisant un objet pointu quelconque.

#### PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires peuvent comprendre :

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

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

- Ralentissement de la cicatrisation des plaies.

N'utilisez pas APO-FLUTICASONE si vous avez une plaie nasale qui n'est pas guérie, si vous avez subi une chirurgie du nez ou une blessure au nez.

- Aggravation des symptômes d'infections telles que les infections tuberculeuses, fongiques, bactériennes ou parasitaires ou l'herpès de l'œil.
- Un ralentissement de la croissance chez les enfants est survenu durant l'emploi de corticostéroïdes en vaporisateur nasal. Un ralentissement de la croissance est possible chez l'adolescent (de 12 à 17 ans) lors de l'usage de corticostéroïdes par voie intranasale. Le médecin doit surveiller votre croissance à intervalles réguliers si vous faites partie de ces groupes d'âge.

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

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

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>rare</b> Effets psychologiques et comportementaux : Des effets comme l'anxiété, la dépression ou l'agressivité, l'agitation ou des troubles du sommeil			√

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

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
peuvent survenir, surtout chez les enfants.			
<b>Très rare</b> Réactions allergiques : douleur ou serrement à la poitrine, respiration sifflante, toux ou difficulté à respirer, sensation soudaine de faiblesse ou de tête légère (qui peut mener à un effondrement ou à une perte de conscience), enflure du visage, de la bouche, de la langue, des paupières ou des lèvres s'accompagnant de difficulté à avaler, éruptions cutanées (urticaire) ou rougeur.			√
<b>Inconnu</b> Syndrome de Cushing : gain de poids		√	



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

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
rapide particulièrement autour du corps et du visage. Visage en forme de lune, transpiration surabondante, amincissement de la peau, prédisposition aux ecchymoses (bleus) et sécheresse de la peau, faiblesse musculaire et osseuse.			
<b>Diminution de la fonction surrénalienne :</b> fatigue, faiblesse, nausées et vomissements.		✓	
<b>Ostéonécrose :</b> (fines fractures dans un os menant ultérieurement à l'effondrement) : douleur évolutive ou persistante ou amplitude de mouvement limitée d'une articulation ou			✓

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

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
d'un membre.			
<b>Cataractes :</b> opacité du cristallin de l'oeil, vision trouble et/ou douleur aux yeux.		✓	
<b>Glaucome :</b> pression accrue dans les yeux, douleur aux yeux.			✓

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables inattendus pendant que vous prenez APO-FLUTICASONE vaporisateur nasal, veuillez consulter votre médecin ou pharmacien.*

**RANGEMENT DU MÉDICAMENT**

Conservez APO-FLUTICASONE vaporisateur nasal à la température ambiante de la pièce, entre 15 °C et 30 °C . Agitez doucement avant l'utilisation. Gardez hors de la portée des enfants. Si votre médecin décide d'arrêter votre traitement, jeter le médicament, sauf avis contraire de celui-ci.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés 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.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS****Pour en savoir davantage au sujet de APO-FLUTICASONE :**

- 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.

La présente notice a été préparée par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 19 mai 2020