

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr APO-FLUTICASONE HFA

Propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation

50 , 125 et 250 mcg par vaporisation dosée

Norme Apotex

Corticostéroïde pour inhalation orale

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'homologation initiale :
15 janvier 2021

Date de révision :
24 juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 249688

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES À LA MONOGRAPHIE

Indications, 1.1 Enfants	05/2022
Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	05/2022
Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	05/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	14
7.1.3 Enfants	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	16
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	17
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	19
9.4 Interactions médicament-médicament	19
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1 Mode d'action	20
10.2 Pharmacodynamie	20
10.3 Pharmacocinétique	20
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	24
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
14 ESSAIS CLINIQUES	25
14.1 Méthodologie et aspects démographiques de l'étude.....	25

14.2 Résultats des études	30
14.3 Études de biodisponibilité comparative	35
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	35
17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	40
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-FLUTICASONE HFA (propionate de fluticasone) est indiqué pour :

- le traitement prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux corticostéroïdes chez les adultes et les enfants (12 mois ou plus). Chez les enfants, cela comprend les patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé avec les médicaments prophylactiques actuellement offerts.

APO-FLUTICASONE HFA n'est **pas** indiqué pour le soulagement d'un bronchospasme aigu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

1.1 Enfants

Enfants (12 mois ou plus) : APO-FLUTICASONE HFA en aérosol pour inhalation est indiqué pour les enfants de 12 mois ou plus qui ont besoin d'un médicament prophylactique; cela comprend les patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé avec les médicaments prophylactiques actuellement offerts.

À l'heure actuelle, APO-FLUTICASONE HFA en aérosol pour inhalation n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 12 mois en raison des données cliniques insuffisantes.

1.2 Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des ingrédients de ce médicament (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)) et les patients qui sont atteints d'infections fongiques, bactériennes ou tuberculeuses touchant les voies respiratoires non traitées.
- Les patients présentant des réactions allergiques au lactose ou au lait médiées par les IgE (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- Le traitement principal de l'état de mal asthmatique ou d'autres crises d'asthme aiguës.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La plus faible dose d'APO-FLUTICASONE HFA (propionate de fluticasone) nécessaire pour maintenir une bonne maîtrise de l'asthme doit être utilisée. Lorsque l'asthme du patient est bien maîtrisé, il faut tenter de réduire la dose d'APO-FLUTICASONE HFA afin de déterminer la dose la plus faible possible nécessaire pour maintenir la maîtrise. Une telle tentative de réduction de la dose doit être effectuée régulièrement.

Il faut conseiller aux patients qui utilisent un bronchodilatateur en inhalation de l'utiliser avant APO-FLUTICASONE HFA afin d'augmenter la pénétration du propionate de fluticasone dans l'arbre bronchique. Plusieurs minutes doivent s'être écoulées entre l'utilisation des deux inhalateurs pour permettre une certaine bronchodilatation.

En présence d'une sécrétion excessive de mucus, le médicament peut ne pas atteindre les bronchioles. Par conséquent, si une réponse évidente n'est pas obtenue après dix jours, un court cycle de traitement par un corticostéroïde systémique pourrait être nécessaire. La poursuite du traitement par le propionate de fluticasone en inhalation maintient habituellement l'amélioration obtenue, et on peut retirer graduellement le corticostéroïde systémique.

Il ne faut pas arrêter brusquement le traitement par APO-FLUTICASONE HFA, mais diminuer graduellement la posologie.

Les médecins doivent savoir que, en raison de la puissance accrue du propionate de fluticasone, la dose peut être différente de celle requise avec certains autres corticostéroïdes en inhalation.

Il est prévu que chaque dose prescrite d'APO-FLUTICASONE HFA soit administrée en au moins deux inhalations deux fois par jour.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes et adolescents de 16 ans ou plus

La posologie habituelle est de 100 à 500 mcg deux fois par jour.

Les patients doivent recevoir une dose initiale d'APO-FLUTICASONE HFA qui convient à la gravité de leur maladie (voir [1 INDICATIONS](#)) comme suit :

Gravité de l'asthme	Dose d'APO-FLUTICASONE HFA
Léger	De 100 à 250 mcg deux fois par jour
Modéré	De 250 à 500 mcg deux fois par jour
Grave	500 mcg deux fois par jour Les patients atteints d'asthme très grave qui ont besoin de doses de corticostéroïdes plus élevées (comme les patients ayant actuellement besoin de corticostéroïdes oraux) peuvent prendre des doses allant jusqu'à 1 000 mcg deux fois par jour.

La dose peut être ajustée jusqu'à ce que la maîtrise soit atteinte ou réduite à la dose efficace minimale en fonction de la réponse individuelle.

La dose initiale d'APO-FLUTICASONE HFA peut aussi être établie à la moitié de la dose quotidienne totale de dipropionate de béclaméthasone ou son équivalent administré par aérosol-doseur (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Le délai d'action d'APO-FLUTICASONE HFA est de 4 à 7 jours, bien que l'on puisse observer

un certain bienfait dès les 24 heures suivant le début du traitement par APO-FLUTICASONE HFA pour les patients n'ayant jamais reçu de corticostéroïdes en inhalation auparavant. En l'absence d'amélioration durant cette période, une augmentation de la dose doit être envisagée.

Enfants

Enfants de 4 à 16 ans

La dose initiale habituelle est de 100 mcg deux fois par jour. Cette posologie suffit à bien maîtriser l'asthme chez bon nombre d'enfants. Les enfants doivent recevoir une dose initiale de propionate de fluticasone en inhalation qui convient à la gravité de leur maladie. Les posologies recommandées figurent ci-dessous :

Dose d'APO-FLUTICASONE HFA	Administration recommandée
100 mcg 2 fois par jour	2 inhalations d'APO-FLUTICASONE HFA à 50 mcg 2 fois par jour

APO-FLUTICASONE HFA en aérosol pour inhalation n'est offert qu'à des concentrations de 50, 125, 250 mcg/vaporisation dosée. Ce produit a été conçu pour que chaque dose prescrite d'APO-FLUTICASONE HFA soit administrée en deux inhalations deux fois par jour pour les enfants âgés de 4 à 16 ans.

Si le traitement ne produit pas d'amélioration significative ou si l'état du patient s'aggrave, il faut consulter un médecin afin de déterminer un nouveau plan thérapeutique.

Enfants de 12 mois à 4 ans

Les jeunes enfants doivent recevoir une dose de 100 mcg d'APO-FLUTICASONE HFA deux fois par jour, administrée à l'aide d'un dispositif d'espacement pédiatrique muni d'un masque facial.

Des essais cliniques chez des enfants de 12 mois à 4 ans ont montré qu'une maîtrise optimale des symptômes de l'asthme est obtenue avec une dose de 100 mcg, deux fois par jour. En raison de leurs voies respiratoires plus petites et d'une fréquence respiratoire nasale plus élevée, des doses plus élevées de médicament doivent être administrées, par inhalation, chez les jeunes enfants comparativement aux enfants plus âgés.

Le diagnostic et le traitement de l'asthme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière.

Modification posologique

La posologie d'APO-FLUTICASONE HFA doit être ajustée en fonction la réponse individuelle. Chez les patients dont l'asthme a été stabilisé sans le recours à un dispositif d'espacement, il se peut que la poursuite du traitement avec un tel dispositif nécessite un ajustement posologique. L'utilisation de dispositifs d'espacement différents peut entraîner des effets variables sur la libération du médicament (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Utilisation avec des dispositifs d'espacement](#)).

Groupes de patients particuliers

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées ni chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Patients recevant des corticostéroïdes systémiques

Le passage des patients corticodépendants à APO-FLUTICASONE HFA, et leur prise en charge subséquente, nécessitent des soins particuliers, principalement parce que le rétablissement d'une insuffisance corticosurrénalienne (causée par un traitement systémique prolongé) est lent. L'asthme bronchique des patients doit être stable avant l'administration d'APO-FLUTICASONE HFA en plus de la dose d'entretien habituelle de corticostéroïdes systémiques. Après environ une semaine, le sevrage graduel du corticostéroïde systémique commence en réduisant la dose quotidienne de 1,0 milligramme de prednisone ou de son équivalent d'un autre corticostéroïde, à des intervalles d'au moins une semaine, si le patient est sous observation étroite. Chez l'enfant, la vitesse habituelle de retrait équivaut à 1,0 milligramme de la dose quotidienne de prednisone tous les huit jours, sous réserve d'une surveillance étroite. Si une surveillance continue n'est pas possible, le retrait du corticostéroïde systémique doit se faire plus lentement, à raison d'environ 1,0 milligramme de la dose quotidienne de prednisone (ou l'équivalent) tous les 10 jours chez l'adulte. On ne saurait trop insister sur le recours à une vitesse de retrait lente.

Si des symptômes de sevrage apparaissent, administrer pendant une semaine la dose antérieure du corticostéroïde systémique avant de recommencer à la diminuer. Les patients qui ont été traités par des corticostéroïdes systémiques pendant de longues périodes ou à une dose élevée peuvent présenter une suppression corticosurrénalienne. On doit donc surveiller régulièrement la fonction corticosurrénalienne chez ces patients et réduire avec prudence la dose de corticostéroïde systémique.

Certains patients ne se sentent pas bien pendant la phase de sevrage et présentent des symptômes, comme des douleurs articulaires ou musculaires, de la lassitude et de la dépression, malgré le maintien ou même l'amélioration de la fonction respiratoire. Ces patients doivent être encouragés à persévérer avec APO-FLUTICASONE HFA, mais doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler les signes objectifs d'une insuffisance surrénalienne, comme l'hypotension et la perte de poids. En cas d'insuffisance surrénalienne, la dose de corticostéroïde systémique doit être potentialisée temporairement et, par la suite, le sevrage doit se poursuivre plus lentement.

Les patients qui sont passés d'une corticothérapie systémique à une corticothérapie en inhalation et qui présentent une insuffisance corticosurrénalienne doivent porter une carte d'avertissement indiquant qu'ils pourraient avoir besoin de corticostéroïdes systémiques supplémentaires pendant les périodes de stress (p. ex. intervention chirurgicale, infection pulmonaire ou crise d'asthme grave). Il faut envisager de fournir à ces patients des corticostéroïdes oraux à utiliser en cas d'urgence. La dose de propionate de fluticasone en inhalation doit être augmentée à ce moment-là, puis réduite à une dose d'entretien après l'arrêt du corticostéroïde systémique.

Les exacerbations de l'asthme bronchique qui surviennent au cours du traitement par APO-FLUTICASONE HFA doivent être traitées à l'aide d'un corticostéroïde systémique pendant une courte période; la dose du corticostéroïde systémique doit ensuite être réduite graduellement au fur et à mesure que ces symptômes disparaissent. Dans des conditions stressantes ou lorsque

le patient présente une exacerbation grave de l'asthme bronchique, après le retrait complet du corticostéroïde systémique, il faut reprendre la corticothérapie systémique pour éviter une insuffisance corticosurrénalienne.

Certains patients ne peuvent pas complètement arrêter de prendre le corticostéroïde oral. Dans ces cas, il faut administrer une dose d'entretien minimale en plus d'APO-FLUTICASONE HFA.

4.4 Administration

APO-FLUTICASONE HFA en aérosol pour inhalation doit être administré par inhalation orale seulement.

Les patients doivent être informés, comme il est décrit dans la section RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS, de la bonne méthode à adopter pour utiliser APO-FLUTICASONE HFA en aérosol pour inhalation, afin de s'assurer que le médicament atteint les zones cibles dans les poumons.

Puisque l'effet d'APO-FLUTICASONE HFA dépend de son utilisation régulière et de la bonne technique d'inhalation, le patient doit être informé de la nature prophylactique du traitement par le propionate de fluticasone en inhalation et savoir que, pour obtenir un bienfait optimal, APO-FLUTICASONE HFA doit être pris régulièrement, même lorsque le patient est asymptomatique.

En règle générale, le rinçage de la bouche et le gargarisme avec de l'eau après chaque inhalation peuvent aider à prévenir la candidose. Le nettoyage des prothèses dentaires a le même effet.

Aérosol pour inhalation

Avant la première utilisation d'APO-FLUTICASONE HFA en aérosol pour inhalation, et après des périodes de plus de sept jours sans être utilisé, il faut amorcer l'aérosol-doseur avant le traitement. Les patients doivent retirer le capuchon qui protège l'embout buccal, bien agiter l'aérosol-doseur pendant 5 secondes, puis l'actionner en le tenant loin de leur visage. Il faut ensuite qu'ils agitent l'aérosol-doseur de nouveau et l'actionnent une deuxième fois.

Le déclenchement de l'aérosol-doseur doit être synchronisé avec l'inspiration pour assurer une pénétration optimale du médicament dans les poumons.

L'administration d'APO-FLUTICASONE HFA en aérosol pour inhalation par la technique de la bouche ouverte n'a pas été étudiée au cours d'essais cliniques.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

L'inhalation aiguë de doses d'APO-FLUTICASONE HFA supérieures à celles approuvées peut entraîner une suppression temporaire de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, ce qui ne nécessite généralement pas d'intervention d'urgence, puisque la fonction surrénalienne normale se rétablit généralement en quelques jours.

Si des doses supérieures à celles approuvées sont prises pendant de longues périodes, il se peut qu'on observe une suppression corticosurrénalienne importante. On a observé de très rares cas de crise aiguë d'insuffisance surrénalienne chez des enfants exposés à des doses plus élevées que la posologie approuvée (généralement 1 000 mcg par jour et plus) pendant de longues périodes (plusieurs mois ou plusieurs années); les caractéristiques observées comprenaient l'hypoglycémie et des séquelles de conscience réduite ou de convulsions. Les situations qui pourraient déclencher une crise aiguë d'insuffisance surrénalienne comprennent l'exposition à un traumatisme, une intervention chirurgicale, une infection ou toute réduction rapide de la posologie. Les patients recevant des doses supérieures à celles approuvées doivent faire l'objet d'une prise en charge étroite, et la dose doit être réduite graduellement.

L'utilisation à long terme de propionate de fluticasone en inhalation à des doses quotidiennes supérieures à la dose recommandée peut entraîner une certaine suppression surrénalienne. La surveillance de la réserve surrénalienne peut être indiquée. Il peut s'avérer nécessaire de réduire graduellement la dose inhalée. Le traitement par APO-FLUTICASONE HFA en inhalation doit être poursuivi à une dose suffisante pour maîtriser l'asthme.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1. Voie d'administration, formes pharmaceutiques/concentrations, ingrédients non médicinaux.

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation orale	Aérosol pour inhalation, 50, 125, 250 mcg/vaporisation dosée	1,1,1,2-tétrafluoroéthane (HFA-134a)

Aérosol pour inhalation

APO-FLUTICASONE HFA (propionate de fluticasone) en aérosol pour inhalation est offert en aérosol-doseur sous pression, constitué d'une cartouche en aluminium munie d'une valve doseuse. La cartouche de 50 mcg est logée dans un dispositif d'actionnement/adaptateur de couleur pêche. La cartouche de 125 mcg est logée dans un dispositif d'actionnement/adaptateur de couleur orange. La cartouche de 250 mcg est logée dans un dispositif d'actionnement/adaptateur de couleur rouge-brun.

Lorsque ce dispositif n'est pas utilisé, son embout buccal est recouvert d'un capuchon antipoussière.

APO-FLUTICASONE HFA en aérosol pour inhalation comporte une suspension de propionate de fluticasone dans le gaz propulseur HFA-134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane).

APO-FLUTICASONE HFA en aérosol pour inhalation est offert en trois concentrations : 50, 125 ou 250 mcg/vaporisation. APO-FLUTICASONE HFA en aérosol pour inhalation aux concentrations de 50, 125 ou 250 mcg est offert dans des contenants de 120 doses.

Ce produit ne contient pas de chlorofluorocarbure (CFC) comme gaz propulseur.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il est essentiel d'aviser les patients qu'APO-FLUTICASONE HFA (propionate de fluticasone) est un agent préventif qui doit être pris quotidiennement aux intervalles recommandés par leur médecin et ne doit pas être utilisé comme traitement aigu contre une crise d'asthme.

Il faut conseiller aux patients d'informer les médecins qu'ils consulteront par la suite qu'ils ont déjà utilisé des corticostéroïdes.

Arrêt du traitement

Il ne faut pas arrêter brusquement le traitement par APO-FLUTICASONE HFA, mais diminuer graduellement la posologie.

Oreilles/nez/gorge

Voir [Système immunitaire](#), [Candidose](#).

Endocrinologie et métabolisme

Remplacement d'un corticostéroïde systémique par un corticostéroïde en inhalation

Il est nécessaire de faire preuve de prudence chez les patients asthmatiques qui passent d'un corticostéroïde systémique à un corticostéroïde en inhalation, car des décès attribuables à l'insuffisance surrénalienne sont survenus pendant et après le passage d'un traitement à l'autre. Chez les patients traités par des corticostéroïdes oraux, on doit d'abord ajouter APO-FLUTICASONE HFA à la corticothérapie orale existante, puis réduire cette dernière graduellement.

On doit surveiller régulièrement les patients qui présentent une suppression corticosurrénalienne et réduire la dose de corticostéroïde oral avec précaution. Certains patients qui passent d'un autre corticostéroïde en inhalation ou d'un corticostéroïde oral au propionate de fluticasone en inhalation demeurent à risque d'une diminution de la réserve surrénalienne pendant une très longue période après le passage au propionate de fluticasone en inhalation.

Après l'interruption d'une corticothérapie systémique, un certain nombre de mois sont nécessaires pour le rétablissement de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS). Pendant cette période de suppression de la fonction HHS, les patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne en cas de traumatisme, d'intervention chirurgicale ou d'infections, en particulier de gastro-entérite. Bien que, dans ce cas, APO-FLUTICASONE HFA puisse maîtriser les symptômes de l'asthme, il ne produit pas l'action corticostéroïde systémique nécessaire pour faire face à ces urgences. Le médecin pourrait envisager de prescrire des corticostéroïdes oraux à utiliser en période de stress (p. ex. aggravation des crises d'asthme, infections pulmonaires, interventions chirurgicales) (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Pendant les périodes de stress ou une crise d'asthme grave, les patients chez qui l'on a arrêté les corticostéroïdes systémiques doivent être informés de reprendre immédiatement les corticostéroïdes systémiques et de communiquer avec leur médecin pour obtenir des directives supplémentaires. Il faut aviser ces patients de porter une carte d'avertissement indiquant qu'ils pourraient avoir besoin de corticostéroïdes systémiques supplémentaires pendant les périodes de stress ou lors d'une crise d'asthme grave. Pour évaluer le risque d'insuffisance surrénalienne dans les situations d'urgence, des tests de routine périodiques de la fonction corticosurrénalienne (dont une mesure du taux de cortisol en début de matinée et le soir) doivent être effectués chez tous les patients. Un taux de cortisol au repos en début de matinée ne peut être considéré comme étant normal que s'il chute au niveau du taux normal moyen ou près de celui-ci.

Le passage des patients d'un corticostéroïde systémique à APO-FLUTICASONE HFA peut dévoiler des états allergiques qui se manifestent en dehors des voies pulmonaires et qui ont été précédemment supprimés par la corticothérapie systémique (p. ex. rhinite, conjonctivite, eczéma). Ces allergies doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique à l'aide d'un antihistaminique ou d'une préparation topique, y compris les corticostéroïdes topiques.

Le remplacement d'un corticostéroïde systémique par un corticostéroïde en inhalation doit se faire de façon graduelle et sous la supervision étroite du médecin, car le sevrage peut entraîner des symptômes systémiques (p. ex. douleurs musculaires ou articulaires, lassitude, dépression) en dépit du maintien ou même de l'amélioration de la fonction respiratoire. En pareil cas, il faut suivre les lignes directrices présentées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Effets systémiques

Des effets systémiques peuvent survenir avec tout corticostéroïde en inhalation, particulièrement lorsque le médicament est prescrit à des doses élevées pendant de longues périodes; ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire qu'avec les corticostéroïdes oraux (voir [5 SURDOSAGE](#)). Les effets systémiques possibles comprennent le syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde, une suppression surrénalienne, un retard de croissance chez les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, la cataracte, le glaucome et la chorioretinopathie séreuse centrale. Il est donc important d'ajuster la posologie du corticostéroïde en inhalation à la dose la plus faible permettant une maîtrise efficace (voir [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Une maîtrise inadéquate de certaines maladies chroniques, comme l'asthme, ou le recours aux corticostéroïdes à des fins thérapeutiques peuvent ralentir la vitesse de croissance chez les enfants et les adolescents. Les médecins doivent suivre de près la croissance des enfants et des adolescents qui reçoivent des corticostéroïdes, quelle que soit la voie d'administration utilisée, et évaluer les bienfaits de la corticothérapie ainsi que de la maîtrise de l'asthme obtenue par rapport au risque de suppression de la croissance si la croissance de tout enfant ou adolescent semble ralentie.

Les effets à long terme du propionate de fluticasone chez les sujets humains demeurent inconnus. Les effets locaux du médicament sur les processus de développement ou immunologiques au niveau de la bouche, du pharynx, de la trachée et des poumons sont inconnus. Il n'existe pas non plus de données sur ses effets systémiques possibles à long terme (voir [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

L'utilisation à long terme de corticostéroïdes en inhalation par voie orale peut influencer sur le

métabolisme osseux normal et entraîner ainsi une perte de densité minérale osseuse. Chez les patients présentant des facteurs de risque importants de diminution du contenu minéral osseux, comme une consommation chronique d'alcool, le tabagisme, l'âge, un mode de vie sédentaire, des antécédents familiaux forts d'ostéoporose ou une utilisation chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse (p. ex. anticonvulsivants et corticostéroïdes), APO-FLUTICASONE HFA pourrait présenter un risque supplémentaire.

Pendant la période qui a suivi la commercialisation du produit, des interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique ont été signalées chez des patients recevant le propionate de fluticasone par voie intranasale ou en inhalation et le ritonavir, entraînant des effets systémiques liés aux corticostéroïdes, y compris des cas de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'APO-FLUTICASONE HFA et de ritonavir doit être évitée, à moins que les bienfaits possibles pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Effets métaboliques

Certaines personnes peuvent présenter une plus grande sensibilité aux effets des corticostéroïdes en inhalation que la plupart des patients.

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

De très rares cas d'augmentations de la glycémie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) ont été signalés, et il faut en tenir compte lorsqu'on prescrit APO-FLUTICASONE HFA à des patients ayant des antécédents de diabète.

Hématologie

Affections à éosinophiles

Dans de rares cas, les patients qui prennent du propionate de fluticasone en inhalation peuvent présenter des affections systémiques à éosinophiles, certains patients présentant des caractéristiques cliniques de vasculite évoquant un syndrome de Churg et Strauss, une affection souvent traitée par un corticostéroïde systémique. Ces événements sont généralement, mais pas toujours, associés à la réduction de la dose ou à l'arrêt de la corticothérapie par voie orale après l'introduction du propionate de fluticasone. Des cas graves d'affections à éosinophiles ont également été signalés avec d'autres corticostéroïdes en inhalation dans ce contexte clinique. Les médecins devraient être vigilants afin de déceler tout cas d'éosinophilie, d'éruption vasculitique, d'aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques ou de neuropathie qui se manifestent chez leurs patients. On n'a pas établi de lien de causalité entre le propionate de fluticasone et ces affections sous-jacentes.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

Système immunitaire

Candidose

Le propionate de fluticasone administré aux doses thérapeutiques provoque fréquemment l'apparition de *Candida albicans* (muguet) dans la bouche et la gorge. L'apparition d'une candidose laryngo-pharyngée suscite de l'inquiétude, car on ignore l'étendue de sa pénétration dans les voies respiratoires. Les patients pourraient trouver utile de se gargariser et de se rincer la bouche avec de l'eau après la prise du propionate de fluticasone. La candidose

symptomatique peut être traitée au moyen d'un antifongique topique tout en continuant à prendre APO-FLUTICASONE HFA.

Infection

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et de nouvelles infections peuvent survenir. Les patients qui prennent des immunodépresseurs sont plus susceptibles de contracter une infection que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des conséquences plus graves, voire mortelles, chez les adolescents sensibles ou les adultes sous corticothérapie. Les adolescents et les adultes qui n'ont jamais contracté ces maladies doivent prendre grand soin d'éviter toute exposition durant la corticothérapie. La façon dont la dose, la voie d'administration et la durée de l'administration de corticostéroïdes influent sur le risque d'infection disséminée n'est pas connue. La contribution au risque de la maladie sous-jacente ou de la corticothérapie antérieure est inconnue. En cas d'exposition au virus de la varicelle, un traitement prophylactique par l'immunoglobuline contre la varicelle et le zona (VZIG) peut être indiqué. En cas d'exposition à la rougeole, il peut être indiqué d'administrer des immunoglobulines provenant de plusieurs donneurs par voie intramusculaire en guise de traitement prophylactique. Si le patient contracte la varicelle, on peut envisager un traitement par des antiviraux.

Surveillance et épreuves de laboratoire

L'utilisation croissante de bronchodilatateurs en inhalation à action rapide pour maîtriser les symptômes indique une détérioration de la maîtrise de l'asthme. Une détérioration soudaine et progressive de la maîtrise de l'asthme peut mettre la vie en danger; dans ce cas, il faut envisager d'augmenter la dose de corticostéroïde. Il faut aviser les patients de communiquer avec leur médecin s'ils estiment que le soulagement obtenu avec un bronchodilatateur à courte durée d'action devient moins efficace ou s'ils ont besoin de plus d'inhalations que d'habitude. Pendant de tels épisodes, les patients peuvent avoir besoin d'un traitement par des corticostéroïdes systémiques.

APO-FLUTICASONE HFA n'est pas indiqué pour le soulagement rapide du bronchospasme, mais pour le traitement régulier et quotidien de l'inflammation sous-jacente. Les patients auront besoin d'un bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action (p. ex. salbutamol) pour soulager les symptômes aigus de l'asthme. Il n'existe aucune donnée indiquant qu'une maîtrise de l'asthme bronchique peut être obtenue par l'administration d'APO-FLUTICASONE HFA en quantités supérieures aux doses recommandées.

Au cours d'un traitement à long terme, il faut évaluer périodiquement la fonction de l'axe HHS et l'état hématologique des patients.

On recommande de surveiller régulièrement la taille des enfants qui reçoivent un traitement prolongé par des corticostéroïdes en inhalation (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Chez les patients à risque qui suivent un traitement d'entretien par APO-FLUTICASONE HFA, il faut également envisager de surveiller les effets sur les os et sur les yeux (cataracte, glaucome et chorioretinopathie séreuse centrale).

Ophtalmologie

Des cas de glaucome, d'augmentation de la pression intraoculaire, de cataractes et de chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) ont été signalés chez des patients après l'administration à long terme de corticostéroïdes en inhalation. Par conséquent, une surveillance

étroite s'impose chez les patients présentant un changement de la vision ou ayant des antécédents d'augmentation de la pression intraoculaire, de glaucome, de cataracte ou de CRSC.

Appareil respiratoire

Comme c'est le cas avec d'autres traitements par inhalation, il peut se produire un bronchospasme paradoxal caractérisé par un accroissement immédiat de la respiration sifflante après administration. On doit traiter cette affection immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur en inhalation à action rapide (p. ex. le salbutamol) pour soulager les symptômes aigus d'asthme. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration d'APO-FLUTICASONE HFA, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instaurer un autre traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Santé sexuelle

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du médicament sur la fertilité chez l'humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction et tératologie](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés portant sur l'emploi du propionate de fluticasone chez les femmes enceintes, et l'innocuité de cet agent durant la grossesse n'a pas été établie adéquatement. APO-FLUTICASONE HFA ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

On dispose de données limitées provenant d'une étude épidémiologique et observationnelle portant sur l'utilisation du propionate de fluticasone chez les femmes enceintes.

Les résultats d'une étude épidémiologique rétrospective, fondée sur la base de données de recherche sur la pratique générale du Royaume-Uni (GPRD, *General Practice Research Database*), n'ont pas révélé un risque accru de malformations congénitales importantes après l'exposition au propionate de fluticasone au cours du premier trimestre de grossesse comparativement à d'autres corticostéroïdes en inhalation.

Comme les autres glucocorticoïdes, le propionate de fluticasone est tératogène chez les rongeurs (voir [Toxicologie](#)). Les effets indésirables caractéristiques des corticostéroïdes puissants ne sont observés qu'à des doses entraînant une exposition systémique élevée; l'administration par inhalation assure une exposition systémique minime. La pertinence de ces données chez l'humain n'a pas encore été établie, car on n'a pas effectué d'essais cliniques bien contrôlés portant sur le risque fœtal chez l'humain. Les nourrissons nés de mères ayant reçu de fortes doses de glucocorticoïdes durant la grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de pouvoir déceler tout signe d'hyposurréalisme.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Les glucocorticoïdes sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion du propionate de fluticasone dans le lait maternel humain n'a pas été étudiée. Après avoir obtenu des taux plasmatiques mesurables après l'administration sous-cutanée de propionate de fluticasone à

des rates de laboratoire en lactation, on a constaté la présence du médicament dans le lait maternel. Cependant, il est probable que les taux plasmatiques soient faibles chez les patientes après l'administration de propionate de fluticasone en inhalation aux doses recommandées. L'utilisation du propionate de fluticasone chez les mères qui allaitent exige d'évaluer les bienfaits possibles du médicament par rapport aux risques potentiels pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

En raison de données cliniques limitées dans ce groupe d'âge, APO-FLUTICASONE HFA en aérosol pour inhalation n'est pas actuellement recommandé pour les enfants de moins de 12 mois. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Dispositifs d'espacement

Les dispositifs d'espacement peuvent être utilisés chez les patients qui ont de la difficulté à synchroniser le déclenchement d'un aérosol-doseur avec l'inhalation du médicament. La posologie d'APO-FLUTICASONE HFA doit être ajustée en fonction la réponse individuelle. Chez les patients dont l'asthme a été stabilisé sans le recours à un dispositif d'espacement, il se peut que la poursuite du traitement avec un tel dispositif nécessite un ajustement posologique. L'utilisation de dispositifs d'espacement différents peut entraîner des effets variables sur la libération du médicament (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Utilisation avec des dispositifs](#)

[d'espacement](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En général, la corticothérapie en inhalation peut être associée à une incidence accrue de complications oculaires proportionnelle à la dose, une réduction de la densité osseuse, une suppression de la réponse de la fonction de l'axe HHS au stress, et un ralentissement de la vitesse de croissance chez les enfants et les adolescents. Ces effets indésirables n'ont été signalés que rarement dans le cadre d'essais cliniques portant sur le propionate de fluticasone.

Les corticostéroïdes en inhalation administrés pour le traitement de l'asthme ou de la rhinite peuvent exacerber le glaucome. Chez les patients atteints d'un glaucome établi qui ont besoin d'un traitement à long terme par des corticostéroïdes en inhalation, il est prudent de mesurer la pression intraoculaire avant de commencer à prendre le corticostéroïde en inhalation et de la surveiller par la suite. Chez les patients qui ne sont pas atteints de glaucome établi, mais qui présentent un risque d'hypertension intraoculaire (p. ex. les personnes âgées), la pression intraoculaire doit être surveillée à des intervalles appropriés.

Chez les patients âgés traités par des corticostéroïdes en inhalation, la prévalence des cataractes nucléaires et sous-capsulaires postérieures est probablement faible, mais elle augmente en fonction de la dose quotidienne et de la dose cumulative totale. Certains cofacteurs, comme le tabagisme, l'exposition aux rayons ultraviolets B ou le diabète, peuvent augmenter le risque. Les enfants peuvent être moins sensibles.

Une maîtrise inadéquate de certaines maladies chroniques, comme l'asthme, ou le recours aux

corticostéroïdes à des fins thérapeutiques peuvent ralentir la vitesse de croissance chez les enfants et les adolescents. Les médecins doivent suivre de près la croissance de tous les enfants qui reçoivent des corticostéroïdes, quelle que soit la voie d'administration utilisée, et évaluer les bienfaits de la corticothérapie ainsi que la maîtrise de l'asthme obtenue par rapport au risque d'inhibition de la croissance si la croissance de tout enfant ou adolescent semble ralentie.

L'ostéoporose et les fractures sont les principales complications du traitement à long terme de l'asthme par des corticostéroïdes administrés par voie parentérale ou orale. Le traitement par corticostéroïdes en inhalation est également associé à une perte osseuse liée à la dose, bien que le niveau de risque soit beaucoup moins élevé que celui associé aux corticostéroïdes oraux. Ce risque peut être réduit par une œstrogénothérapie substitutive chez les femmes ménopausées, et par un ajustement de la dose quotidienne de corticostéroïde en inhalation à la dose minimale requise pour maintenir une maîtrise optimale de l'asthme. On ne sait pas encore si la prise de doses importantes de corticostéroïdes en inhalation avant l'âge de 30 ans peut avoir un effet négatif sur la densité osseuse maximale atteinte pendant la jeunesse. Le fait de ne pas pouvoir atteindre une densité osseuse maximale pendant la jeunesse pourrait augmenter le risque de fracture ostéoporotique lorsque ces personnes atteignent l'âge de 60 ans ou plus.

Aucun effet secondaire majeur attribuable à l'utilisation du propionate de fluticasone n'a été signalé. Les effets indésirables observés lors des études cliniques contrôlées qui portaient sur le propionate de fluticasone ont été surtout ceux qui sont généralement liés à l'asthme. Hormis l'asthme et les événements connexes, ainsi que les événements pharmacologiquement prévisibles (candidose et enrouement), on n'a noté aucune tendance liée à la dose. Les effets indésirables signalés par les patients traités par le propionate de fluticasone étaient semblables à ceux signalés par les patients traités par le dipropionate de béclométhasone.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

Utilisation chez les adolescents et les adultes (âgés de 16 ans et plus)

Le tableau suivant présente les événements indésirables considérés par l'investigateur comme potentiellement liés au médicament, qui sont survenus à une fréquence de 3 % ou plus dans n'importe quel groupe de traitement au cours d'essais cliniques comparant le propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation et le propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation contenant du CFC, à une dose de 500 mcg deux fois par jour pendant un an.

Tableau 2. Incidence des effets indésirables (pourcentage de patients) survenus à une fréquence \geq 3 % au cours des essais cliniques menés chez des patients adolescents et adultes

Événement indésirable	Propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation 500 mcg 2 f.p.j. (n = 366) (%)	Propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation contenant du CFC commegaz propulseur 500 mcg 2 f.p.j. (n = 371) (%)
Enrouement ¹ /dysphonie	7	7
Candidose orale ¹	6	7
Asthme et événements connexes	6	5
Mal de gorge	4	2

¹ Les patients pourraient trouver utile de se gargariser et de se rincer la bouche avec de l'eau après la prise du propionate de fluticasone.

De très rares cas d'anxiété, de troubles du sommeil et de changements de comportement, y compris l'hyperactivité et l'irritabilité (surtout chez les enfants et les adolescents), ont été signalés.

On a fait état de cas fréquents de contusions (ecchymoses).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Chez des enfants de 4 à 16 ans recevant du propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation, l'incidence et la nature des événements indésirables, qu'ils soient considérés par l'investigateur comme liés ou non au médicament, étaient semblables à ceux observés dans le groupe recevant le propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation contenant du CFC. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés étaient l'infection des voies respiratoires supérieures, les céphalées, les infections virales, l'irritation de la gorge et la rhinite.

Chez des enfants de 12 mois à 4 ans recevant du propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation, la nature des événements indésirables concordait avec ce qui était attendu pour cette population de sujets. La majorité des événements indésirables signalés touchaient principalement le système otorhinolaryngologique et les voies respiratoires inférieures. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés, qu'ils soient considérés par l'investigateur comme liés ou non au médicament, étaient l'infection des voies respiratoires supérieures, la toux, la fièvre, l'asthme et la rhinite.

En général, l'incidence et la nature des événements indésirables signalés chez les patients qui prenaient du propionate de fluticasone et chez ceux qui prenaient la préparation de propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation contenant du CFC étaient semblables.

De très rares cas d'anxiété, de troubles du sommeil et de changements de comportement, y compris l'hyperactivité et l'irritabilité (surtout chez les enfants et les adolescents), ont été signalés.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

En plus des événements indésirables signalés au cours des essais cliniques, les événements suivants ont été observés à l'échelle mondiale lors de l'utilisation de toute préparation de propionate de fluticasone et de salmétérol, peu importe l'indication. Ces événements ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du lien de causalité avec le propionate de fluticasone ou d'une combinaison de ces facteurs.

Troubles endocriniens

Rares : syndrome de Cushing, aspect cushingoïde, suppression surrénalienne, retard de croissance (chez les enfants et les adolescents), diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome

Infections et infestations

Rares : candidose œsophagienne

Troubles du système immunitaire

Peu fréquents : réactions d'hypersensibilité cutanée

Très rares : réactions d'hypersensibilité se manifestant par un œdème de Quincke (principalement un œdème facial et oropharyngé), symptômes respiratoires (dyspnée ou bronchospasme) et réactions anaphylactiques

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rares : hyperglycémie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très rares : ostéonécrose (particulièrement lors de l'utilisation antérieure ou concomitante de corticostéroïdes systémiques [p. ex. par voie intraveineuse ou orale])

Troubles psychiatriques

Très rares : anxiété, troubles du sommeil et changements de comportement, y compris l'hyperactivité et l'irritabilité (surtout chez les enfants et les adolescents)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Très rares : bronchospasme paradoxal (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Dans des circonstances normales, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone sont faibles après l'administration par inhalation, en raison d'un métabolisme de premier passage important et d'une clairance systémique élevée médiée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 dans l'intestin et le foie. Par conséquent, il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives soient associées au propionate de fluticasone.

Une étude d'interactions médicamenteuses réalisée chez des sujets en bonne 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. Pendant la période qui a suivi la commercialisation du produit, des interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique ont été signalées chez des patients recevant le propionate de fluticasone par voie intranasale ou en inhalation et le ritonavir, entraînant des effets systémiques liés aux corticostéroïdes, y compris des cas de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne. Par conséquent, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que les bienfaits possibles pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes.

Cette 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. Toutefois, depuis la commercialisation du produit à l'échelle mondiale, il y a eu quelques cas de suppression corticosurrénalienne associée à l'utilisation concomitante d'antifongiques azolés et de propionate de fluticasone en inhalation.

Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex. le kétoconazole) étant donné le risque d'exposition systémique accrue au propionate de fluticasone.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 3. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Type de médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Ritonavir	EC, AC	Effets systémiques, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénalienne	L'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu).

Type de médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450	EC	Augmentation de l'exposition systémique au propionate de fluticasone	La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu).
Acide acétylsalicylique	T		En présence d'hypoprothrombinémie, l'administration concomitante de corticostéroïdes et d'acide acétylsalicylique impose la prudence.

Légende : EC = essai clinique; AC = après la commercialisation; T = théorique

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le propionate de fluticasone est un glucocorticostéroïde anti-inflammatoire très puissant. Lorsqu'il est administré par inhalation à des doses thérapeutiques, il a une action anti-inflammatoire directe à l'intérieur des poumons, ce qui réduit les symptômes et les exacerbations de l'asthme et réduit les effets indésirables comparativement aux corticostéroïdes systémiques.

10.2 Pharmacodynamie

Le propionate de fluticasone a de nombreuses caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques semblables à celles des autres glucocorticoïdes en inhalation, utilisés pour le traitement de l'asthme. Cependant, contrairement à ces autres corticostéroïdes, le propionate de fluticasone avalé après inhalation orale ne passe pratiquement pas dans la circulation générale en raison d'une absorption gastro-intestinale incomplète combinée à une élimination métabolique importante de premier passage.

Le propionate de fluticasone a fait l'objet de tests visant un large éventail d'activités corticostéroïdes hormonales ou antihormonales. Pour assurer une exposition systémique significative, le propionate de fluticasone a été administré par voie sous-cutanée à des rats et à des souris. Il s'est avéré dénué de toute activité androgénique, anabolique, œstrogénique et antigonadotropique. Le propionate de fluticasone a fait preuve d'une certaine activité progestative chez le lapin tout juste sevré, sensibilisé par les œstrogènes. Il a également montré une certaine activité antiandrogénique et anticœstrogénique. Une faible activité antianabolique, autre caractéristique des glucocorticoïdes puissants, a été observée chez le rat castré. Le propionate de fluticasone n'a pas eu d'activité minéralocorticoïde, mais a provoqué une diurèse et une excrétion urinaire importantes de sodium et de potassium.

10.3 Pharmacocinétique

Après une administration intraveineuse, la pharmacocinétique du propionate de fluticasone est

proportionnelle à la dose.

Absorption : On a estimé la biodisponibilité absolue du propionate de fluticasone en comparant les données pharmacocinétiques de cet agent administré par inhalation et par voie intraveineuse obtenues dans une même étude et dans plusieurs études. Chez des sujets adultes en bonne santé, la biodisponibilité systémique absolue du propionate de fluticasone contenu dans une préparation en aérosol pour inhalation était de 10,9 %. L'absorption systémique du propionate de fluticasone se fait en grande partie par les poumons. Elle est rapide au début, puis ralentit. Comme la biodisponibilité de la portion avalée d'une dose inhalée qui atteint le tractus gastro-intestinal est pratiquement nulle, en raison d'une absorption incomplète et d'un métabolisme de premier passage important, l'absorption systémique refléterait la quantité de médicament qui atteint les poumons.

Distribution : Le propionate de fluticasone est largement distribué dans l'organisme. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 4,2 L/kg. Le pourcentage de propionate de fluticasone lié aux protéines plasmatiques humaines est en moyenne de 99 %.

Métabolisme : Le propionate de fluticasone est largement métabolisé par l'enzyme CYP3A4 en dérivé inactif de l'acide carboxylique.

Élimination : Après l'administration de doses uniques par voie intraveineuse à des volontaires en bonne santé, la clairance du propionate de fluticasone était de 900 mL/min, la clairance rénale (0,11 mL/min) représentant moins de 1 %. Les concentrations plasmatiques maximales de propionate de fluticasone sont réduites d'environ 98 % en moins de 3 à 4 heures; seules de faibles concentrations plasmatiques sont associées à la demi-vie terminale, qui est d'environ 8 heures. Des études menées avec du propionate de fluticasone radiomarqué et non marqué, administré par voie orale à des volontaires humains, indiquent que la majeure partie (87 à 100 %) de la dose est excrétée dans les fèces, jusqu'à 75 % sous forme inchangée, selon la dose administrée. Entre 1 % et 5 % de la dose est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine.

Chez l'animal et l'humain, le gaz propulseur HFA-134a a été rapidement éliminé dans l'air expiré, sans aucun signe de métabolisme ni d'accumulation dans l'organisme. Le délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) et le temps de séjour moyen sont tous les deux extrêmement brefs, d'où l'apparition passagère du HFA-134a dans le sang sans aucun signe d'accumulation.

Utilisation avec des dispositifs d'espacement

Les dispositifs d'espacement peuvent être utilisés chez les patients qui ont de la difficulté à synchroniser le déclenchement de l'aérosol-doseur APO-FLUTICASONE HFA avec l'inhalation du médicament. Plusieurs études de petite envergure ont étudié la performance du dispositif d'espacement et l'exposition systémique au propionate de fluticasone.

Une étude croisée a été réalisée dans le but de comparer l'utilisation du dispositif d'espacement BABYHALER et de la chambre de retenue valvée (CRV) AEROCHAMBER PLUS chez des enfants âgés de 1 à < 4 ans. Après l'administration de propionate de fluticasone à raison de 100 mcg deux fois par jour à l'aide du dispositif d'espacement BABYHALER, l'exposition systémique a été environ 50 % plus faible comparativement au même traitement administré à l'aide de la CRV AEROCHAMBER PLUS munie d'un masque facial (52 pg•h/mL [34-64] p/r à 97 pg•h/mL [85-113], respectivement). L'exposition systémique au propionate de fluticasone a

été faible, quel que soit le dispositif d'espacement utilisé.

Une analyse pharmacocinétique de population distincte sur le propionate de fluticasone a également été réalisée à l'aide des données à l'état d'équilibre provenant de 4 essais cliniques contrôlés et de données additionnelles issues d'une étude croisée et à dose unique distincte. Cette analyse de cohortes combinées comprenait des adultes et des enfants (n = 269), dont 268 ont été traités par le propionate de fluticasone. Chez les enfants de moins de 4 ans, le propionate de fluticasone a été administré à l'aide d'une CRV AEROCHAMBER PLUS dotée d'un masque facial.

Parmi les 268 patients traités, on a recueilli les données à l'état d'équilibre de 197 patients âgés de 1 an ou plus qui avaient reçu du propionate de fluticasone à 50 mcg administré à raison de 100 mcg deux fois par jour. Les données sur l'exposition à une dose unique provenant de 22 autres enfants asthmatiques âgés de 4 à 11 ans ont été tirées de l'étude croisée durant laquelle les patients ont reçu 6 inhalations de propionate de fluticasone à 50 mcg (c.-à-d. 300 mcg) avec ou sans CRV AEROCHAMBER PLUS.

Comme l'illustre le tableau 4, la stratification des données sur l'exposition en fonction de l'âge indique que l'exposition systémique au propionate de fluticasone à l'état d'équilibre (administration de propionate de fluticasone à raison de 100 mcg deux fois par jour) a été similaire chez les enfants âgés de 1 à < 4 ans et chez les adolescents de ≥ 12 ans et les adultes. L'exposition a été plus faible chez les enfants de 4 à 11 ans qui n'avaient pas eu recours à une CRV.

Tableau 4. Exposition systémique au propionate de fluticasone après l'administration de propionate de fluticasone à raison de 100 mcg 2 f.p.j.

Âge	Chambre de rétention valvée	N	ASC _{0-∞} , pg•h/mL (IC à 95 %)	C _{max} , pg/mL (IC à 95 %)
De 1 à < 4 ans	Oui	164	141 (129-155)	20,0 (19-22)
De 4 à 11 ans	Non	13	68 (48-97)	11,4 (8-16)
≥ 12 ans	Non	20	122 (82-180)	17,9 (13-25)

La plus faible exposition au propionate de fluticasone observée chez les enfants de 4 à 11 ans qui n'ont pas eu recours à une CRV pourrait traduire l'incapacité pour les enfants à synchroniser le déclenchement de l'aérosol-doseur et l'inhalation du médicament.

On a évalué l'effet du recours à une CRV sur l'exposition au propionate de fluticasone dans une étude croisée et à dose unique réalisée chez des patients de 4 à 11 ans ayant reçu 6 inhalations de propionate de fluticasone à 50 mcg (c.-à-d. une dose totale de 300 mcg). Dans cette étude, le recours à une CRV a augmenté l'exposition systémique au propionate de fluticasone (tableau 5), corrigeant possiblement l'incapacité des enfants à synchroniser le déclenchement du dispositif d'administration et l'inhalation du médicament.

Tableau 5. Exposition systémique au propionate de fluticasone après l'administration d'une dose unique de propionate de fluticasone de 300 mcg

Âge	Chambre de rétention valvée	N	ASC _(0-∞) , pg•h/mL (IC à 95 %)	C _{max} , pg/mL (IC à 95 %)
-----	-----------------------------	---	--	--------------------------------------

De 4 à 11 ans	Oui	22	367 (296-454)	60,9 (51,7-71,7)
De 4 à 11 ans	Non	21	138 (111-172)	23,1 (19,5-27,4)

Dans l'ensemble, l'analyse pharmacocinétique de population sur le propionate de fluticasone a révélé que l'âge, le sexe, la race ou le poids corporel n'ont aucun effet pertinent sur le plan clinique sur la clairance et le volume de distribution apparents.

Évaluation *in vitro* de l'efficacité des dispositifs d'espacement chez des enfants

Des études *in vitro* de caractérisation de la dose ont été menées afin d'évaluer l'administration de propionate de fluticasone au moyen de CRV munies de masque facial. Ces études ont été réalisées avec deux CRV différentes et deux masques faciaux différents (taille petite et moyenne) employés à des débits inspiratoires de 8,0 et 12,0 L/min avec des durées de rétention du souffle de 0, 2, 5 et 10 secondes. Les débits ont été choisis pour qu'ils soient représentatifs des débits inspiratoires observés chez des enfants âgés de 2 à 5 ans et de plus de 5 ans, respectivement. La dose moyenne de propionate de fluticasone administrée par la CRV munie d'un masque facial était inférieure à la dose de 50 mcg de propionate de fluticasone administrée directement par l'embout buccal du dispositif d'actionnement. Les résultats obtenus ont été similaires avec les deux CRV (voir le tableau 6 pour les données sur la CRV AEROCHAMBER PLUS). À tous les débits utilisés dans le cadre de ces études, la fraction de particules fines (environ 1 à 5 mcm) représentait de 78 à 84 % de la dose administrée, ce qui correspond au retrait de la fraction de particules plus grosses par la CRV. En revanche, la fraction de particules fines d'APO-FLUTICASONE HFA administré sans le recours à une CRV représente généralement de 42 à 55 % de la dose administrée à un débit standard de 28,3 L/min. Ces données semblent indiquer que, même à de faibles débits et avec des temps de rétention du souffle prolongés, comme ceux qui prévalent habituellement dans des situations réelles avec de jeunes enfants, une quantité adéquate de propionate de fluticasone peut être administrée aux enfants à l'aide d'une CRV et d'un masque facial aux doses recommandées.

Tableau 6. Apport du médicament *in vitro* à l'aide de la chambre de rétention valvée AEROCHAMBER PLUS et d'un masque facial

Âge	Masque facial	Débit (L/min)	Durée de rétention (secondes)	Apport moyen du médicament par la CRV AEROCHAMBER PLUS (mcg/vaporisation)	Poids corporel 50 ^e percentile (kg)*	Médicament libéré par vaporisation (mcg/kg)†
De 2 à 5 ans	Petit	8,0	0	7,3	12,3-18,0	0,4-0,6
			2	6,8		0,4-0,6
			5	6,7		0,4-0,5
			10	7,7		0,4-0,6

De 2 à 5 ans	Moyen	8,0	0	7,8	12,3-18,0	0,4-0,6
			2	7,7		0,4-0,6
			5	8,1		0,5-0,7
			10	9,0		0,5-0,7
> 5 ans	Moyen	12,0	0	12,3	18,0	0,7
			2	11,8		0,7
			5	12,0		0,7
			10	10,1		0,6

* Tableaux de croissance des *Centers for Disease Control*, élaborés par le *National Center for Health Statistics* en collaboration avec le *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* (2000). L'intervalle correspond au poids corporel moyen du 50^e percentile chez les garçons et les filles aux âges indiqués.

† Une seule inhalation de propionate de fluticasone chez un adulte de 70 kg sans le recours à une CRV munie d'un masque facial libère environ 50 mcg, ou 0,6 mcg/kg.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Aérosol pour inhalation

Remettre le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal. Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), l'embout buccal orienté vers le bas, à l'abri du gel et de la lumière directe du soleil.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aérosol pour inhalation

Le contenu est sous pression. Le contenant peut exploser s'il est chauffé. Ne pas le placer dans l'eau chaude ni près des radiateurs, des poêles ni d'autres sources de chaleur. Même si le contenant semble vide, il ne faut pas le percer, ni l'incinérer, ni le conserver à des températures dépassant 30 °C.

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments en inhalation dans des contenants sous pression, l'effet thérapeutique de ce médicament peut diminuer lorsque la cartouche est froide.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

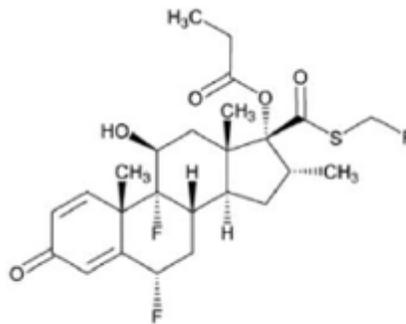
Substance pharmaceutique

Nom propre : propionate de fluticasone

Nom chimique : Acide androsta-1,4-diène-17-carbothionique, 6, 9-difluoro-11-hydroxy-16-méthyl-3-oxo-17-(1-oxopropoxy)-, (6 α , 11 β , 16 α , 17 α)-S-(fluorométhyl) ester, s-fluorométhyl 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -méthyl-3-oxo-17 α - propionyloxyandrosta-1,4-diène-17 β -carbothioate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₃₁F₃O₅S 500,57 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le propionate de fluticasone est une poudre blanche ou presque blanche. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le dichlorométhane et légèrement soluble dans l'alcool.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodologie et aspects démographiques de l'étude

Adultes et adolescents (âgés de 15 ans et plus)

Tableau 7. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'asthme

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe M/F
FLIT35	Multicentrique, internationale, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale PF (aérosol-doseur) 500 mcg, 2 f.p.j. DPB (aérosol-doseur) 1 000 mcg, 2 f.p.j. 6 semaines	82	50 (18-78 ans)	44/38
			72	52 (20-75 ans)	41/31
FLIT14	Multicentrique, internationale, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale PF (aérosol-doseur) 100 mcg, 2 f.p.j. DPB (aérosol-doseur) 200 mcg, 2 f.p.j. 4 semaines	129	46 (19-80 ans)	70/59
			132	46 (18-74 ans)	69/63
FLIT72	Multicentrique, internationale, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale PF (aérosol-doseur) 250 mcg, 2 f.p.j.	193	46 (18-78 ans)	100/93
		PF (IPS) 250 mcg, 2 f.p.j.	198	45 (16-91 ans)	108/90
		DPB (aérosol-doseur) 500 mcg, 2 f.p.j. 6 semaines	194	46 (15-90 ans)	98/96
FLIT26	Multicentrique, internationale, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale PF (aérosol-doseur) 750 mcg, 2 f.p.j. DPB (aérosol-doseur) 750 mcg, 2 f.p.j. 3 mois (évaluation principale de l'efficacité) avec une prolongation à long terme de 9 mois	142	48 (17-77 ans)	91/51
			132	52 (19-80 ans)	64/68

FLIP04	Multicentrique, internationale, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale			
		PF (aérosol-doseur) 750-1 500 mcg par jour	49	47,0 (17-72 ans)	28/21
		PF (aérosol-doseur) 750-1 500 mcg par jour 4 semaines	48	48,9 (25-69 ans)	24/24

DPB = dipropionate de béclométhasone; PF = propionate de fluticasone; f.p.j. = fois par jour; IPS = inhalateur de poudre sèche.

Principaux critères d'inclusion/d'exclusion :

Étude FLIT14 : Pour être admissibles, les sujets devaient avoir présenté a) des symptômes d'asthme pendant au moins 4 jours ou 4 nuits au cours des 14 derniers jours de la période de préinclusion ET b) soit une variation diurne d'au moins 20 % du débit expiratoire de pointe (DEP) au moins une fois par semaine au cours des 14 derniers jours de la période de préinclusion OU une réversibilité d'au moins 15 % à un bronchodilatateur en inhalation au cours des 12 mois précédant l'étude. Les sujets étaient exclus s'ils prenaient plus de 400 mcg de DPB ou de budésonide par jour avant la période de préinclusion, s'ils étaient incapables d'arrêter de prendre leur bronchodilatateur en inhalation de façon régulière pour le remplacer par le salbutamol, au besoin, ou s'ils avaient pris des corticostéroïdes oraux au cours du mois ou à au moins deux occasions au cours des six mois précédant la visite préliminaire.

Étude FLIT72 : Les sujets qui prenaient 400 à 600 mcg de corticostéroïdes en inhalation par jour étaient inclus dans l'étude s'ils avaient présenté des symptômes d'asthme pendant au moins 4 des 14 derniers jours de la période de préinclusion ou si une réversibilité d'au moins 15 % du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)₁ était observée après une dose de salbutamol comme bronchodilatateur. Les patients qui prenaient 600 à 1 000 mcg de corticostéroïdes en inhalation par jour étaient inclus dans l'étude si leurs symptômes étaient stables durant la période de préinclusion. Les sujets étaient exclus de l'étude s'ils avaient reçu des corticostéroïdes systémiques au cours du mois précédant la période de préinclusion ou à au moins 3 occasions au cours des 6 mois précédents.

Étude FLIT35 : Les sujets qui recevaient > 1 500 mcg/jour, mais ≤ 2 000 mcg/jour de DPB ou de budésonide et un traitement par un bêta2-agoniste et qui répondaient à au moins 2 des critères suivants : DEP matinal moyen au cours des 7 jours précédents représentant 70 % ou moins de la valeur normale prévue; réversibilité d'au moins 15 % du VEMS; variation diurne du DEP d'au moins 20 % pendant au moins 4 des 7 jours précédents; symptômes d'asthme (diurnes et nocturnes combinés) pendant au moins 4 des 7 jours précédents. Les sujets étaient exclus s'ils avaient pris des corticostéroïdes systémiques à au moins 4 occasions au cours des 6 mois précédant la période de préinclusion ou au cours des 4 semaines précédant la période de préinclusion, ou au cours de la période de préinclusion; s'ils avaient dû modifier leur médicament prophylactique contre l'asthme, s'ils avaient été hospitalisés en raison de l'asthme ou s'ils avaient eu une infection des voies respiratoires supérieures ou inférieures au cours du mois précédant le début de l'étude ou la période de préinclusion.

Étude FLIT26 : Les sujets qui recevaient au moins 1 000 mcg/jour de DPB ou de budésonide et qui répondaient à au moins deux des critères suivants : DEP matinal moyen au cours des 7 jours précédents représentant 70 % ou moins de la valeur normale prévue; réversibilité d'au moins 15 % du VEMS; variation diurne du DEP d'au moins 20 % pendant au moins 4 des 7 jours précédents; symptômes d'asthme durant un minimum de quatre périodes de 24 heures au cours des 7 jours précédents. Les sujets étaient exclus s'ils avaient eu recours à des corticostéroïdes systémiques au cours des 4 semaines précédant la période de préinclusion ou pendant la période de préinclusion; s'ils avaient pris des corticostéroïdes systémiques à plus de trois occasions au cours des 6 mois précédents; si un traitement par 2 000 mcg par jour ou plus de DPB ou de budésonide était en cours.

Étude FLIP04 : Les sujets qui ont reçu du DPB (600 à 1 500 mcg/jour) ou du budésonide (600 à 1 200 mcg/jour) au cours des 4 semaines précédentes et dont l'asthme n'était pas bien maîtrisé à la fin de la période de préinclusion. Les sujets étaient exclus s'ils avaient reçu des corticostéroïdes systémiques au cours du mois précédent.

Enfants (12 mois à 19 ans)

Tableau 8. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques menés auprès d'enfants de 12 mois à 19 ans atteints d'asthme

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe M/F
FLIT40	Multinationale, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale PF (aérosol-doseur) 100 mcg, 2 f.p.j.	197	10,4 (4-19 ans)	111/86
		DPB (aérosol-doseur) 200 mcg, 2 f.p.j. 6 semaines	201	10,6 (4-18 ans)	114/87
FLTB3047	Multicentrique, multinationale, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale PF (aérosol-doseur HFA) 100 mcg, 2 f.p.j.	158	9,3 (4-16 ans)	103/55
		PF (aérosol-doseur CFC) 100 mcg, 2 f.p.j. 4 semaines	157	9,3 (4-15 ans)	93/64
FAS30007	Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Médicament administré par inhalation orale à l'aide d'un dispositif d'espacement pédiatrique PF (aérosol-doseur HFA) 100 mcg, 2 f.p.j. Placebo, 2 f.p.j. 12 semaine s	79 81	28,0 mois (12-47 mois) 27,6 mois (12-47 mois)	57/22 52/29

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe M/F
FAS30009	Multicentrique, ouverte, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Médicament administré par inhalation orale à l'aide d'un dispositif d'espacement pédiatrique	471	31,1 mois (11-47 mois)	171/300
		PF (aérosol-doseur HFA) 100 mcg, 2 f.p.j.	154	30,7 mois (11-47 mois)	44/110
		CGS 5 mg 4 f.p.j. 52 semaines			
FLUPD/AH 90/N081	Multicentrique, ouverte, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Inhalation orale			
		PF (IPS) 50 mcg, 2 f.p.j. CGS 20 mg, 4 f.p.j.	110 115	8,5 (4,1-12,7 ans) 7,9 (4,1-12,9 ans)	64/46 66/49
		8 semaines			

DPB = dipropionate de béclométhasone; PF = propionate de fluticasone; f.p.j.= fois par jour; CGS = cromoglycate de sodium; IPS = inhalateur de poudre sèche.

Principaux critères d'inclusion/d'exclusion :

Étude FLIT40 : Les sujets ayant des antécédents cliniques d'asthme infantile, comme une bronchoconstriction ou de la toux, et qui n'avaient pas modifié leur médicament contre l'asthme ou n'avaient pas été hospitalisés pour leur asthme au cours des 4 dernières semaines. Les sujets qui prenaient 400 mcg ou moins de corticostéroïdes en inhalation (CSI) par jour, ou qui ne recevaient aucun CSI mais dont l'asthme était considéré par l'investigateur comme étant insuffisamment maîtrisé après un traitement par un bêta2-agoniste, le cromoglycate de sodium, le kétotifène ou un dérivé de la xanthine. Les sujets qui ne recevaient pas de CSI ou qui prenaient moins de 400 mcg de CSI par jour devaient avoir présenté un ou plusieurs des éléments suivants : réversibilité supérieure ou égale à 15 % du VEMS/DEP ou, pendant 7 jours consécutifs de la période de préinclusion, 1 réveil ou plus pendant la nuit ou tôt le matin, un DEP inférieur ou égal à 80 % à au moins 3 occasions ou symptômes d'asthme à au moins 3 occasions. L'asthme des sujets qui prenaient déjà 400 mcg de CSI devait être stable. Les sujets étaient exclus s'ils avaient reçu des corticostéroïdes systémiques au cours des 4 dernières semaines ou pendant la période de préinclusion, ou s'ils en avaient pris plus de 3 fois au cours des 6 derniers mois.

Étude FLTB3047 : Les sujets ayant des antécédents cliniques d'asthme et qui n'avaient jamais reçu de corticostéroïdes à ce moment-là ou qui prenaient 500 mcg/jour ou moins de DPB/budésonide/flunisolide ou 250 mcg/jour ou moins de PF. Les sujets devaient avoir un VEMS compris entre 70 et 100 % des valeurs normales prédites et un DEP matinal moyen au cours des 7 derniers jours de la période de préinclusion inférieur ou égal à 90 % de la réponse après la prise de salbutamol par inhalation (dose cumulée maximale de 800 mcg). Les sujets étaient exclus si, au cours des 4 dernières semaines, ils avaient modifié leur médicament contre l'asthme habituel, avaient eu une infection des voies respiratoires nécessitant des antibiotiques ou avaient été hospitalisés, ou avaient reçu des corticostéroïdes oraux ou parentéraux, ou s'ils avaient reçu des corticostéroïdes oraux ou parentéraux en 2 occasions ou plus ou des injections de corticostéroïdes de dépôt au cours des 3 derniers mois.

Étude FAS30007 : Les sujets ayant des antécédents consignés de toux persistante ou récurrente, de respiration sifflante ou de symptômes semblables à ceux de l'asthme. Les sujets devaient avoir présenté des symptômes pendant au moins 21 des 28 jours, des symptômes pendant au moins 3 jours de chacune des 4 semaines et un score total de 2 ou plus attribué à la respiration sifflante au cours des 28 jours. Les sujets étaient exclus s'ils avaient reçu un traitement par des corticostéroïdes au cours des 4 dernières semaines, s'ils souffraient d'asthme mettant leur vie en danger, s'ils avaient été admis dans une unité de soins intensifs pour le traitement d'une exacerbation aiguë de l'asthme au cours des 12 mois précédents ou s'ils étaient incapables de passer d'une utilisation régulière de

bêta2-agonistes à une utilisation « au besoin » uniquement.

Étude FAS3009 : Les sujets ayant des antécédents de toux persistante ou récurrente, de respiration sifflante ou de symptômes semblables à ceux de l'asthme. Les sujets étaient exclus s'ils avaient reçu une corticothérapie systémique pendant plus de 5 jours au cours des 8 dernières semaines, des CSI de DPB ou son équivalent à 200 mcg/jour au cours des 4 dernières semaines; s'ils avaient été hospitalisés dans les 4 dernières semaines; s'ils avaient été hospitalisés plus de deux fois pour leur asthme au cours des 12 derniers mois; s'ils avaient reçu une antibiothérapie pour une infection pulmonaire; ou s'ils avaient modifié leur médicament contre l'asthme au cours des 4 dernières semaines.

Étude FLUPD/AH90/N081 : Les enfants asthmatiques qui n'avaient auparavant reçu qu'un traitement intermittent par bronchodilatateur et n'avaient jamais été traités par CGS en inhalation ou un corticostéroïde en inhalation. Les sujets étaient exclus s'ils avaient reçu des corticostéroïdes oraux au cours des 6 dernières semaines ou s'ils avaient reçu plus de 3 cycles courts de corticothérapie systémique au cours des 6 derniers mois.

14.2 Résultats des études

Propionate de fluticasone administré à des adultes et à des adolescents

Des études menées chez des adultes et des enfants ont comparé l'effet du propionate de fluticasone et du dipropionate de bécloéthasone et du cromoglycate de sodium sur l'ensemble du spectre de gravité de l'asthme (voir le tableau 9, le tableau 10 et le tableau 11 ci-dessous).

Tableau 9. Résumé des résultats des études sur l'asthme chez les adultes (études FLIT14, FLIT72, FLIT35, FLIT26 et FLIP04)

	FLIT14		FLIT72			FLIT35		FLIT26		FLIP04	
	Produit à l'étude et posologie										
	PF 100 mcg 2 f.p.j.	DPB 200 mcg 2 f.p.j.	PF aérosol- doseur 250 mcg 2 f.p.j.	PF IPS 250 mcg 2 f.p.j.	DPB aérosol- doseur 500 mcg 2 f.p.j.	PF 500 mcg 2 f.p.j.	DPB 1 000 mcg 2 f.p.j.	PF 750 mcg 2 f.p.j.	DPB 750 mcg 2 f.p.j.	PF 750- 1 500 mcg par jour	DPB 750- 1 500 m cg par jour
DEP matinal (L/min)											
Moyenne au terme de l'étude*	392	388	378	402	390	315	318	363	348	357	341
Variation moyenne ajustée par rapport au début de l'étude			15	16	12						
Différence moyenne, PF - DPB (IC à 95 %)	4 (-4 à 12)		3 (n.d. [§]) (PF aérosol-doseur - DPB) 5 (-2 à 12) (PF IPS - DPB)			-3 (-16 à 9)		15 (6 à 25)		-16 (-34 à 2)	
Valeur p	0,368		0,339 (PF aérosol-doseur - DPB) 0,193 (PF IPS - DPB)			0,614		0,002		0,086	
DEP en soirée (L/min)											
Moyenne au terme de l'étude*	406	404	395	415	406	333	343	374	365	382	368
Variation moyenne ajustée par rapport au début de l'étude			7	10	10						

	FLIT14		FLIT72		FLIT35		FLIT26		FLIP04		
	Produit à l'étude et posologie										
	PF 100 mc g 2 f.p.j.	DPB 200 mcg 2 f.p.j.	PF aérosol- doseur 250 mc g 2 f.p.j.	PF IPS 250 mc g 2 f.p.j.	DPB aérosol- doseur 500 mcg 2 f.p.j.	PF 500 mc g 2 f.p.j.	DPB 1 000 mcg 2 f.p.j.	PF 750 mc g 2 f.p.j.	DPB 750 mc g 2 f.p.j.	PF 750- 1 500 mcg par jour	DPB 750- 1 500 m cg par jour
Différence moyenne, PF - DPB (IC à 95 %)	2 (-6 à 10)		-2 (-9 à 4) (PF AD - DPB) 0 (-6 à 7) (PF IPS - DPB)			-10 (-22 à 3)		10 (0 à 19)		-14 (-31 à 4)	
Valeur p	0,605		0,460 (PF aérosol- doseur - DPB) 0,926 (PF IPS - DPB)			0,128		0,042		0,126	
Efficacité globale	PF = DPB		PF = DPB			PF = DPB		PF > DPB		PF = DPB	
* Moyenne ajustée des jours 1 à 28 utilisée pour l'étude FLIT14; moyenne des semaines 1 à 6 utilisée pour l'étude FLIT72; moyenne ajustée des jours 1 à 42 pour l'étude FLIT35; moyenne ajustée des semaines 1 à 12 pour l'étude FLIT26; et moyenne ajustée des semaines 3 à 4 pour l'étude FLIP04. § n.d. : non disponible											

Tableau 10. Résumé des résultats des études sur l'asthme chez les enfants âgés de 12 mois à 16 ans (études FLIT40, FLTB3047 et FLUPD/AH90/N081)

	FLIT40		FLTB3047		FLUPD/AH90/N081	
	Produit à l'étude et posologie					
	PF 100 mcg 2 f.p.j.	DPB 200 mcg 2 f.p.j.	PF HFA 100 mcg 2 f.p.j.	PF CFC 100 mcg 2 f.p.j.	PF 50 mc g 2 f.p.j.	CGS 20 mg 4 f.p. j.
DEP matinal (L/min)						
Moyenne au terme de l'étude*	336	342	288	289	258,4	228,7
Variation moyenne ajustée des semaines 1 à 6	18	15				
Différence moyenne, PF - DPB (IC à 95 %)	3 (-3 à 9)					
Différence moyenne ajustée PF HFA - PF CFC (IC à 90 %)			-2 (-6 à 3)			
Estimation de la vraie différence moyenne PF - CGS (IC à 95 %)					19,5 (9,8 à 29,2)	
Valeur p	0,282		0,589		0,0001	
DEP en soirée (L/min)						
Moyenne des semaines 1 à 6	343	350				
Variation moyenne ajustée des semaines 1 à 6	16	12				
Différence moyenne, PF - DPB (IC à 95 %)	4 (-2 à 10)					
Estimation de la vraie différence moyenne PF - CGS (IC à 95 %)						
Valeur p	0,167					
Efficacité globale	PF > DPB		PF HFA = PF CFC		PF > CGS	
* Moyenne des semaines 1 à 6 pour l'étude FLIT40; moyenne ajustée des semaines 1 à 4 pour l'étude FLTB3047 et moyenne des semaines 6 à 8 pour l'étude FLUPD/AH90/N081.						

Quatre études menées chez des adultes et des enfants ont comparé l'effet du propionate de fluticasone administré à la moitié de la dose quotidienne de dipropionate de bécloéthasone sur l'ensemble du spectre de gravité de l'asthme (voir le tableau 9 et le tableau 10 ci-dessus). Dans la fourchette posologique de 200 à 1 000 mcg par jour, le propionate de fluticasone administré à la moitié de la dose du dipropionate de bécloéthasone a entraîné une augmentation au moins équivalente ou même supérieure du DEP matinal, le paramètre d'efficacité principal, ainsi qu'une diminution au moins équivalente ou même supérieure des paramètres d'efficacité secondaires, comme les scores attribués aux symptômes et l'utilisation d'un bronchodilatateur de secours. Dans l'étude menée chez des enfants (FLIT40), l'augmentation du pourcentage moyen de DEP prédit était significativement plus importante avec le propionate de fluticasone à 200 mcg par jour qu'avec le dipropionate de bécloéthasone à 400 mcg.

Ces données montrent que le propionate de fluticasone est au moins aussi efficace que le dipropionate de bécloéthasone à une dose deux fois plus élevée, sur l'ensemble du spectre de gravité de l'asthme. De plus, dans ces quatre études qui comparaient le propionate de fluticasone au dipropionate de bécloéthasone, les taux moyens de cortisol plasmatique dans les conditions basales et après stimulation se sont révélés semblables ou significativement plus élevés après l'administration de propionate de fluticasone, ce qui indique une suppression moins importante de la fonction de l'axe HHS et semble indiquer une amélioration du rapport thérapeutique. Dans toutes les études menées auprès des patients symptomatiques, le propionate de fluticasone a amélioré le DEP par rapport au début de l'étude ou au placebo.

Dans deux essais cliniques utilisant un rapport de dose de 1:1 et réalisés auprès de 373 patients atteints d'asthme grave, le propionate de fluticasone a été significativement plus efficace que le dipropionate de bécloéthasone à doses égales. De plus, l'amélioration de la fonction pulmonaire s'est maintenue sur une période de 12 mois (voir le tableau 9 ci-dessus).

Dans des essais cliniques réalisés auprès de plus de 1 300 enfants asthmatiques, le propionate de fluticasone administré à 50 mcg 2 f.p.j. (100 mcg/jour) et à 100 mcg 2 f.p.j. (200 mcg/jour) et l'aérosol-doseur de propionate de fluticasone à 100 mcg 2 f.p.j. (200 mcg/jour) se sont montrés efficaces dans le traitement de l'asthme infantile. Dans le cadre de l'une de ces études cliniques (étude FLUPD/AH90/N081) chez 225 enfants asthmatiques, des doses quotidiennes de propionate de fluticasone à 100 mcg/jour ont démontré une efficacité significativement supérieure au cromoglycate de sodium administré à 80 mg/jour (voir l'étude FLUPD/AH90/N081; résultats présentés dans le tableau 10 ci-dessus). Dans une autre étude clinique menée auprès de 398 enfants asthmatiques, des doses de 200 mcg/jour de propionate de fluticasone ont montré une efficacité égale ou supérieure au dipropionate de bécloéthasone administré à 400 mcg/jour (voir les résultats de l'étude FLIT40 dans le tableau 10 ci-dessus).

L'amélioration a commencé à se manifester dans les 4 à 7 jours qui ont suivi le début du traitement par le propionate de fluticasone. Dans une étude de 12 semaines effectuée chez 274 adultes atteints d'asthme grave, ceux qui ont reçu du propionate de fluticasone ont présenté une amélioration du DEP matinal de plus de 20 L/min par rapport au début de l'étude dès le 7^e jour. Une augmentation équivalente de 20 L/min a été obtenue après au moins 4 semaines chez les patients recevant du dipropionate de bécloéthasone.

L'effet rapide du propionate de fluticasone s'est traduit par une incidence réduite des

exacerbations de l'asthme lorsque cet agent a été administré à la moitié de la dose de dipropionate de béclo méthasone lors de 3 essais cliniques à court terme (de 4 à 6 semaines) menés auprès de 1 000 patients atteints d'asthme léger, modéré ou grave. Le taux d'exacerbation de l'asthme a été faible et similaire dans les deux groupes, bien que le rapport des doses (propionate de fluticasone:dipropionate de béclo méthasone) ait été de 1:2. Le nombre de patients ayant présenté au moins une exacerbation de l'asthme est demeuré constant pendant un traitement de 12 mois lors de deux études effectuées chez des asthmatiques gravement atteints prenant des doses élevées. Dans ces deux études, environ 70 à 75 % des patients souffrant d'asthme grave n'ont présenté aucune exacerbation après 12 mois de traitement par des doses élevées de propionate de fluticasone.

Tout au long du programme d'essais cliniques, les taux moyens de cortisol sérique chez l'adulte sont demeurés dans les limites de la normale pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 mois dans toute la fourchette posologique.

Après 12 mois de traitement à raison de 2 000 mcg/jour, une suppression de l'axe HHS s'est produite chez environ 7 % des patients asthmatiques.

Des études cliniques ont été menées pour étudier l'utilisation du propionate de fluticasone à 200 mcg, deux fois par jour, chez les enfants âgés de 4 ans et plus, chez lesquels l'asthme n'est pas suffisamment maîtrisé. Plus de 1 800 enfants asthmatiques âgés de 4 à 16 ans ont été étudiés dans le cadre d'essais contrôlés. Les résultats ont montré des augmentations statistiquement significatives de la fonction pulmonaire pour le propionate de fluticasone à 200 mcg, deux fois par jour, par rapport au comparateur de l'étude.

Une étude à long terme (52 semaines) menée chez des enfants âgés de 4 à 9 ans a montré que le traitement par le propionate de fluticasone à 200 mcg, deux fois par jour, était associé à un taux de croissance significativement plus élevé par rapport au dipropionate de budésonide à 200 mcg, deux fois par jour. Les évaluations de la fonction de l'axe HHS, bien que variables, n'ont fourni aucune donnée clinique probante montrant une suppression surrénalienne significative ou une réduction des taux de cortisol au cours d'un quelconque traitement et n'ont donc pas été considérées par les investigateurs comme ayant une pertinence clinique ou comme constituant une source de préoccupation.

Aucune donnée ne semble indiquer que l'exposition à long terme (jusqu'à 12 mois) au propionate de fluticasone à raison de 200 mcg deux fois par jour provoquait des effets défavorables sur le plan des événements indésirables.

Essais cliniques menés avec le propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation

Une étude multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire (FLTB3047) a été menée chez des enfants de 4 à 16 ans pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation par rapport au propionate de fluticasone contenant du CFC. Les résultats de l'étude ont démontré une efficacité comparable du propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation et du propionate de fluticasone contenant du CFC sur une période de 4 semaines (les limites de confiance à 90 % pour la différence entre les traitements étaient contenues à ± 15 L/min pour le DEP matinal moyen) (voir les résultats de l'étude FLTB3047 dans le tableau 10 ci-dessus). Les résultats du VEMS de la visite à la clinique, du pourcentage prédit de VEMS de la visite à la clinique, du DEP de la visite à la clinique et du pourcentage de DEP prédit étaient semblables pour tous les traitements, montrant une amélioration par rapport au départ. Le profil d'événements indésirables était semblable pour les deux groupes de traitement et aucun événement indésirable nouveau ou

inattendu n'a été observé.

Lors d'une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire (étude FAS30007) portant sur 160 enfants d'âge préscolaire âgés de 12 mois à 4 ans, qui présentaient des symptômes d'asthme chronique persistants, un traitement par le propionate de fluticasone administré à raison de 100 mcg deux fois par jour à l'aide d'un dispositif d'espacement pédiatrique a démontré une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement en faveur du propionate de fluticasone dans le pourcentage de périodes de 24 heures sans symptômes (notamment la toux et la respiration sifflante) ($p = 0,035$) sur la période de traitement de 12 semaines. De plus, le propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation a montré des profils de tolérabilité et d'événements indésirables semblables à ceux du placebo (voir les résultats de l'étude FAS30007 dans le tableau 11 ci-dessous).

Tableau 11. Résumé des résultats de l'étude FAS30007 (analyse des cotes proportionnelles du pourcentage de périodes de 24 heures sans symptômes)

Nombre de sujets dont le pourcentage de périodes de 24 heures sans symptômes au cours des semaines 1 à 12 a diminué dans chaque catégorie de pourcentage	PF N = 79 n (%)	Placebo N = 81 n (%)
> 0 et ≤ 25 %	30 (38)	42 (52)
> 25 et ≤ 50 %	23 (29)	20 (25)
> 50 et ≤ 75 %	18 (23)	13 (16)
> 75 et 100 %	8 (10)	6 (7)
Rapport de cotes et IC à 95 %	0,53 (0,29 à 0,95) $p = 0,035$	

Une étude à long terme (52 semaines) menée auprès d'enfants d'âge préscolaire âgés de 12 mois à 4 ans a montré que le traitement par le propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation à raison de 100 mcg deux fois par jour à l'aide d'un dispositif d'espacement pédiatrique était associé à une différence statistiquement significative du pourcentage de jours sans symptômes ($p < 0,001$) et du pourcentage de jours sans médicament de secours ($p = 0,023$) par rapport au cromoglycate de sodium. Le traitement par le propionate de fluticasone pendant une période de 52 semaines n'a pas eu d'effet sur le taux de croissance par rapport au traitement par le cromoglycate de sodium. Aucune différence n'était apparente pour les vitesses de croissance (taille) lorsqu'elles étaient analysées en fonction du sexe ou de l'âge. Une réduction des taux de cortisol a été observée chez les sujets traités par le propionate de fluticasone; cependant, les investigateurs ne l'ont pas considérée comme ayant une signification clinique. La nature et l'incidence des événements indésirables étaient semblables dans les deux groupes de traitement.

Une étude de cohorte observationnelle, prospective, après commercialisation, d'une durée de trois mois a été menée pour surveiller activement l'innocuité de l'introduction du propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation dans la pratique générale en Angleterre, pendant la période de transition du propionate de fluticasone contenant du CFC vers le propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation. La comparaison principale portait sur les taux d'événements, enregistrés par le médecin généraliste prescripteur, au cours des trois mois précédant la première exposition au propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation et des trois mois suivants. La cohorte finale était composée de 13 413 patients. Parmi ceux-ci, 1 381 patients (10,3 %) ont reçu du propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation à

raison de 50 mcg par inhalation; 5 992 patients (44,7 %) ont reçu 125 mcg par inhalation et 6 040 patients (45,0 %) ont reçu 250 mcg par inhalation. De ces patients, 2 683 (20 %) étaient âgés de 16 ans et moins. Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les événements signalés avant l'exposition et après l'exposition. Moins de 10 % de la cohorte a cessé d'utiliser le propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation au cours de la période d'étude de 3 mois. Les motifs d'arrêt les plus courants cités étaient « amélioration de l'état de santé » et « remplacement par un autre médicament ». Dans l'ensemble, les résultats semblent indiquer que la transition vers le propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation a été bien tolérée.

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, avec répartition aléatoire, à dose unique et à double insu a été menée auprès de volontaires de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 50 volontaires ayant terminé l'étude avec des données évaluables sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du propionate de fluticasone ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose unique par inhalation orale (2 vaporisations dosées de 250 mcg) d'APO-FLUTICASONE HFA (propionate de fluticasone) en aérosol-doseur sous pression à 250 mcg par vaporisation dosée (Cipla Ltd., Inde) et de FLOVENT® HFA à 250 mcg par vaporisation dosée (GlaxoSmithKline Inc.).

Propionate de fluticasone (une dose unique de 500 mcg : 2 x 250 mcg) Données d'observation Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (pg•h/mL)	519,11 600,23 (61,46)	456,28 528,12 (62,50)	113,77	104,52-123,84
ASC _I (pg•h/mL)	561,16 641,55 (59,64)	492,08 564,63 (60,84)	114,04	105,17-123,65
C _{max} (pg/mL)	63,62 69,32 (43,69)	61,15 67,22 (49,53)	104,03	96,95-111,63
T _{max} ³ (h)	1,70 (48,24)	1,56 (48,70)		
T _{1/2} ³ (h)	7,59 (35,13)	6,92 (25,87)		
¹ APO-FLUTICASONE HFA en aérosol-doseur sous pression à 250 mcg par vaporisation dosée (Cipla Ltd., Inde) ² FLOVENT® HFA à 250 mcg par vaporisation dosée (GlaxoSmithKline Inc.) a été acheté au Canada. ³ Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. # D'après les moyennes géométriques des moindres carrés.				

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Effets pharmacologiques chez les animaux

Des études ont été menées sur des rongeurs pour quantifier et comparer l'activité anti-inflammatoire du propionate de fluticasone après l'administration topique ainsi que la capacité à produire des effets systémiques spécifiques liés aux corticostéroïdes après l'administration par voie topique, orale ou parentérale.

L'index thérapeutique relatif a été déterminé à partir de la puissance relative des activités anti-inflammatoire et inhibitrice de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Dans le cadre de ces tests, le propionate de fluticasone présente un index thérapeutique relatif de 56 et de 91 par rapport à l'acétonide de fluocinolone chez le rat et la souris, respectivement. Le propionate de fluticasone a un index thérapeutique plus de 200 fois supérieur à celui du dipropionate de bécloéthasone.

La comparaison de l'activité systémique après l'administration de propionate de fluticasone par voie topique et sous-cutanée révèle que, chez le rat et, particulièrement, chez la souris, le propionate de fluticasone est plus puissant lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée. Le propionate de fluticasone a été équivalent en puissance à l'alcool de bétaméthasone chez le rat et la souris. Le propionate de fluticasone a été de 13 à 38 fois et 4 fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone chez le rat et la souris, respectivement.

Après l'administration par voie orale chez les rats, le propionate de fluticasone a provoqué une certaine involution du thymus, une atrophie surrénalienne et une suppression de l'axe HHS, mais a été de 6 à 38 fois et de 60 à 200 fois moins puissant que l'alcool de bétaméthasone chez le rat et la souris, respectivement.

Toxicologie

Deux chiens ont reçu quotidiennement 1 mg de propionate de fluticasone par inhalation pendant 3 jours. Une suppression marquée des concentrations de cortisol plasmatique et de la fonction surrénalienne est survenue. Le retour à la normale n'a commencé que 7 jours après la dose finale. La dose totale a été de 110 mcg/kg/jour environ, ce qui correspond approximativement à une dose trois fois plus élevée que la dose inhalée quotidienne maximale recommandée (2 000 mcg).

Le gaz propulseur HFA-134a est dénué d'activité pharmacologique, sauf à des doses très élevées chez l'animal (de 140 à 800 fois l'exposition maximale chez l'humain, d'après des comparaisons des valeurs d'ASC), qui provoquent surtout une ataxie, des tremblements, une dyspnée ou une salivation. Ces effets sont semblables à ceux que produisent les CFC ayant une structure apparentée.

Des études toxicologiques portant sur le propionate de fluticasone n'ont révélé que les effets de classe caractéristiques des corticostéroïdes puissants; en outre, ces effets ne se sont produits qu'à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques recommandées. Aucun nouvel effet n'a été identifié lors des tests de toxicité à doses répétées, des études de reproduction ou des études de tératologie. Le propionate de fluticasone est dénué d'activité mutagène *in vitro* et *in vivo* et n'a présenté aucun pouvoir tumorigène chez les rongeurs. Il est à la fois non irritant et non sensibilisant dans des modèles animaux.

Le gaz propulseur non chlorofluorocarburé HFA-134a n'a présenté aucun effet toxique à des concentrations de vapeur très élevées, bien au-delà de celles que les patients sont susceptibles de présenter, au sein d'un large éventail d'espèces animales qui y ont été exposées quotidiennement pendant des périodes de deux ans.

Toxicité aiguë

Les résultats des études de toxicité aiguë portant sur le propionate de fluticasone, administré en inhalation ou par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse ont indiqué une grande marge de sécurité par rapport à l'exposition quotidienne maximale prévue de 2 000 mcg/jour chez l'humain. Les DL₅₀ approximatives sont indiquées dans le tableau suivant :

Tableau 12. Études de toxicité aiguë du propionate de fluticasone menées chez des animaux

Espèce	Voie d'administration	DL₅₀ approximative (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 orales élevées de 1 g/kg ont été bien tolérées chez la souris comme chez le rat. Les seuls changements (réversibles) observés ont été un ralentissement de la vitesse de croissance et une déplétion corticale du thymus, mise en évidence au microscope, chez les animaux sacrifiés 3 jours après l'administration du médicament.

Des doses de propionate de fluticasone de 1 g/kg ont été administrées par voie sous-cutanée à des souris et à des rats. Progressivement, tous les animaux ont présenté une détérioration de leur état général et ont perdu du poids; on a observé une déplétion thymique et diverses lésions liées à une altération du système immunitaire. En outre, on a constaté la présence d'ulcères gastriques dus aux corticostéroïdes. Ces altérations sont des réactions prévisibles à la glucocorticothérapie. L'absence d'effets thymiques réversibles observée chez les animaux traités par voie sous-cutanée est presque certainement due au dépôt et à la lixiviation du corticostéroïde insoluble à partir du point d'injection.

Les seuls changements observés à la suite de l'administration intraveineuse de propionate de fluticasone à des rats à une dose de 2 mg/kg ont été une légère perte d'entrain immédiatement après le traitement et une involution thymique réversible.

L'administration à court terme du contenu entier d'un aérosol-doseur de 200 doses de propionate de fluticasone (environ 0,82 mg/kg) à des chiens n'a produit aucun effet toxique significatif.

Études de toxicité chronique

Des études de toxicité subaiguë ont été menées chez des rats adultes et de jeunes rats pendant des périodes maximales de 35 jours et chez des chiens Beagle pendant des périodes pouvant atteindre 44 jours.

Le propionate de fluticasone a été administré comme suit :

Tableau 13. Études de toxicité chronique du propionate de fluticasone menées chez des animaux

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

* Dose maximale de propionate de fluticasone administrée

Les observations cliniques ont été semblables pour toutes les voies d'administration chez les deux espèces. Elles comprenaient une réduction du gain pondéral et une détérioration de l'état général. Au cours des études d'inhalation menées chez le chien, on a observé des signes cliniques associés à l'administration d'un glucocorticoïde puissant et correspondant aux symptômes du syndrome de Cushing chez le chien.

Les paramètres hématologiques et chimiques cliniques ont présenté des changements caractéristiques du surdosage de glucocorticoïdes. On a constaté des effets sur les paramètres érythrocytaires ainsi qu'une leucopénie caractéristique résultant d'une lymphopénie accompagnée d'une neutrophilie. On a par ailleurs observé une diminution du cortisol et de la corticostérone endogènes chez le chien et le rat respectivement.

La pathologie microscopique concordait également avec l'administration d'un glucocorticoïde puissant, révélant ainsi une atrophie thymique et surrénalienne, une déplétion lymphoïde chez le rat et le chien et une vacuolisation glycogénique du foie chez le chien. Aucune de ces études d'inhalation n'a révélé de changements ni de signes d'irritation dans les voies respiratoires attribuables au propionate de fluticasone.

Il n'y a eu aucun effet spécifique sur la maturation des jeunes rats après l'administration sous-cutanée.

Des études de toxicité chronique du propionate de fluticasone administré en inhalation par le museau seulement ont été menées chez le rat pendant une période maximale de 18 mois. Dans deux études de 6 mois, les rats ont reçu des doses pouvant atteindre 80 mcg/kg/jour; la dose quotidienne maximale administrée durant l'étude de 18 mois était de 57 mcg/kg. Les changements dans les paramètres hématologiques et biochimiques et d'analyse d'urine qui ont été observés étaient caractéristiques du surdosage de glucocorticoïdes. Les résultats histologiques comprenaient une déplétion lymphoïde ainsi qu'une atrophie thymique et surrénalienne. Il y a eu au moins une régression partielle de tous les changements cliniques pendant la période de traitement ou pendant la période de rétablissement. À toutes les doses,

les changements observés ont été considérés comme directement ou indirectement attribuables à l'action immunomodulatrice ou physiologique d'un corticostéroïde. Aucun de ces changements n'a été significatif sur le plan pathologique.

Des études d'inhalation portant sur le propionate de fluticasone d'une durée maximale de 12 mois ont été également menées chez le chien. Au cours d'une étude de 6 mois, les doses de propionate de fluticasone administrées étaient de 60, 150 ou 450 mcg/animal/jour, tandis que dans la deuxième étude, les groupes ont reçu 68, 170 ou 510 mcg/animal/jour. Lors d'une troisième étude, les chiens ont reçu 7,5, 18 ou 50,7 mcg/animal/jour pendant 12 mois.

Les signes cliniques liés à la dose les plus fréquemment observés ont été les effets caractéristiques des corticostéroïdes, notamment un mauvais état de la fourrure ou de la peau, une augmentation de la perte de poils, des selles molles, une distension abdominale et l'obésité.

Les paramètres hématologiques et biochimiques ont été caractéristiques du surdosage de glucocorticoïdes et comprenaient une leucopénie et une lymphopénie modérées ou prononcées ainsi qu'une augmentation des érythrocytes, des enzymes sériques, des protéines et du cholestérol.

Les changements histopathologiques liés à la dose comprenaient une involution thymique, une atrophie surrénalienne, une déplétion lymphoïde dans les ganglions lymphatiques et de la rate et une infiltration glycogénique du foie. Aucun changement histopathologique n'a été observé dans les voies respiratoires après l'inhalation de propionate de fluticasone.

La plupart des changements induits par le propionate de fluticasone ont présenté une régression rapide après l'arrêt du traitement par inhalation. Certains symptômes ont persisté pendant la période de rétablissement après l'administration sous-cutanée, probablement en raison de la libération prolongée du propionate de fluticasone provenant des dépôts sous-cutanés.

Deux chiens (groupe 510 mcg/jour, 26 semaines) sont morts d'infections opportunistes en raison de la réduction de l'immunocompétence due à l'administration excessive de corticostéroïdes.

Mutagénicité

Le propionate de fluticasone n'a pas induit de mutation génique dans les cellules procaryotiques microbiennes, et il n'y a eu aucun signe de toxicité ni de mutation génique *in vitro* dans les cellules eucaryotiques de hamster chinois. Le composé n'a pas induit de mutation ponctuelle dans le test de fluctuation et n'a pas démontré de conversion génique dans les cellules de levure. Aucun effet clastogène significatif n'a été observé dans les lymphocytes périphériques humains cultivés *in vitro*, et le propionate de fluticasone, administré à des doses élevées par voie orale ou sous-cutanée, n'a pas démontré d'effet clastogène lors du test du micronoyau chez la souris. De plus, le composé n'a pas retardé la division érythroblastique dans la moelle osseuse.

Reproduction et tératologie

Des études portant sur l'administration par voie sous-cutanée de 150 et de 100 mcg/kg/jour à la souris et au rat, respectivement, ont révélé une toxicité maternelle et fœtale caractéristique des glucocorticoïdes puissants, y compris une réduction du gain pondéral maternel, un retard de

croissance embryonnaire et une incidence accrue du retard de l'ossification crânienne, ainsi que de l'omphalocèle et de la fente palatine chez le rat et la souris, respectivement.

Chez la lapine, des doses de 30 mcg/kg/jour et plus administrées par voie sous-cutanée ont été incompatibles avec le maintien de la grossesse. Cela n'a rien d'étonnant, car on sait que le lapin est particulièrement sensible à la glucocorticothérapie.

Ces doses parentérales représentent jusqu'à 5 fois la dose maximale en inhalation recommandée chez l'humain (2 000 mcg/jour).

Après l'administration par voie orale de propionate de fluticasone jusqu'à 300 mcg/kg à la lapine, on n'a pas observé d'effets sur la mère ni d'augmentation de l'incidence des malformations externes, viscérales ou squelettiques sur le fœtus. Une très petite fraction (< 0,005 %) de la dose a traversé la barrière placentaire après l'administration orale à la rate (100 mcg/kg/jour) et à la lapine (300 mcg/kg/jour).

Cancérogénicité

Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le type ou l'incidence des néoplasies lors d'une étude de 18 mois menée chez la souris recevant du propionate de fluticasone par voie orale (gavage) à des doses pouvant atteindre 1 mg/kg/jour. Durant une étude effectuée pendant toute la vie (2 ans) chez le rat à l'aide d'inhalations par le museau seulement, à des doses atteignant 57 mcg/kg/jour, on a observé une augmentation de l'incidence des tumeurs des glandes mammaires, du foie et du pancréas. Cela n'a pas été considéré comme le signe d'un effet tumorigène du propionate de fluticasone en raison de l'absence de données statistiques à l'appui de cette augmentation et compte tenu des données antérieures sur l'incidence des tumeurs.

Tolérance locale

L'administration par voie intranasale de propionate de fluticasone, en vaporisation nasale aqueuse, à des singes cynomolgus pendant 28 jours, à raison de 400 mcg/jour, n'a pas provoqué d'irritation locale de la cavité nasale et des voies respiratoires, ni de toxicité systémique.

Le test de Draize modifié a indiqué que le propionate de fluticasone micronisé est non irritant pour l'œil du lapin. Chez le cobaye, les résultats du test de sensibilité de contact à l'adjuvant incomplet permettant d'évaluer la sensibilité au contact étaient complètement négatifs.

Les tests d'irritation aiguë des yeux effectués chez le lapin à l'aide de 1 000 mcg de propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation n'ont révélé aucun effet sur la conjonctive, la cornée et l'iris.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de ^{Pr}FLOVENT HFA, propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation, 50 mcg/vaporisation dosée, 125 mcg/vaporisation dosée et 250 mcg/vaporisation dosée; numéro de contrôle de présentation : 243742; GlaxoSmithKline Inc. (1^{er} mars 2021).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr APO-FLUTICASONE HFA

Propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **APO-FLUTICASONE HFA** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-FLUTICASONE HFA**.

Pourquoi APO-FLUTICASONE HFA est-il utilisé?

APO-FLUTICASONE HFA aide à atténuer les problèmes respiratoires chez les enfants (de 12 mois ou plus) et chez les adolescents et adultes (de 16 ans ou plus) ayant besoin d'un traitement régulier de l'asthme.

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisée par des crises au cours desquelles le patient a de la difficulté à respirer. Les voies respiratoires des personnes atteintes d'asthme sont « hyperréactives » ou très sensibles. Durant une crise d'asthme, elles se rétrécissent, ce qui rend plus difficile le passage de l'air dans les poumons.

Pour parvenir à maîtriser l'asthme, le patient doit éviter les irritants à l'origine des crises et prendre les médicaments appropriés. Il doit, par exemple, éviter d'être exposé aux acariens de la poussière, aux moisissures, aux animaux de compagnie, à la fumée du tabac et aux pollens.

Comment APO-FLUTICASONE HFA agit-il?

Le propionate de fluticasone est un médicament qui appartient à la famille des « corticostéroïdes ». Ces agents sont utilisés pour traiter les problèmes respiratoires en raison de leur action anti-inflammatoire. Ils atténuent l'enflure et l'irritation des parois des petits conduits aériens des poumons, ce qui facilite la respiration. Les corticostéroïdes contribuent également à prévenir les crises d'asthme.

Quels sont les ingrédients d'APO-FLUTICASONE HFA?

Ingrédient médicinal : propionate de fluticasone

Ingrédients non médicinaux : APO-FLUTICASONE HFA est une suspension dans un gaz propulseur ne contenant pas de CFC (le 1,1,1,2-tétrafluoroéthane [HFA-134a]).

APO-FLUTICASONE HFA est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

APO-FLUTICASONE HFA se présente sous la forme d'un aérosol-doseur sous pression contenant 50 mcg, 125 mcg et 250 mcg de propionate de fluticasone par inhalation.

N'utilisez pas APO-FLUTICASONE HFA :

- si vous êtes allergique ou avez eu une réaction allergique au propionate de fluticasone

- ou à l'un des ingrédients contenus dans ce médicament;
- pour traiter une crise soudaine d'essoufflement. Vous aurez probablement besoin d'un autre type de médicament, contenu dans un emballage d'une autre couleur, que votre médecin vous aura probablement déjà prescrit. Si vous prenez plus d'un médicament, faites attention de ne pas les confondre;
- si vous êtes atteint d'une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse non traitée, à moins que votre médecin ne vous avise du contraire.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-FLUTICASONE HFA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà cessé de prendre d'autres médicaments contre cette maladie à cause d'une allergie ou de tout autre problème;
- vous avez déjà souffert d'une infection à levures (muguet) dans la bouche;
- vous avez des antécédents d'infections tuberculeuses;
- vous prenez d'autres « corticostéroïdes », que ce soit par voie orale (par la bouche) ou par inhalation;
- vous souffrez d'une infection à la poitrine (p. ex. rhume, bronchite);
- vous souffrez de diabète ou suivez un traitement antidiabétique. Une surveillance plus fréquente de votre glycémie (taux de sucre dans le sang) ou un ajustement de la posologie de votre médicament contre le diabète peuvent s'avérer nécessaires;
- vous avez des problèmes de thyroïde;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez;
- vous prenez un médicament appelé ritonavir, utilisé pour traiter l'infection par le VIH;
- vous avez des problèmes de foie ou souffrez de cirrhose;
- vous avez un trouble sanguin rare appelé hypoprothrombinémie et vous prenez de l'acide acétylsalicylique.

Autres mises en garde :

APO-FLUTICASONE HFA n'est pas destiné au traitement des crises d'asthme aiguës. Si vous présentez une crise soudaine d'essoufflement ou de respiration sifflante (p. ex. crises d'asthme), il convient d'utiliser un médicament « de soulagement » à action rapide, comme le salbutamol (p. ex. VENTOLIN).

Il est très important que vous utilisiez régulièrement votre médicament conformément aux directives de votre médecin pour maîtriser votre asthme. APO-FLUTICASONE HFA aide à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante dus à l'asthme.

Il se pourrait que vous deviez aussi prendre des corticostéroïdes en comprimés ou en sirop durant une crise d'asthme grave, pendant d'autres maladies ou lors de périodes de stress. Votre médecin pourrait vous donner des corticostéroïdes en comprimés ou en sirop à garder sur vous accompagnés d'une carte d'avertissement sur laquelle vous trouverez des conseils sur le moment de prendre ces médicaments et sur la façon de les prendre.

Pendant que vous prenez un corticostéroïde en inhalation, vous devez éviter tout contact avec une personne atteinte de la rougeole ou de la varicelle. Si vous ou votre enfant êtes exposés à ces maladies, informez-en votre médecin immédiatement.

Tous les médicaments de type cortisone, en particulier lorsqu'ils sont utilisés pendant une longue période, peuvent éventuellement perturber le profil de croissance habituel des adolescents. Vous voudrez peut-être en discuter avec votre médecin.

Lorsque vous utilisez des médicaments comme APO-FLUTICASONE HFA dans le cadre d'un traitement à long terme, vous pourriez éventuellement :

- subir des fractures osseuses;
- souffrir d'ostéoporose (risque accru de fractures osseuses).

Redoublez de prudence pour prévenir les blessures, particulièrement les chutes.

Les médicaments comme APO-FLUTICASONE HFA peuvent causer des troubles oculaires :

- Cataractes : opacité du cristallin de l'œil, vision trouble, douleur oculaire;
- Glaucome : pression accrue dans l'œil, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut mener à une perte de la vue permanente;
- Chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) : vision trouble ou autres changements dans la vision.

Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous présentez une vision trouble ou d'autres problèmes de vision.

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

Si vous constatez les signes avant-coureurs suivants, communiquez avec un professionnel de la santé dès que possible ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche :

- **aggravation soudaine de l'essoufflement et respiration sifflante peu de temps après la prise de votre médicament de soulagement à action rapide ou après la prise d'APO-FLUTICASONE HFA;**
- **aucun soulagement de vos symptômes au cours des 10 minutes suivant la prise de votre médicament de soulagement à action rapide ou soulagement qui dure moins de 3 heures;**
- **débit de pointe inférieur à 60 % de la valeur prévue ou de votre meilleure valeur personnelle;**
- **essoufflement au repos;**
- **pouls supérieur à 120 pulsations à la minute.**

Si vous présentez les symptômes suivants, informez-en votre médecin immédiatement, car ils pourraient indiquer que votre asthme s'aggrave et que votre traitement a peut-être besoin d'être réévalué.

- Vous constatez un changement de vos symptômes, comme une augmentation de la fréquence de la toux, de la respiration sifflante ou de l'oppression à la poitrine, ou une aggravation inhabituelle de l'essoufflement.
- Vous vous réveillez la nuit en raison d'une oppression à la poitrine, une respiration sifflante ou un essoufflement.
- Vous prenez une quantité de plus en plus grande de votre médicament de soulagement à action rapide.
- Votre débit de pointe se situe entre 60 et 80 % de la valeur prévue ou de votre meilleure valeur personnelle.

Il se peut que votre médecin change la posologie des autres médicaments que vous prenez contre l'asthme après que vous aurez commencé à prendre APO-FLUTICASONE HFA. Ce

changement peut, quoique rarement, faire en sorte qu'un patient se sente plus mal et non qu'il se sente mieux, particulièrement s'il prend des corticostéroïdes oraux, y compris de la prednisone. Si votre médecin diminue votre dose de corticostéroïde oral et que vous commencez à vous sentir moins bien, avertissez-le immédiatement.

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-FLUTICASONE HFA :

- le ritonavir, médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH ou le sida;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole.

Comment prendre APO-FLUTICASONE HFA :

Il est très important que vous preniez 2 inhalations d'APO-FLUTICASONE HFA 2 fois par jour, et ce, tous les jours (même si vous n'avez pas de symptômes), sauf indication contraire de votre médecin. C'est ce qui aidera à vous protéger des symptômes qui peuvent survenir le jour comme la nuit.

Il peut s'écouler plusieurs jours avant que ce médicament fasse effet. Il est donc **très important que vous preniez APO-FLUTICASONE HFA régulièrement tous les jours**. Si votre essoufflement ou votre respiration sifflante ne s'atténue pas après 7 jours, parlez-en à votre médecin.

N'arrêtez pas de prendre APO-FLUTICASONE HFA soudainement, même si vous vous sentez mieux. Votre médecin pourra vous renseigner sur la façon d'arrêter de prendre ce médicament lentement, le cas échéant. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne gardez pas ce qui reste de ce médicament, sauf avis contraire du médecin. Ne prenez pas un plus grand nombre de doses et n'utilisez pas votre aérosol-doseur plus souvent que votre médecin ne vous l'a prescrit. Si vous devez être hospitalisé pour une opération, apportez votre aérosol-doseur et informez le médecin de tous les médicaments que vous prenez.

Le médicament contenu dans l'aérosol-doseur APO-FLUTICASONE HFA ne doit pas être avalé, mais seulement inhalé.

Si vous utilisez aussi un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action, comme le salbutamol (p. ex. VENTOLIN), prenez-le avant APO-FLUTICASONE HFA. Attendez quelques minutes après avoir utilisé votre bronchodilatateur en inhalation avant de prendre APO-FLUTICASONE HFA.

Consultez votre médecin avant d'utiliser APO-FLUTICASONE HFA avec un dispositif d'espacement (chambre de rétention), car votre dose devra peut-être être modifiée.

Posologie habituelle :

Adultes et adolescents de 16 ans et plus :

La dose habituelle est de 100 à 500 microgrammes (mcg) deux fois par jour. Les patients atteints d'asthme très grave qui ont besoin de doses de corticostéroïdes plus élevées (comme les patients ayant actuellement besoin de corticostéroïdes oraux) peuvent recevoir des doses allant jusqu'à 1 000 mcg deux fois par jour.

Enfants âgés de 4 à 16 ans

La dose habituelle d'APO-FLUTICASONE HFA est de 100 mcg deux fois par jour.

Enfants âgés de 12 mois à 4 ans

La dose habituelle est de 100 mcg deux fois par jour, administrée à l'aide d'un dispositif d'espacement pédiatrique muni d'un masque facial.

Les dispositifs d'espacement (chambres de rétention) peuvent être utilisés chez les patients qui ont de la difficulté à synchroniser le déclenchement d'un aérosol-doseur avec l'inhalation du médicament. Consultez votre médecin avant d'utiliser APO-FLUTICASONE HFA avec un dispositif d'espacement, car votre dose devra peut-être être modifiée. Si vous utilisez un dispositif d'espacement, suivez les directives fournies par le fabricant.

APO-FLUTICASONE HFA ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 mois.

Comment amorcer l'aérosol-doseur APO-FLUTICASONE HFA :

Avant d'utiliser votre aérosol-doseur APO-FLUTICASONE HFA pour la première fois, ou si vous ne l'avez pas utilisé depuis une semaine ou plus, il faut l'amorcer. Pour ce faire, retirez le capuchon qui protège l'embout buccal, agitez bien l'aérosol-doseur pendant 5 secondes, puis, en tenant ce dernier loin de votre visage, vaporisez le produit une fois dans l'air. Agitez de nouveau l'aérosol-doseur pendant 5 secondes et vaporisez une deuxième fois le produit dans l'air. En amorçant l'aérosol-doseur APO-FLUTICASONE HFA, vous vous assurez qu'il fonctionne correctement et qu'il libère la bonne dose de médicament.

Comment utiliser correctement APO-FLUTICASONE HFA :

Il est important d'inhaler chaque dose selon les directives de votre médecin, de l'infirmière ou du pharmacien. Votre médecin déterminera la concentration d'APO-FLUTICASONE HFA que vous devez prendre.

Utilisez APO-FLUTICASONE HFA seulement avec le dispositif d'actionnement fourni avec le produit. Jetez la cartouche après 120 inhalations pour la cartouche à 120 doses.

1. Ouvrir

Pour retirer le capuchon qui protège l'embout buccal, tenez-le entre le pouce et l'index, pressez doucement et tirez, comme cela est illustré. Examinez l'intérieur et l'extérieur de l'aérosol-doseur, y compris l'embout buccal, pour vérifier s'il n'y a pas d'objets mobiles. L'aérosol-doseur est maintenant prêt à être utilisé.



2. Agiter

Agitez bien l'aérosol-doseur afin de retirer les objets mobiles et de mélanger uniformément son contenu.



3. Expirer

Tenez l'aérosol-doseur bien droit entre vos doigts, en plaçant le pouce à la base sous l'embout buccal. Expirez profondément mais sans que cela vous incommode.

Une fois que vous avez vidé l'air de vos poumons, placez l'embout dans votre bouche entre vos dents, sans le mordre,



et serrez les lèvres autour.

4. Inhaler

Juste après avoir commencé à inspirer par la bouche, appuyez fermement sur la partie supérieure de l'aérosol-doseur, tout en continuant d'inspirer régulièrement et profondément.



Retirez l'aérosol-doseur de votre bouche et retenez votre respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que possible sans que cela vous incommode. **Expirez lentement.**



Chaque dose prescrite doit généralement être prise, au minimum, en deux inhalations. Avant de prendre la dose suivante, gardez l'aérosol-doseur bien droit et attendez 30 secondes avant de répéter les étapes 2 à 4.

Remettez le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal afin de protéger ce dernier de la poussière et de la saleté. Évitez d'exercer une force excessive. Rangez toujours votre aérosol-doseur avec l'embout buccal orienté vers le bas.

5. Rincer

Rincez-vous la bouche et gargarisez-vous avec de l'eau, sans toutefois avaler l'eau.



Important

Effectuez l'étape 4 sans vous précipiter. Il est important que vous commenciez à inspirer aussi lentement que possible juste avant d'actionner l'aérosol-doseur. Exercez-vous devant un miroir les toutes premières fois. Si vous voyez apparaître de la « buée » à la partie supérieure de l'aérosol-doseur ou de chaque côté de la bouche, recommencez à partir de l'étape 2.

Si votre médecin vous a donné d'autres directives pour utiliser votre aérosol-doseur, veuillez les suivre attentivement et communiquer avec lui si vous éprouvez des difficultés.

Enfants et personnes âgées :

Certains patients peuvent nécessiter l'aide d'un adulte pour utiliser leur aérosol-doseur. Encouragez le patient à expirer, puis déclenchez l'aérosol-doseur dès qu'il commence à inspirer. Exercez-vous ensemble. Les enfants ou les personnes qui ont une faiblesse aux mains devraient tenir l'aérosol-doseur des deux mains. Placez les deux index sur la partie supérieure de l'aérosol-doseur et les deux pouces à la base, sous l'embout buccal.

Si vous utilisez un dispositif d'espacement, suivez les directives fournies par le fabricant.

Nettoyage :

Pour empêcher qu'il ne s'obstrue, il est important de nettoyer l'aérosol-doseur au moins une fois par semaine, en suivant les instructions ci-dessous. En cas d'obstruction de votre aérosol-doseur, vous devez suivre les mêmes consignes de nettoyage. Si vous remarquez

une accumulation de médicament autour de l'embout buccal, n'essayez pas de le dégager à l'aide d'un objet pointu comme une aiguille.

Pour nettoyer votre aérosol-doseur :

1. Retirez le capuchon de l'embout buccal.
2. Ne retirez pas la cartouche de la gaine de plastique.
3. Essuyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal ainsi que la gaine de plastique avec un chiffon sec, un mouchoir en papier ou un coton-tige. Ne mettez pas la cartouche de métal dans l'eau.
4. Remplacez le capuchon sur l'embout buccal.
5. Après chaque nettoyage, vaporisez une fois le produit dans l'air afin de vous assurer que l'aérosol-doseur fonctionne bien.

Surdose :

Si vous pensez que vous avez pris trop d'APO-FLUTICASONE HFA (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée de ce médicament), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si vous avez utilisé des **doses plus importantes que la dose recommandée par votre médecin** pendant une longue période, vous devez demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien. Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire graduellement votre dose. Ne cessez pas de prendre votre médicament subitement.

Dose oubliée

Il est très important que vous utilisiez APO-FLUTICASONE HFA régulièrement.

Cependant, si vous oubliez une dose, ne vous inquiétez pas; il vous suffit de prendre la prochaine dose à l'heure prévue.

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-FLUTICASONE HFA?

Lorsque vous prenez APO-FLUTICASONE HFA, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- maux de tête;
- anxiété;
- troubles du sommeil;
- changements de comportement (y compris l'hyperactivité et l'irritabilité);
- enrouement et changements de la voix, incapacité à parler;
- légère infection à levures de la bouche ou de la gorge (muguet, candidose) ou, rarement, de l'œsophage. Parmi les signes courants, on note l'apparition de plaques blanches, douloureuses et légèrement surélevées sur la langue et à l'intérieur des joues. Veillez à vous rincer la bouche et à vous gargariser avec de l'eau après avoir pris APO-FLUTICASONE HFA, et crachez l'eau de rinçage et de gargarisme. Le nettoyage des prothèses dentaires peut aussi aider;

- ecchymoses (bleus) plus fréquentes;
- infection des voies respiratoires supérieures, infections virales;
- nez bouché/nez qui coule;
- toux;
- fièvre;
- mal de gorge ou irritation.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Muguet : infection à levures dans la bouche ou la gorge; plaques blanches épaisses apparaissant dans la bouche, sur la langue ou dans la gorge; mal de gorge.		√	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : éruption cutanée avec boursouffure ou urticaire n'importe où sur le corps.			√
RARE			
Syndrome de Churg et Strauss : maladie ressemblant à la grippe, éruption cutanée, picotements ou engourdissement des bras ou des jambes, sinusite grave et aggravation des problèmes pulmonaires ou respiratoires.		√	
Candidose œsophagienne : infection à levures dans l'œsophage (conduit alimentaire); difficulté à avaler.		√	
TRÈS RARE			
Ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents.		√	
Syndrome de Cushing : visage rond (« en forme de lune »), gain de poids rapide, particulièrement autour du corps, transpiration excessive, amincissement de la peau avec tendance aux ecchymoses (bleus) et sécheresse de la peau, faiblesse musculaire et osseuse.		√	
Fractures osseuses ou ostéoporose : risque de fracture osseuse dans des situations où les gens en bonne santé n'en subiraient pas normalement; une douleur corporelle soudaine, en particulier au niveau d'un poignet, de la colonne		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
vertébrale ou d'une hanche, peut-être une fracture.			
Glaucome : pression accrue dans l'œil, douleur oculaire.		√	
Cataracte : pression accrue dans l'œil, douleur oculaire.		√	
Diminution de la fonction surrénalienne : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, faible tension artérielle.		√	
Réactions allergiques : respiration sifflante et douleur à la poitrine ou oppression à la poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Bronchospasme : aggravation soudaine de l'essoufflement et respiration sifflante peu de temps après la prise d'APO-FLUTICASONE HFA.			√
Hyperglycémie (augmentation de la quantité de sucre dans le sang) : soif excessive, mictions fréquentes (besoin fréquent d'urine), peau sèche, vision trouble et fatigue.		√	
Ostéonécrose : douleur persistante ou amplitude de mouvement limitée d'une articulation ou d'un membre.		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Diminution de la capacité à combattre les infections. Les symptômes d'une infection peuvent comprendre la fièvre, la douleur, les frissons, la fatigue et le mal de gorge.	√		
Aggravation des symptômes pulmonaires, comme la respiration sifflante, l'essoufflement, la toux et l'oppression à la poitrine.		√	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en visitant le site Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation

Gardez ce médicament dans un endroit sûr et hors de la portée des enfants. Il peut leur être nocif.

Après utilisation, remettez le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal. Évitez d'exercer une force excessive.

Conservez APO-FLUTICASONE HFA à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), l'embout buccal orienté vers le bas, à l'abri du gel et de la lumière directe du soleil.

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments en inhalation dans des contenants sous pression, l'effet de ce médicament peut diminuer lorsque la cartouche est froide. Si l'aérosol-doseur devient très froid, retirez la cartouche de métal et réchauffez-la **dans votre main** pendant quelques minutes. Ne recourez **jamais** à d'autres sources de chaleur.

Mise en garde : La cartouche de métal est sous pression. Il ne faut jamais la perforer, même lorsqu'elle semble vide.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur APO-FLUTICASONE HF :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient également le dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients ») en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<https://www.apotex.com/products/ca/fr/home.asp>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par : Apotex Inc.,
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Dernière révision : 24 juin 2022