

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**Mylan-Azelastine/Fluticasone**

Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone

Suspension en vaporisateur, 137 mcg/50 mcg par vaporisation dosée, voie intranasale

Antihistaminique et corticostéroïde

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :
30 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 266159

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

N/A

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
7.1.5 Insuffisance hépatique	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	12
8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	13
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	13

8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.3	Interactions médicament-comportement	16
9.4	Interactions médicament-médicament.....	16
9.5	Interactions médicament-aliment.....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	Mode d'action	18
10.2	Pharmacodynamie	18
10.3	Pharmacocinétique	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		20
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	20
14	ESSAIS CLINIQUES	21
14.1	Essais cliniques en fonction de l'âge	21
15	MICROBIOLOGIE	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	28
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	30
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Mylan-Azelastine/Fluticasone (chlorhydrate d'azélastine/propionate de fluticasone) est indiqué pour :

- le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave et des symptômes oculaires qui y sont associés chez les adultes, les adolescents et les enfants de 6 ans ou plus.

1.1 Enfants

Enfants (< 6 ans) : Mylan-Azelastine/Fluticasone n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez ce groupe d'âge.

2 CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Azelastine/Fluticasone est contre-indiqué chez les patients qui ont :

- une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant (pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).
- une infection fongique ou bactérienne des voies respiratoires, ou une tuberculose non traitée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Un soulagement des symptômes de rhinite allergique est observé entre 30 et 45 minutes après l'administration de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone. Cependant, comme le produit exerce pleinement son effet lorsqu'il est utilisé de façon régulière, il est important que les patients sachent qu'ils doivent prendre leur médicament à intervalles réguliers.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Adultes, adolescents et enfants (6 ans et plus) :** Il est recommandé d'administrer Mylan-Azelastine/Fluticasone à raison d'une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour (matin et soir).

- **Populations particulières :**

- **Femmes enceintes**

Le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone peut être utilisé pendant la grossesse, uniquement si les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus, et ce, particulièrement durant le premier trimestre de grossesse (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

- **Femmes qui allaitent**

Le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone peut être utilisé par les femmes qui allaitent, uniquement si les bienfaits potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques éventuels pour le

nouveau-né/nourrisson (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

- **Personnes âgées**

Selon les données dont on dispose sur chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone, aucun ajustement de la posologie n'est requis lorsque Mylan-Azelastine/Fluticasone est administré à des personnes âgées (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières). En général, il faut déterminer avec soin la dose à administrer à un patient âgé et commencer avec la dose la plus faible, vu la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux chez cette population.

- **Enfants de moins de 6 ans**

Il n'est pas recommandé d'utiliser le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone chez les enfants de moins de 6 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez ce groupe d'âge.

- **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est exigé pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Aucun essai pharmacocinétique officiel n'a été mené sur l'utilisation du vaporisateur nasal de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone auprès de patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, comme le propionate de fluticasone est principalement éliminé par métabolisme hépatique, on doit faire preuve de prudence lors de son administration à des patients atteints d'insuffisance hépatique car ces derniers risquent davantage de présenter des réactions indésirables systémiques associées aux corticostéroïdes. Aussi doit-on surveiller étroitement les patients accusant une maladie hépatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

- **Insuffisance rénale ou cardiaque**

Aucune étude n'a été menée auprès de patients présentant une insuffisance rénale ou cardiaque.

4.4 Administration

Mylan-Azelastine/Fluticasone doit être réservé à une administration par voie nasale. Il est important d'éviter tout contact avec les yeux.

On doit aviser les patients d'agiter doucement le flacon avant l'utilisation jusqu'à ce qu'aucun résidu ne soit observé au fond du flacon. Le capuchon de protection peut ensuite être retiré. Avant d'utiliser Mylan-Azelastine/Fluticasone pour la première fois, il faut amorcer la pompe en appuyant sur la collerette, puis en la relâchant, à 6 reprises, sans l'orienter vers le visage. Si Mylan-Azelastine/Fluticasone n'est pas utilisé pendant plus de 7 jours, il faut amorcer de nouveau la pompe en appuyant sur la collerette puis en la relâchant, et ce, jusqu'à ce qu'une fine bruine apparaisse.

Après chaque utilisation, le patient doit essuyer l'embout nasal à l'aide d'un papier mouchoir ou d'un linge, et remettre le capuchon protecteur en place.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, la dose suivante doit être prise au moment prévu. On ne doit pas doubler une dose.

5 SURDOSAGE

Le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone contient du chlorhydrate d'azélastine et du propionate de fluticasone. Par conséquent, les risques associés à un surdosage de chacun des composants décrits ci-dessous s'appliquent à Mylan-Azelastine/Fluticasone.

Chlorhydrate d'azélastine

En cas de surdosage à la suite d'une absorption par voie orale accidentelle, des perturbations du système nerveux central (notamment, somnolence, confusion, coma, tachycardie et hypotension) causées par le chlorhydrate d'azélastine sont à prévoir d'après les résultats d'études expérimentales chez l'animal. Il est donc recommandé de prendre des mesures de soutien générales en cas de surdosage.

Actuellement, on ne connaît pas d'antidote à Mylan-Azelastine/Fluticasone. L'ingestion d'antihistaminiques peut causer de graves effets indésirables chez les enfants. Par conséquent, le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone doit être gardé hors de la portée des enfants.

Propionate de fluticasone

L'administration intranasale de 2 mg de propionate de fluticasone (10 fois la dose quotidienne recommandée) deux fois par jour pendant sept jours à des humains volontaires en santé n'a entraîné aucun effet sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

Cependant, lorsqu'il est utilisé de façon prolongée en doses excessives ou en association avec d'autres préparations de corticostéroïdes, des effets généraux liés aux corticostéroïdes, tels que l'hypercorticisme et la suppression surrénalienne, peuvent apparaître. Si de tels changements surviennent, l'administration de propionate de fluticasone doit être interrompue graduellement, conformément aux mesures acceptées pour mettre fin à un traitement de longue durée par corticostéroïdes (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La restauration du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien peut se faire lentement. Durant les périodes de stress physique intense (p. ex., infection grave, trauma et chirurgie), il pourrait être souhaitable d'administrer un supplément de corticostéroïdes à action générale.

Le traitement de ces affections doit être symptomatique. Selon la quantité avalée, il peut être recommandé de procéder à un lavage gastrique. Actuellement, on ne connaît pas d'antidote à Mylan-Azelastine/Fluticasone.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	---	----------------------------

Intranasale	Suspension pour vaporisateur nasal / 137 mcg de chlorhydrate d'azélastine et 50 mcg de propionate de fluticasone par vaporisation dosée	Chlorure de benzalkonium, carboxyméthylcellulose sodique, EDTA de disodium, glycérol, cellulose microcristalline, alcool phénytylique, polysorbate 80 et eau purifiée
-------------	---	---

Mylan-Azelastine/Fluticasone est une suspension blanche, homogène et redispersable conçue pour une administration intranasale qui contient comme ingrédients actifs du chlorhydrate d'azélastine à 0,1 % (p/p) et du propionate de fluticasone à 0,037 % (p/p).

Mylan-Azelastine/Fluticasone est offert en une teneur. Lorsque la pompe est amorcée, chaque vaporisation dosée fournit un volume moyen de 0,137 mL contenant 137 µg de chlorhydrate d'azélastine et 50 µg de propionate de fluticasone. Le médicament est mis dans des flacons de verre ambré de type I de différentes tailles :

- Flacons de 25 mL contenant 23,0 g de médicament et fournissant au moins 120 vaporisations.
- Flacons de 10 mL contenant 6,4 g de médicament et fournissant au moins 28 vaporisations.

Chaque flacon est doté d'une pompe de vaporisation, d'un applicateur nasal et d'un capuchon protecteur.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des effets généraux ont été signalés lors de l'utilisation de corticostéroïdes par voie nasale, particulièrement lorsque le médicament est prescrit à fortes doses pendant de longues périodes. Ces effets sont moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes en inhalation qu'avec les corticostéroïdes oraux et peuvent varier d'un patient à l'autre et selon les différentes préparations à base de corticostéroïdes. Les effets généraux possibles comprennent notamment le syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde, l'inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une diminution de la densité minérale osseuse, la formation de cataracte et le glaucome.

Bien que les effets généraux aient été minimes aux doses recommandées de propionate de fluticasone, le risque augmente à des doses plus fortes. Par conséquent, il faut éviter l'administration d'une dose plus élevée que les doses recommandées de Mylan-Azelastine/Fluticasone.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

- **Somnolence**

Lors des essais cliniques, certains patients ont signalé avoir ressenti de la somnolence (7 des 1006 patients adultes et adolescents ainsi que 2 des 416 enfants) lors du traitement par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone en vaporisation nasale (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut recommander aux patients de ne pas s'adonner à des activités dangereuses exigeant de la vigilance et une coordination motrice, telles que faire fonctionner des machines ou conduire un véhicule, après avoir utilisé le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone. La prise concomitante de Mylan-Azelastine/Fluticasone et d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central doit

être évitée en raison du risque de baisse additionnelle de la vigilance et d'atteinte plus importante au fonctionnement du système nerveux central (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.3 Interactions médicament-comportement).

Endocrinien/métabolisme :

- **Effets sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)**

L'administration de doses excessives de corticostéroïdes peut entraîner l'apparition de signes ou de symptômes d'hypercorticisme et/ou l'inhibition du fonctionnement de l'axe HHS. L'administration concomitante de corticostéroïdes par voie intranasale et d'autres corticostéroïdes par inhalation peut augmenter le risque d'hypercorticisme et/ou d'inhibition du fonctionnement de l'axe HHS.

- **Effets sur la croissance**

On a observé une diminution de la vitesse de croissance chez les enfants recevant une corticothérapie par voie intranasale. Par conséquent, les enfants et adolescents doivent recevoir la plus faible dose permettant d'assurer une bonne maîtrise des symptômes.

Les médecins doivent surveiller de près la croissance des enfants et adolescents prenant des corticostéroïdes, peu importe la voie d'administration, et évaluer les bienfaits de la corticothérapie par rapport au risque d'inhibition de la croissance, particulièrement s'il y a un ralentissement apparent de la croissance.

- **Substitution d'un corticostéroïde**

La substitution d'un corticostéroïde à action générale par le propionate de fluticasone doit se faire de façon graduelle et sous la surveillance étroite du médecin. En pareil cas, il faut suivre les lignes directrices présentées dans la section « 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ».

S'il y a lieu de croire que la fonction surrénalienne est perturbée, il faut faire preuve de prudence lors du passage de la corticothérapie à action générale à Mylan-Azelastine/Fluticasone.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le propionate de fluticasone subit un métabolisme de premier passage important par l'enzyme hépatique cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Par conséquent, l'exposition systémique de Mylan-Azelastine/Fluticasone chez les patients atteints d'hépatopathie risque d'être accrue et, par le fait même, d'augmenter l'incidence des effets indésirables systémiques. La prudence est de mise lors du traitement de ces patients (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Le ritonavir (un inhibiteur très puissant du CYP3A4) peut faire augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse des concentrations sériques de cortisol (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Depuis que le propionate de fluticasone est commercialisé, on a signalé des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets généraux corticostéroïdiens chez des patients prenant concurremment du propionate de fluticasone et du ritonavir. On s'attend aussi à ce qu'un traitement concomitant avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, notamment des produits contenant du cobicistat, fasse augmenter le risque d'effets indésirables systémiques. Par conséquent, l'administration concomitante de Mylan-Azelastine/Fluticasone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables généraux liés aux corticostéroïdes. Dans ce cas, on doit surveiller de près les patients pour tout effet indésirable général en lien avec les corticostéroïdes.

Immunitaire

Les patients qui prennent des immunosuppresseurs, tels que des corticostéroïdes, sont plus susceptibles de contracter une infection que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent s'aggraver ou même être mortelles chez les patients non immunisés qui prennent des corticostéroïdes. Les patients qui n'ont jamais eu ces maladies doivent donc éviter d'être exposés à ces virus. On ignore comment la dose, la voie d'administration et la durée de la corticothérapie influent sur le risque de contracter une infection disséminée. On ignore également dans quelle mesure la maladie sous-jacente et/ou le traitement antérieur par des corticostéroïdes contribuent à ce risque. 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, l'administration prophylactique d'une injection intramusculaire d'immunoglobulines polyvalentes peut être indiquée, au besoin. Si le patient contracte la varicelle, on peut envisager un traitement par des antiviraux.

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et il arrive que de nouvelles infections surviennent au cours du traitement. On a observé une diminution de la résistance aux infections locales pendant la corticothérapie; l'administration d'un traitement approprié ou l'arrêt du traitement par Mylan-Azelastine/Fluticasone en vaporisation nasale pourrait se révéler nécessaire. Le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone ne doit pas être prescrit aux patients atteints d'une tuberculose (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). De plus, il doit être administré avec précaution, le cas échéant, aux patients qui sont atteints d'une infection fongique ou bactérienne localisée ou générale n'ayant jamais été traitée, d'une infection virale ou parasitaire générale ou d'herpès oculaire, en raison du risque d'aggravation de ces infections.

Ophthalmologique

À la suite de l'administration de corticostéroïdes par voie intranasale, on a signalé comme étant un effet de classe des cas de sécheresse et d'irritation des yeux, de conjonctivite, de vision trouble et, rarement, de glaucome, de cataractes et d'augmentation de la pression intraoculaire.

Des troubles de la vision peuvent être signalés à la suite de l'administration systémique et topique (y compris par voie intranasale, en inhalation et par voie intraoculaire) de corticostéroïdes. Si un patient présente des symptômes comme une vision trouble ou d'autres troubles de la vision, il faudrait songer à l'orienter vers un ophtalmologiste afin d'obtenir une évaluation des causes possibles, notamment des cataractes, un glaucome ou une maladie rare comme la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), maladies qui ont déjà été signalées après l'administration systémique et topique de corticostéroïdes.

Par conséquent, une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant une modification de la vision ou ayant des antécédents d'augmentation de la pression oculaire, de glaucome et/ou de cataractes.

Dans le cadre d'une étude comparative de 12 mois menée auprès de 612 adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans et atteints de rhinite allergique apériodique ou de rhinite vasomotrice, on a évalué la survenue du glaucome et la formation de cataractes en mesurant la pression intraoculaire et en réalisant des examens à l'aide d'une lampe à fentes. Parmi les 612 patients participant à l'étude, 405 ont été répartis au hasard pour recevoir chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone (1 vaporisation par narine, 2 fois par jour) et 207, du propionate de fluticasone (2 vaporisations par narine, 1 fois par jour). Dans le groupe utilisant le vaporisateur nasal de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone, un patient a présenté une augmentation de la pression intraoculaire après

6 mois. De plus, trois patients ont présenté des signes de cataractes sous-capsulaires postérieures après 6 mois et un autre, après 12 mois (fin du traitement). Dans le groupe sous propionate de fluticasone, trois patients ont présenté des signes de cataractes sous-capsulaires postérieures après 12 mois (fin du traitement).

Oreille/nez/gorge :

- **Effets locaux sur la muqueuse nasale**

Lors d'essais cliniques d'une durée de 2 semaines, les cas d'épistaxis ont été plus fréquents chez les patients traités par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone en vaporisation nasale que chez ceux ayant reçu un placebo (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Des cas d'ulcères et de perforation de la cloison des fosses nasales peuvent survenir à la suite de l'administration de corticostéroïdes par voie intranasale.

- **Cicatrisation des plaies**

En raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies, les patients qui ont été récemment atteints d'un ulcère de la cloison des fosses nasales ou qui viennent de subir une intervention chirurgicale ou un trauma nasal ne doivent pas utiliser le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone avant que la plaie soit cicatrisée.

- **Infections à Candida**

Lors des essais cliniques sur le propionate de fluticasone administré par voie nasale, des cas d'infection à *Candida albicans* localisée dans le nez et le pharynx ont été signalés. Lorsqu'une telle infection apparaît, il peut être nécessaire de prescrire un traitement local approprié et d'arrêter le traitement par Mylan-Azelastine/Fluticasone. Les patients qui utilisent le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone pendant plusieurs mois ou plus longtemps doivent être examinés régulièrement afin que toute infection à *Candida* ou tout autre signe d'effet indésirable sur la muqueuse nasale puisse être décelé.

Psychiatrique

Bien que rares, des effets psychologiques et comportementaux sont possibles (particulièrement chez les enfants). On a notamment rapporté des cas d'hyperactivité psychomotrice, de troubles du sommeil, d'anxiété, de dépression ou d'agressivité liés aux corticostéroïdes par voie intranasale.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il existe peu de données, voire aucune, sur l'utilisation du chlorhydrate d'azélastine et du propionate de fluticasone chez les femmes enceintes. Par conséquent, le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE), en particulier pendant le premier trimestre de la grossesse.

Le propionate de fluticasone, comme les autres glucocorticostéroïdes, est tératogène chez les rongeurs (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Les effets indésirables caractéristiques des corticostéroïdes puissants ne sont observés qu'à des doses entraînant une exposition générale élevée; l'administration

directe par voie intranasale assure une exposition générale minimale. La portée de ces résultats chez l'humain n'a pas encore été établie.

Les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses considérables de glucocorticostéroïdes durant la grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin que tout signe d'hypoadrénalisme soit décelé.

7.1.2 Allaitement

Les glucocorticostéroïdes passent dans le lait maternel. On ignore si après administration par voie nasale, le chlorhydrate d'azélastine ou ses métabolites et le propionate de fluticasone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits escomptés pour la patiente surpassent les risques possibles pour le nouveau-né ou le nourrisson (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 6 ans) : Mylan-Azelastine/Fluticasone n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez ce groupe d'âge.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les essais cliniques sur chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone comprenaient un nombre restreint de patients âgés de 65 ans ou plus. Selon les données dont on dispose sur chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone, il n'est pas nécessaire d'en ajuster la posologie chez les personnes âgées (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières).

7.1.5 Insuffisance hépatique

Aucun essai pharmacocinétique portant sur chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone n'a été officiellement mené auprès de sujets souffrant d'insuffisance hépatique. Toutefois, l'exposition systémique au fluorate de fluticasone par inhalation était 3 fois plus élevée chez les insuffisants hépatiques légers, modérés et sévères que chez les sujets sains. On doit donc surveiller de près les patients pour tout effet secondaire en lien avec les corticostéroïdes (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés lors des études cliniques comparatives sur chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone ont été principalement associés à une irritation des muqueuses du nez ou de la gorge, et étaient conformes aux effets attendus de l'application d'un médicament topique sur une membrane déjà enflammée. En général, les effets indésirables sont survenus à des fréquences similaires chez les patients traités par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone et chez ceux traités par de l'azélastine seule ou du fluticasone seul.

Une dysgueusie, c'est-à-dire le goût désagréable d'une substance en particulier, peut survenir après l'administration (souvent imputable à une méthode d'application incorrecte, notamment si on penche trop la tête vers l'arrière durant l'administration).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Adultes et adolescents de 12 ans ou plus

Les bases de données sur l'innocuité de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone comprennent au total 1006 patients atteints de rhinite allergique saisonnière (97 adolescents et 909 adultes) et traités par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone deux fois par jour dans chaque narine, dans le cadre de 4 études cliniques (3 études déterminantes et une étude non déterminante) à répartition aléatoire, à double insu et avec placebo, d'une durée de 2 semaines.

Les effets indésirables survenus durant le traitement dans le groupe sous chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone et dans les autres groupes des 4 études cliniques ont été réunis.

Le **tableau 2** présente un aperçu des données groupées relatives aux effets indésirables survenus pendant le traitement et provenant de cet ensemble d'études de phase III de 2 semaines. Dans tous les groupes de traitement, le pourcentage de sujets ayant présenté au moins un effet indésirable était faible, et la majorité des effets indésirables ont été d'intensité légère. Au total, 35 sujets ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables (11 sujets dans le groupe chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone et 10 sujets dans le groupe placebo). Trois sujets (2 sujets sous chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone; 1 sujet sous placebo) ont présenté des effets indésirables graves; aucun de ces effets n'a été considéré comme étant lié à l'administration du médicament à l'étude. Dans la population groupée, la fréquence des effets indésirables était généralement semblable à celle des effets indésirables de chacune des études.

Tableau 2 Effets indésirables survenus pendant le traitement à une fréquence $\geq 1,0$ % chez les adultes et les adolescents du groupe de traitement par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone, par ordre de fréquence décroissant (études MP4001, MP4002, MP4004 et MP4006)

Terme préconisé	Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone N = 1006 n (%)	Placebo N = 1012 n (%)	AZE* N = 851 n (%)	FLU** N = 846 n (%)
Dysgueusie	41 (4,1)	2 (0,2)	44 (5,2)	4 (0,5)
Épistaxis	22 (2,2)	20 (2,0)	14 (1,6)	14 (1,7)
Céphalées	22 (2,2)	12 (1,2)	20 (2,4)	20 (2,4)

* Chlorhydrate d'azélastine dans l'excipient de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone

** Propionate de fluticasone dans l'excipient de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans

Les données sur l'innocuité chez les enfants de 6 à 11 ans présentées ci-dessous proviennent de l'exposition à chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone chez 152 patients atteints de rhinite allergique saisonnière (RAS) recevant une vaporisation dans chaque narine deux fois par jour dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo de deux semaines.

Le tableau 3 présente les effets indésirables les plus fréquemment signalés ($\geq 1\%$ dans n'importe lequel des groupes de traitement) considérés par l'investigateur comme étant potentiellement liés à chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone ou au placebo dans l'essai clinique contrôlé sur la RAS.

Tableau 3 Effets indésirables liés au traitement, survenus à une fréquence $\geq 1,0\%$ chez les enfants âgés de 6 à 11 ans de n'importe quel groupe de traitement, par ordre de fréquence décroissant (étude MP4008)

Terme préconisé	Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone N = 152 n (%)	Placebo N = 152 n (%)
Dysgueusie	6 (3,9 %)	0 (0,0 %)
Épistaxis	6 (3,9 %)	3 (2,0 %)

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Cette section comprend les autres effets indésirables issus des données groupées des 4 études contrôlées par placebo menées chez des adultes et des adolescents ainsi que de l'étude contrôlée par placebo menée chez des enfants de 6 à 11 ans, qui

- ont été signalés par au moins 1 patient utilisant chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone et considérés par l'investigateur comme étant possiblement liés au médicament à l'étude, ou
- ont été signalés par au moins 3 patients utilisant chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone et sont survenus à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène

Troubles oculaires : irritation oculaire

Troubles gastro-intestinaux : xérostomie, nausées, gêne abdominale, douleurs abdominales hautes, vomissements

Troubles généraux et atteintes au point d'administration : érosion des muqueuses, fatigue, goût anormal du produit, ulcération des muqueuses

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite aiguë, laryngite, pharyngite, infection virale des voies respiratoires supérieures

Troubles du métabolisme et de la nutrition : polydipsie

Troubles du système nerveux : somnolence, étourdissements, hypoguesie, léthargie, parosmie

Troubles psychiatriques : désorientation

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : gêne nasale, toux, douleur oropharyngée, éternuements, irritation de la gorge, sécheresse nasale, rhinalgie, rhinorrhée, syndrome d'écoulement postnasal, sécheresse de la gorge, congestion nasale, trouble des muqueuses nasales, ulcères de la cloison des fosses nasales

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sécheresse cutanée, prurit, éruption papuleuse

Essai sur l'innocuité à long terme (12 mois) chez les adultes et les adolescents de 12 ans ou plus

Dans le cadre d'un essai ouvert comparatif avec agent actif de 12 mois portant sur l'innocuité à long terme, 404 patients (28 adolescents et 376 adultes) atteints de rhinite allergique apériodique ou de rhinite vasomotrice ont été traités au moyen de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone, à raison d'une vaporisation par narine, 2 fois par jour, et 207 patients ont reçu du propionate de fluticasone, à raison de 2 vaporisations par narine, 1 fois par jour. Au total, 47 % des sujets sous chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone et 44 % des sujets sous propionate de fluticasone ont signalé au moins un effet indésirable pendant le traitement. De plus, 9 % des sujets sous chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone et 11 % des sujets sous propionate de fluticasone ont signalé au moins un effet indésirable considéré par l'investigateur comme étant possiblement lié au médicament à l'étude. Les effets indésirables les plus courants pendant le traitement ($\geq 2\%$) dans le groupe chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone ont été les suivants : céphalées, pyrexie, toux, congestion nasale, rhinite, dysgueusie, infection virale, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, douleur, diarrhée et épistaxis. Parmi ces effets indésirables, l'investigateur a considéré les céphalées, la pyrexie, la toux, la congestion nasale, la rhinite, la dysgueusie et l'épistaxis comme étant possiblement liés au médicament à l'étude. Dans le groupe sous chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone, 7 patients (2 %) ont présenté une épistaxis légère et 1 patient (< 1 %), une épistaxis modérée. Dans le groupe utilisant le vaporisateur nasal à base de propionate de fluticasone, 1 patient (<1%) a présenté une épistaxis légère. Aucun patient n'a signalé d'épistaxis grave. On a effectué des examens ciblés du nez qui n'ont révélé aucun ulcère nasal ni aucune perforation de la cloison des fosses nasales. Onze des 404 patients (2,7 %) utilisant le vaporisateur nasal de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone et 6 des 207 patients (2,9 %) utilisant le vaporisateur nasal à base de propionate de fluticasone ont abandonné l'essai pour cause d'effets indésirables.

Essai sur l'innocuité à long terme (3 mois) chez les patients pédiatriques de 6 à 11 ans

Dans le cadre de l'essai sur l'innocuité ouvert contrôlé par médicament actif de trois mois mené chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans, 264 patients atteints de rhinite allergique (RA) ont été

traités par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone à raison d'une vaporisation dans chaque narine deux fois par jour et 89 patients ont été traités à l'aide de propionate de fluticasone en vaporisateur nasal à raison d'une vaporisation dans chaque narine deux fois par jour. Au total, le taux d'effets indésirables survenus pendant le traitement a été de 40 % dans le groupe de traitement par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone et de 36 % dans le groupe traité à l'aide du propionate de fluticasone en vaporisateur nasal. Les effets secondaires survenus pendant le traitement par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone les plus fréquemment signalés (≥ 2 %) ont été les suivants : épistaxis, céphalées, douleur oropharyngée, vomissements, douleurs abdominales hautes, toux, pyrexie, otite moyenne, infection des voies respiratoires supérieures, diarrhée, nausées, otite externe et urticaire. Dans le groupe de traitement par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone, 23 patients (9 %) ont présenté une épistaxis légère et 3 patients (1 %), une épistaxis modérée. Dans le groupe utilisant le propionate de fluticasone en vaporisateur nasal, 8 patients (9 %) ont présenté une épistaxis légère. Aucun patient n'a présenté une épistaxis grave. Des examens des fosses nasales ont été effectués et aucun ulcère ni aucune perforation de la cloison des fosses nasales n'ont été observés. Au total, 4 des 264 patients traités par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone (2 %) et 3 des 89 patients traités par propionate de fluticasone en vaporisateur nasal (3 %) ont quitté l'essai à cause des effets indésirables.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

En plus des effets indésirables signalés au cours des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été notés après la commercialisation de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone (il n'est pas possible d'en estimer la fréquence) :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Troubles cardiaques : palpitations

Troubles oculaires : vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : douleur à la poitrine, douleur, réponse thérapeutique inattendue

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Examens : résultat faux positif au dépistage de drogues, augmentation de la fréquence cardiaque, perte de poids

Troubles du système nerveux : sensation de brûlure, anosmie, agueusie, sédation

Troubles psychiatriques : anxiété, insomnie d'endormissement, agitation, troubles de la pensée, hyperactivité psychomotrice, dépression

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : perforation de la cloison des fosses nasales, dyspnée, obstruction nasale, ulcères de la cloison des fosses nasales

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, enflure du visage, urticaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude précise portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec Mylan-Azelastine/Fluticasone. On s'attend à ce que les interactions médicamenteuses de l'association reflètent celles de chacun des composants pris individuellement. La section suivante présente les interactions observées avec chacun des composants de Mylan-Azelastine/Fluticasone.

Inhibiteurs du cytochrome P450

Une étude sur les interactions médicamenteuses réalisée chez des sujets en bonne santé prenant du propionate de fluticasone par voie intranasale a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du CYP3A4) peut faire augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse des concentrations sériques de cortisol. Après le lancement du produit sur le marché, on a signalé des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets généraux corticostéroïdiens chez des patients recevant concurremment du propionate de fluticasone et du ritonavir. On s'attend aussi à ce qu'un traitement concomitant associant d'autres inhibiteurs du CYP3A4, notamment des produits contenant du cobicistat, fasse augmenter le risque d'effets indésirables systémiques. Par conséquent, l'administration concomitante de Mylan-Azelastine/Fluticasone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur le risque accru d'effets indésirables généraux liés aux corticostéroïdes, et dans ce cas, on doit surveiller de près les patients pour tout effet indésirable général en lien avec les corticostéroïdes.

Cette étude montre également que d'autres inhibiteurs du CYP3A4 produisent des augmentations négligeables (érythromycine) ou légères (kétoconazole) de l'exposition générale au propionate de fluticasone sans baisse notable des concentrations sériques de cortisol. Toutefois, depuis la mise sur le marché du produit à l'échelle mondiale, il y a eu quelques cas d'inhibition de la fonction surrénalienne associée à l'emploi concomitant d'antifongiques de type azole et de propionate de fluticasone en inhalation. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole) étant donné le risque d'exposition générale accrue au propionate de fluticasone.

Dépresseurs du système nerveux central

L'utilisation concomitante de Mylan-Azelastine/Fluticasone en vaporisation nasale et d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central doit être évitée, car une somnolence et une atteinte du fonctionnement du système nerveux central peuvent survenir (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

9.3 Interactions médicament-comportement

Lors des essais cliniques, on a signalé des cas de somnolence chez certains patients (0,7 %) prenant chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas isolés de fatigue, d'épuisement, d'étourdissements ou de faiblesse, pouvant aussi être causés par la maladie elle-même, peuvent survenir pendant l'emploi du vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone. Le cas échéant, cela peut nuire à la capacité de conduire et d'utiliser des machines. L'alcool et d'autres dépresseurs du système nerveux central peuvent augmenter cet effet et doivent être évités.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en

raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Ritonavir Cobicistat	EC, AC	Effets généraux tels que le syndrome de Cushing et l'inhibition de la fonction surrénalienne	L'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir ou de produits contenant du cobicistat doit être évitée (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).
Kétoconazole	EC, AC	Légère augmentation de l'exposition générale au propionate de fluticasone	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de kétoconazole (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).
Acide acétylsalicylique	T		En présence d'hypoprothrombinémie, l'administration concomitante de corticostéroïdes et d'acide acétylsalicylique impose la prudence.
Cimétidine	EC	Après l'administration par voie orale de 4,4 mg de chlorhydrate d'azélastine, 2 fois par jour, on a noté que la cimétidine augmentait la concentration plasmatique de l'azélastine. On croit que cela est dû à une interaction entre la cimétidine et le système hépatique du cytochrome P450, qui entraîne l'inhibition de la biotransformation de l'azélastine. On n'a pas observé d'interaction après un traitement concomitant à la ranitidine.	La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de cimétidine.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Mylan-Azelastine/Fluticasone contient du chlorhydrate d'azélastine et du propionate de fluticasone, qui ont des modes d'action différents pour soulager les symptômes de la rhinite allergique et de la rhinoconjonctivite.

Propionate de fluticasone

Le propionate de fluticasone est un corticostéroïde synthétique trifluoré doté d'une très grande affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes et il exerce une activité anti-inflammatoire puissante, soit de 3 à 5 fois plus puissante que celle du dexaméthasone, lors de la liaison aux récepteurs des glucocorticoïdes humains clonés et des essais d'expression génique. La pertinence clinique de ces observations n'a pas encore été établie.

Le mode d'action précis par lequel le propionate de fluticasone agit sur les symptômes de la rhinite allergique n'est pas connu. Il a été démontré que les corticostéroïdes entraînent une vaste gamme d'effets sur plusieurs types de cellules (p. ex., mastocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs (p. ex., histamine, éicosanoïdes, leucotriènes et cytokines) qui interviennent dans l'inflammation.

Chlorhydrate d'azélastine

L'azélastine, un dérivé de la phtalazinone, est considérée comme un puissant antiallergique à action prolongée antagoniste sélectif des récepteurs H1 et un stabilisateur des mastocytes qui exerce des propriétés anti-inflammatoires. Des données d'études in vivo (précliniques) et in vitro montrent que l'azélastine inhibe la synthèse ou la libération des médiateurs chimiques connus pour intervenir dans les réactions allergiques immédiates et retardées tels que les leucotriènes, l'histamine, le facteur d'activation des plaquettes (PAF) et la sérotonine. Le chlorhydrate d'azélastine contenu dans le vaporisateur nasal de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone est un mélange racémique, et aucune différence au chapitre de l'activité pharmacologique n'a été observée entre les énantiomères dans les études in vitro. La déméthylazélastine, principal métabolite, exerce également une activité antagoniste des récepteurs H1.

10.2 Pharmacodynamie

On ne s'attend pas à ce que le chlorhydrate d'azélastine et le propionate de fluticasone entraînent des interactions pharmacodynamiques systémiques, à des doses comprises dans l'intervalle posologique recommandée pour l'administration par voie nasale.

Lorsqu'il est administré sur la muqueuse nasale à une dose jusqu'à 4 fois plus élevée que la dose quotidienne recommandée, le propionate de fluticasone ne présente pas d'activité générale décelable et entraîne une faible suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), voire aucune. Après l'administration du propionate de fluticasone par voie intranasale (200 µg/jour), on n'a pas observé de variation significative de l'ASC du cortisol sérique sur 24 heures comparativement au placebo (rapport 1,01, IC à 90 % : 0,9-1,14). On considère que les préparations intranasales de propionate de fluticasone n'entraînent aucun effet glucocorticoïde général si elles sont administrées selon le schéma posologique recommandé.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration intranasale de deux vaporisations par narine (548 µg de chlorhydrate d'azélastine et 200 µg de fluticasone) de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne (\pm écart-type) était de $194,5 \pm 74,4$ pg/mL pour l'azélastine et de $10,3 \pm 3,9$ pg/mL pour le propionate de fluticasone, et l'exposition maximale moyenne (ASC) était de 4217 ± 2618 pg·h/mL pour l'azélastine et de $97,7 \pm 43,1$ pg·h/mL pour le fluticasone. Le temps moyen (t_{max}) nécessaire pour atteindre l'exposition maximale après l'administration d'une dose unique a été de 0,5 heure pour l'azélastine et de 1,0 heure pour le fluticasone.

L'absorption directe du propionate de fluticasone dans le nez est négligeable en raison de sa faible solubilité dans l'eau et du fait que la majeure partie de la dose est finalement avalée. Lorsqu'il est administré par voie orale, l'exposition générale est $< 1\%$ en raison de la faible absorption et de la biotransformation présystémique. Par conséquent, l'absorption générale totale découlant de l'absorption nasale et orale (dose avalée) est négligeable.

On n'a pas observé d'interactions pharmacocinétiques entre le chlorhydrate d'azélastine et le propionate de fluticasone. Cependant, l'exposition générale au fluticasone a augmenté d'environ 50 % par rapport à celle associée à un vaporisateur nasal à base de fluticasone sur le marché. La concentration sérique générale absolue est encore très faible et correspond à celle associée à l'administration intranasale de propionate de fluticasone, avec une concentration maximale (C_{max}) moyenne d'environ 10 pg/mL. L'exposition générale à l'azélastine contenue dans le vaporisateur nasal de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone était semblable à celle associée à un vaporisateur nasal à base d'azélastine sur le marché.

Distribution :

Le propionate de fluticasone présente un fort volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 318 litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %.

Le volume de distribution de l'azélastine est élevé, ce qui témoigne d'une répartition prédominante dans les tissus périphériques. Le taux de liaison aux protéines est de 80 à 90 %. De plus, les deux médicaments ont une marge thérapeutique large. Par conséquent, des réactions causées par le déplacement du médicament de son site de liaison sont peu susceptibles de survenir.

Métabolisme :

Le propionate de fluticasone est éliminé rapidement de la circulation générale, principalement par biotransformation hépatique; il est métabolisé en un dérivé inactif de l'acide carboxylique par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, tels que le kétoconazole et le ritonavir, étant donné le risque accru d'exposition générale au propionate de fluticasone (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'azélastine est métabolisée sous forme de N-déméthylazélastine par le système enzymatique du cytochrome P450. Les principaux isoformes du cytochrome P450 responsables de la biotransformation de l'azélastine n'ont pas encore été identifiés.

Élimination

Le taux d'élimination du propionate de fluticasone administré par voie intraveineuse est linéaire sur

l'intervalle posologique allant de 250 à 1000 µg et est caractérisé par une clairance plasmatique élevée (Cl = 1,1 L/min). La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable (< 0,2 %), et moins de 5 % du médicament est éliminé sous forme de métabolite de l'acide carboxylique. L'excrétion dans la bile est la principale voie d'élimination du propionate de fluticasone et de ses métabolites.

La demi-vie d'élimination plasmatique après l'administration d'une seule dose d'azélastine est d'environ 20 à 25 heures pour l'azélastine et d'environ 45 heures pour le métabolite actif N-déméthylazélastine. L'excrétion se fait principalement par voie fécale.

Populations et états pathologiques particuliers

Les propriétés pharmacocinétiques de Mylan-Azelastine/Fluticasone en vaporisation nasale n'ont pas été étudiées chez les populations particulières, et on ne possède pas de données précises liées au sexe.

Toutefois, on n'a pas relevé de différences significatives en ce qui a trait à la $t_{1/2}$, à la C_{max} ou à l'ASC lors d'une étude comparant l'administration d'une seule dose de 4 mg d'azélastine chez 6 patients atteints d'insuffisance hépatique et des sujets normaux. Il faut user de prudence lors de l'extrapolation de ces données en contexte d'usage prolongé.

Lors d'une étude portant sur l'administration d'une seule dose de 4 mg d'azélastine à 9 patients, l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 mL/min) a entraîné une augmentation de 70 à 75 % des valeurs de la C_{max} et de l'ASC comparativement à celles de sujets en bonne santé. Cependant, le nombre de patients évalués dans le cadre de cette étude est trop restreint pour fournir des résultats significatifs. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation d'un vaporisateur nasal à base d'azélastine chez les insuffisants rénaux. Le temps nécessaire à l'atteinte de la concentration maximale n'a pas changé.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 et 30°C. Ne pas réfrigérer ni congeler.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Une fois la pompe amorcée, le flacon doit être jeté après l'administration de 28 ou de 120 vaporisations, ou si plus de 6 mois se sont écoulés depuis la première utilisation.

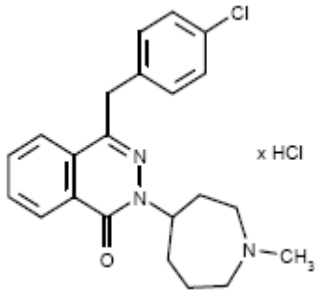
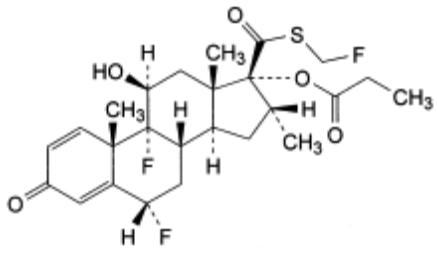
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

chlorhydrate d'azélastine et propionate de fluticasone

Nom propre :	chlorhydrate d'azélastine	propionate de fluticasone
Nom chimique :	- chlorhydrate de D,L-4-(p-chlorobenzyl)-2-(N-méthyl-perhydroazépin-4-yl)-1(2H)-phthalazinone	propanonate de 6 α ,9-difluoro-17-[[[(fluorométhyl)sulfanyl]carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dièn-17 α -yl]

	<ul style="list-style-type: none"> - chlorhydrate de 4-(4-chlorobenzyl)-2-[(4RS)-1-méthylhexahydro-1H-azépin-4-yl]phthalazin-1(2H)-one - chlorhydrate de (R,S)-4[[4-chlorophényl)méthyl]-2-(hexahydro-1-méthyl-1H-azépin-4-yl)-phthalazin-1(2H)-one 	
Formule moléculaire :	$C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$	$C_{25}H_{31}F_3O_5S$
Masse moléculaire :	418,37 g mol ⁻¹	500,6 g mol ⁻¹
Formule de structure :		
Propriétés physicochimiques :	Poudre cristalline inodore, de couleur blanche ou presque blanche. Soluble dans l'eau : 13 g/L (25 °C), l'éthanol et le chlorure de méthylène. Le chlorhydrate d'azélastine est un mélange racémique. Il est légèrement hygroscopique.	Le propionate de fluticasone est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. Il est légèrement soluble dans l'alcool, peu soluble dans le chlorure de méthylène et pratiquement insoluble dans l'eau.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques en fonction de l'âge

Utilisation chez les adolescents et les adultes

- Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 5 – Sommaire des données démographiques relatives aux essais cliniques déterminants

N° d'étude	Conception de l'étude/durée	Posologie, voie d'administration et durée/médicament de l'étude et agents de comparaison	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
MP4002	Aléatoire, double insu, groupes parallèles, multicentrique 14 jours	Une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour 1) Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone 2) Azélastine 3) Propionate de fluticasone 4) Placebo	831 sujets atteints de rhinite allergique saisonnière	36,2 - 38,6 (12-77) ans	300H/531F
MP4004	Aléatoire, double insu, groupes parallèles, multicentrique 14 jours	Une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour 1) Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone 2) Azélastine 3) Propionate de fluticasone 4) Placebo	776 sujets atteints de rhinite allergique saisonnière	37,0 - 38,8 (12-77) ans	282H/494F

MP4006	Aléatoire, double insu, groupes parallèles, multicentrique 14 jours	Une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour 1) Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone 2) Azélastine 3) Propionate de fluticasone 4) Placebo	1791 sujets atteints de rhinite allergique saisonnière	34,2 - 36,4 (12-83) ans	694H/1097 F
--------	--	--	--	-------------------------	----------------

L'efficacité et l'innocuité de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière ont été évaluées dans le cadre de 3 essais cliniques déterminants à répartition aléatoire, à double insu et avec placebo menés dans plusieurs centres auprès de 760 adultes (âgés de 18 à 78 ans) et de 88 adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints de rhinite allergique saisonnière. La population des essais était composée à 64 % de femmes, à 36 % d'hommes, à 80 % de Blancs, à 16 % de Noirs, à 2 % d'Asiatiques et à 1 % de personnes d'une autre race.

Les patients présentant des symptômes nasaux modérés ou graves ont été répartis de façon aléatoire dans l'un des quatre groupes de traitement : vaporisation nasale de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone à raison d'une vaporisation par narine, deux fois par jour; vaporisation nasale de chlorhydrate d'azélastine; vaporisation nasale de propionate de fluticasone ou placebo. Le chlorhydrate d'azélastine et le propionate de fluticasone utilisés comme agents de comparaison faisaient appel au même dispositif et au même excipient que le vaporisateur nasal de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone et ne sont pas offerts sur le marché.

L'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone ont également été évaluées dans le cadre d'une étude de 12 mois (MP4000) menée auprès de patients présentant une rhinite allergique chronique ou une rhinite vasomotrice. Une autre étude (3311) a été menée afin d'évaluer le délai d'action de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone selon un modèle standardisé utilisant une chambre d'exposition environnementale.

Durant les études déterminantes, les symptômes nasaux (démangeaisons nasales, congestion nasale, écoulement nasal, éternuements) et les symptômes oculaires (démangeaisons oculaires, yeux larmoyants et rougeur oculaire) ont été évalués deux fois par jour dans un journal à l'aide d'une échelle de 4 points allant de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes importants). Les scores ont été additionnés afin d'obtenir un score total des symptômes nasaux (STSN) et un score total des symptômes oculaires (STSO).

- **Résultats de l'étude**

Score total des symptômes nasaux réflexif (STSNr)

Le paramètre d'évaluation principal pour ces études était la variation par rapport aux valeurs de départ du STSNr combiné sur 12 heures (matin et soir) (STSNr combiné : score maximum possible de 24) durant la période d'étude de 14 jours obtenu par les patients du groupe chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone, comparativement à ceux des groupes placebo, azélastine seule ou propionate de fluticasone seul.

Le tableau 6 ci-dessous présente les résultats relatifs au paramètre d'efficacité principal pour chacune des études déterminantes; les résultats sont exprimés sous forme de variation absolue du STSNr combiné par rapport au placebo et aux autres traitements actifs. Dans chaque étude, chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone s'est révélé nettement supérieur au placebo et aux composés administrés en monothérapie (azélastine seule et fluticasone seul) sur les plans statistique et clinique. En outre, chaque substance active contribue à l'effet de l'association médicamenteuse chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone. Une diminution statistiquement significative du STSN, comparativement au placebo, a été observée de 30 à 45 minutes après l'administration de la première dose de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone.

Tableau 6 – STSNr combiné sur 12 heures, matin et soir, chez les adultes et les adolescents (population ITT) – Moyennes (moindres carrés) et intervalles de confiance à 95 % pour les comparaisons par paires

N° de l'étude	Paramètres	Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone	FLU*	AZE**	PLA^
MP4002	N	207	207	208	209
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	18,3	18,2	18,3	18,6
	Moyenne (ET) de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-5,6 (5,2)	-4,7 (4,7)	-4,2 (4,6)	-2,9 (3,9)
	Valeurs <i>p</i> (ANCOVA) vs Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone	-	0,034	0,001	< 0,001
MP4004	N	193	188	193	199
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	18,3	18,6	18,5	18,2
	Moyenne (ET) de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-5,5 (5,2)	-4,6 (5,1)	-4,5 (4,6)	-3,0 (3,9)
	Valeurs <i>p</i> (ANCOVA) vs Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone	-	0,038	0,032	< 0,001

MP4006	N	448	450	443	448
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	19,3	19,4	19,5	19,4
	Moyenne (ET) de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-5,5 (5,2)	-4,9 (4,7)	-4,8 (4,8)	-3,4 (4,3)
	Valeurs p (ANCOVA) vs Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone	-	0,029	0,016	< 0,001

* Propionate de fluticasone dans l'excipient de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone

** Chlorhydrate d'azélastine dans l'excipient de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone

^ Excipient de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone

ET = écart-type

ITT = en intention de traiter

Score total des symptômes oculaires réfectif (STSOR)

La variation par rapport aux valeurs de départ du STSOR combiné (matin et soir) était comprise dans le paramètre d'efficacité secondaire des études déterminantes (paramètre d'efficacité secondaire clé dans les études MP4004 et MP4006). Les résultats pour chacune des études déterminantes sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous. Dans toutes les études, chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone s'est révélé nettement supérieur au placebo sur les plans statistique et clinique. Dans une étude sur trois, chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone s'est aussi montré nettement supérieur au propionate de fluticasone sur les plans statistique et clinique. Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone s'est révélé numériquement supérieur au chlorhydrate d'azélastine.

Tableau 7 – STSOR combiné sur 12 heures, matin et soir, chez les adultes et les adolescents (population ITT) – Moyennes (moindres carrés) et intervalles de confiance à 95 % pour les comparaisons par paires

N° de l'étude	Paramètres	Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone	FLU*	AZE**	PLA^
MP4002	N	207	207	208	209
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	11,9	11,4	11,5	12,1
	Moyenne de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-3,1 (4,0)	-2,6 (3,5)	-2,8 (3,8)	-1,9 (3,3)

	Valeurs p (ANCOVA) vs Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone	-	0,097	0,457	< 0,001
MP4004	N	193	188	193	199
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	11,7	12,0	11,8	11,6
	Moyenne de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-3,6 (3,9)	-2,7 (3,6)	-3,0 (3,3)	-2,0 (3,1)
	Valeurs p (ANCOVA) vs Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone	-	0,009	0,069	< 0,001
MP4006	N	448	450	443	448
	Moyenne des valeurs de départ (moindres carrés)	12,3	12,3	12,4	12,2
	Moyenne de la variation globale par rapport aux valeurs de départ (moindres carrés)	-3,0 (4,0)	-2,8 (3,5)	-3,0 (3,8)	-2,0 (3,5)
	Valeurs p (ANCOVA) vs Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone	-	0,247	0,912	< 0,001

* Propionate de fluticasone dans l'excipient de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone

** Chlorhydrate d'azélastine dans l'excipient de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone

^ Excipient de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone

ET = écart-type

ITT = en intention de traiter

Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone a également amélioré les symptômes nasaux et oculaires, l'écoulement rétronasal et la qualité de vie du patient liée à la santé (questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite – RQLQ) comparativement au placebo dans les 3 études déterminantes.

Délai d'action

Les études pivot ont démontré que dans des conditions cliniques, chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone l'efficacité se fait ressentir au cours des premières 30 à 45 minutes. Lors d'études en chambre avec l'azélastine, on a observé un délai d'action de 15 minutes après l'administration (l'efficacité n'a pas été évaluée avant le délai de 15 minutes). Dans une étude en chambre avec chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone, on a observé un soulagement nasal statistiquement significatif des symptômes de la rhinite allergique dès la première évaluation, soit 5 minutes après l'administration de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone. Selon

une analyse de répondeurs, le temps médian nécessaire pour atteindre une réduction de 50 % des symptômes nasals était d'environ 30 minutes. Un soulagement statistiquement significatif des symptômes oculaires était observé dans les 10 minutes suivant l'administration de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone.

Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans

- **Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude**

L'efficacité et l'innocuité de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone ont été évaluées lors d'un essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené chez 304 enfants âgés de 6 à 11 ans et atteints de rhinite allergique saisonnière (étude MP4008). Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans un rapport 1:1 pour recevoir une vaporisation de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone ou de placebo (excipient témoin) dans chaque narine deux fois par jour pendant 14 jours. Le plan de cette étude était semblable à celui des essais menés chez les adultes.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation moyenne sur deux semaines du score total des symptômes nasaux réflexif (STSNr) combiné matin et soir par rapport aux valeurs de départ. La variation par rapport aux valeurs de départ du STSOr combiné matin et soir a été incluse en tant que critère d'évaluation secondaire de l'efficacité. Les symptômes étaient évalués par le sujet ou par son aidant.

- **Résultats de l'étude**

Les résultats des analyses initiales étaient numériquement favorables, mais n'ont pas atteint le seuil de signification statistique. Les analyses post-hoc ont révélé de plus grandes différences entre chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone et le placebo avec l'augmentation du degré d'auto-évaluation par les enfants. Lorsque les enfants ont eux-mêmes évalué la gravité de leurs symptômes (auto-évaluation > 90 %), les enfants traités par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone ont présenté un soulagement significativement plus important que ceux traités par placebo (voir le tableau 8). L'auto-évaluation était plus fréquente chez les enfants plus âgés, soit de 9 à 11 ans.

Tableau 8 – STSNr et STSOr combinés sur 12 heures, matin et soir, chez les enfants de 6 à 11 ans (population en ITT) – Moyennes des moindres carrés pour les comparaisons par paires (étude MP4008)

	STSNr			STSOr	
	Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone – PLA^	IC à 95 %	Valeur p	Chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone – PLA^	IC à 95 %
Tous les enfants (n = 304)	-0,80	-1,75, +0,15	0,099	-0,53	-1,23, +0,18

Auto-évaluation des enfants < 10 % (n = 157)	-0,29	-1,65, +1,07		-0,19	-1,12, +0,74
Auto-évaluation des enfants 10-90 % (n = 65)	-1,14	-3,02, +0,73		-0,48	-1,80, +0,84
Auto-évaluation des enfants > 90 % (n = 82)	-2,18	-3,54, -0,82		-1,34	-2,34, -0,34

^ excipient de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone, IC : intervalle de confiance, ITT : population en intention de traiter (Intent To Treat)

Dans la population de l'analyse *per protocole*, qui excluait les sujets n'ayant principalement pas observé leur traitement ou rempli leur journal électronique, une différence numériquement plus grande de la variation moyenne (moindres carrés) du STSNr a été observée dans le groupe traité par chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone (-3,99) par rapport au groupe traité par placebo (-2,78) (différence = -1,21).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Propionate de fluticasone

Dans une étude menée sur le rat avec inhalation chronique d'une dose de 57 µg/kg/jour, des changements typiques d'une application excessive de glucocorticostéroïdes ont été observés. Parmi ceux-ci, on comptait des changements de protéines plasmatiques, de transaminases et d'électrolytes; une réduction du volume d'urine; des changements hématologiques, une déplétion lymphoïde, et une atrophie thymique et surrénalienne. Chez le chien, l'inhalation chronique de 50,7 µg/animal/jour a donné lieu à des changements comparables, compatibles avec les effets connus associés aux glucocorticostéroïdes.

Chlorhydrate d'azélastine

Les études chez le rat et le chien, auxquels on a administré une dose intranasale chronique n'ont démontré aucune propriété irritant les muqueuses, et aucun changement toxicologiques systémique ayant un lien direct avec la substance à l'étude. La dose sans effet nocif observée chez le rat était de 0,8 mg/jour/animal, et de 1,68 mg/jour/animal avec l'administration intranasale.

Association propionate de fluticasone et chlorhydrate d'azélastine

L'administration intranasale de 0,1 mL de chlorhydrate d'azélastine à 0,1 % / propionate de fluticasone à 0,0365 % par narine deux fois par jour pendant 14 jours chez le rat n'a produit aucun effet indésirable, mis à part une réduction du poids corporel chez les femelles. On a également observé ce phénomène chez les animaux qui ont reçu le chlorhydrate d'azélastine ou le propionate de fluticasone seuls. Une légère, mais statistiquement significative, augmentation des valeurs glycémique et calcique a été remarquée chez les femelles traitées par le médicament à l'étude.

L'administration intranasale de la même posologie pendant 90 jours chez le rat a donné lieu à une exposition systémique d'azélastine (d'après l'ASC_{dern}) au jour 91 de l'étude qui était comparable à la valeur au jour 1 de l'étude tant pour le vaporisateur nasal d'azélastine/fluticasone que pour le chlorhydrate d'azélastine, indiquant l'absence d'accumulation appréciable lors de l'administration intranasale biquotidienne. Les animaux, surtout les femelles, qui ont reçu du propionate de fluticasone, soit en association avec l'azélastine ou seul, présentaient un poids corporel plus faible tout au long de l'étude. L'évaluation histopathologique n'a révélé qu'une augmentation des mastocytes dans les ganglions lymphatiques mésentériques des animaux qui avaient reçu l'association azélastine/fluticasone ou le fluticasone seul. L'augmentation des mastocytes n'était pas considérée comme un changement indésirable. Dans l'ensemble, le profil de toxicité de l'association azélastine/fluticasone était comparable à celui des composants individuels.

Chez le chien beagle, l'administration intranasale de 0,1 mL de chlorhydrate d'azélastine à 0,1 % / propionate de fluticasone à 0,0365 % par narine deux fois par jour pendant 14 jours n'a produit aucune toxicité définitive liée au médicament à l'étude.

Génotoxicité

Propionate de fluticasone

Le propionate de fluticasone n'a provoqué aucune mutation génique dans les cellules eucaryotes et procaryotes *in vitro*. Aucun effet clastogène d'importance n'a été observé dans les cultures de lymphocytes humains *in vitro* ou dans le test de micronoyau chez la souris.

Chlorhydrate d'azélastine

Le chlorhydrate d'azélastine n'a présenté aucun effet génotoxique dans le test d'Ames, le test de réparation de l'ADN, le test de mutation génique sur culture de cellules mammaliennes sur lymphomes de souris, le test de micronoyau chez la souris, ou le test d'aberration chromosomique dans la moelle osseuse du rat.

Carcinogénicité

Propionate de fluticasone

Le propionate de fluticasone à la dose orale de 1 mg/kg/jour chez la souris ou une dose par inhalation de 57 µg/kg/jour chez le rat n'a démontré aucun signe de carcinogénicité.

Chlorhydrate d'azélastine

Le chlorhydrate d'azélastine à la dose orale de jusqu'à 25 mg/kg/jour chez la souris ou 30 mg/kg/jour chez le rat n'a démontré aucun signe évident de carcinogénicité.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Propionate de fluticasone

Une injection sous-cutanée de 50 µg/kg/jour chez le rat n'a produit aucun signe d'altération de la fertilité chez les mâles et les femelles. L'injection sous-cutanée de 150 µg/kg/jour chez la souris a entraîné une toxicité fœtale caractéristique des puissants composés corticostéroïdiens, dont une ossification retardée et des fentes palatines, en présence de toxicité maternelle (poids corporel réduit). Chez le rat, les doses sous-cutanées de 30 µg/kg et plus ont causé des effets de toxicité maternelle. Chez le lapin, une dose sous-cutanée de 4 µg/kg/jour a provoqué une réduction du poids fœtal et des fentes palatines. L'administration par voie orale de 300 µg/kg/jour chez le lapin n'a causé aucun effet tératogène.

Chlorhydrate d'azélastine

Les études sur la reproduction et la fertilité chez le rat n'ont démontré aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles à des doses orales pouvant atteindre 30 mg/kg. À 68,6 mg/kg, la durée du cycle œstral était prolongé et l'activité copulatoire tout comme le nombre de grossesses ont diminué. Les nombres de corps jaunes et d'implantations ont diminué; par contre, les pertes pré-implantation n'ont pas augmenté.

La dose de 68,6 mg/kg de chlorhydrate d'azélastine par voie orale a également démontré un toxicité du développement chez la souris (fente palatine; queue courte ou absente; côtes fusionnées, absentes ou ramifiées); une ossification retardée et une diminution du poids fœtal sont également observées à cette dose. Cette dose a aussi provoqué une toxicité maternelle comme le démontre la diminution du poids corporel. Chez le rat, une dose orale de 30 mg/kg a causé des malformations (oligo- et brachydactylie), une ossification retardée et des variations squelettiques, en l'absence de toxicité maternelle. Chez le lapin, le chlorhydrate d'azélastine oral aux doses de 30 à 50 mg/kg a provoqué avortement, retard de l'ossification, et réduction du poids fœtal, toutefois, ces doses ont également entraîné une grave toxicité maternelle. Une dose orale plus faible, soit de 0,3 mg/kg chez le lapin n'a causé ni effets fœtaux, ni effets maternels.

Toxicité juvénile

Propionate de fluticasone

Une injection sous-cutanée de 15 à 50 µg/kg/jour n'a eu aucune influence sur les phases péri- et postnatales chez le rat.

Chlorhydrate d'azélastine

L'administration par voie orale de jusqu'à 30 µg/kg/jour n'a eu aucune influence sur les phases péri- et postnatales chez le rat.

Tolérance locale

Association propionate de fluticasone et chlorhydrate d'azélastine

Une dose intranasale de 0,1 mL/narine administrée deux fois par jour pendant 90 jours chez le rat n'a démontré aucune irritation locale à la cavité nasale ou aux voies respiratoires, ni de toxicité systémique. La même posologie administrée sur 14 jours à des chiens beagle n'a pas non plus démontré d'irritation locale à la cavité nasale ou aux voies respiratoires, ni de toxicité systémique.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. FLONASE pompe à dose mesurée, 50 µg par vaporisation dosée, 148717, Monographie de

produit, GlaxoSmithKline Inc. 2011 OC 13

2. FLOVENT HFA aérosol à dose mesurée, 50, 125 et 250 µg/vaporisation dosée et FLOVENT DISKUS poudre, 50, 100, 250 et 500 µg/coque, 174022, Monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. 2014 JL 29
3. DYMISTA® suspension en vaporisateur, 137 mcg/50 mcg par vaporisation dosée, 254371, Monographie de produit, BGP Pharma ULC. 2022 MA 16

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrMylan-Azelastine/Fluticasone

Chlorhydrate d'azélastine et propionate de fluticasone suspension pulvérisation nasale

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Mylan-Azelastine/Fluticasone** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Mylan-Azelastine/Fluticasone**.

Pour quoi Mylan-Azelastine/Fluticasone est-il utilisé?

Mylan-Azelastine/Fluticasone est utilisé pour traiter les symptômes modérés à sévères de la rhinite allergique saisonnière (allergie nasale) et les symptômes oculaires connexes chez les patients de 6 ans et plus.

Comment Mylan-Azelastine/Fluticasone agit-il?

Mylan-Azelastine/Fluticasone aide à réduire les symptômes de la rhinite allergique saisonnière (inflammation de la muqueuse nasale), notamment :

- la congestion nasale,
- l'écoulement nasal,
- les démangeaisons,
- les éternuements,
- la rougeur des yeux,
- les larmoiements ou les démangeaisons oculaires.

Quels sont les ingrédients dans Mylan-Azelastine/Fluticasone?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate d'azélastine et propionate de fluticasone

Ingrédients non médicinaux :

chlorure de benzalkonium, carboxyméthylcellulose sodique, EDTA de disodium, glycérol, cellulose microcristalline, alcool phénéthylrique, polysorbate 80 et eau purifiée.

Mylan-Azelastine/Fluticasone est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Vaporisateur-doseur en suspension ; 137 microgrammes de chlorhydrate d'azélastine et 50 microgrammes de propionate de fluticasone par vaporisation.

Ne prenez pas Mylan-Azelastine/Fluticasone si :

- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients de Mylan-Azelastine/Fluticasone.
- Vous présentez une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse non traitée des voies respiratoires.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Mylan-Azelastine/Fluticasone, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte (ou prévoyez le devenir). Les effets de Mylan-Azelastine/Fluticasone sur le fœtus ne sont pas connus;
- si vous allaitez ou prévoyez de le faire. On ignore si Mylan-Azelastine/Fluticasone passe dans le lait maternel;
- si vous êtes allergique à tout autre corticostéroïde ou médicament;
- si vous avez des écoulements nasaux verts ou jaunes;
- si vous avez des problèmes oculaires ou de vision, comme la cataracte ou le glaucome (pression oculaire accrue);
- si vous prenez d'autres stéroïdes par la bouche ou par injection;
- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme ou eu des ulcères nasaux;
- si vous avez été exposé à la varicelle ou à la rougeole. Vous devez éviter d'entrer en contact avec la rougeole et la varicelle pendant votre traitement par Mylan-Azelastine/Fluticasone. Si vous y êtes exposé, dites-le à votre professionnel de la santé.
- si vous avez un problème de thyroïde;
- si vous souffrez d'une maladie du foie.
- si vous avez l'intention de boire de l'alcool. Boire de l'alcool pendant la prise de Mylan-Azelastine/Fluticasone peut réduire votre vigilance.

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Conduite de véhicules et maniement de machines :

Avant d'entreprendre des tâches qui pourraient exiger de la vigilance, attendez de savoir comment vous répondez à Mylan-Azelastine/Fluticasone, puisque ce dernier peut causer :

- somnolence
- étourdissement, ou
- sensation de tête légère

Troubles oculaires

Les médicaments comme Mylan-Azelastine/Fluticasone peuvent causer des problèmes oculaires :

- Cataractes : opacité du cristallin de l'œil, vision trouble, douleur oculaire.
- Glaucome : pression oculaire accrue, douleur oculaire. L'absence de traitement peut mener à une perte permanente de la vue.
- Vous devez vous soumettre à un examen de la vue à intervalles réguliers.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Mylan-Azelastine/Fluticasone peut avoir un effet sur la manière dont agissent d'autres médicaments et d'autres médicaments peuvent avoir un effet sur la manière dont Mylan-Azelastine/Fluticasone agit.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Mylan-Azelastine/Fluticasone :

- Le ritonavir ou des médicaments contenant du cobicistat (couramment utilisé pour traiter l'infection par le VIH ou le sida). Votre professionnel de la santé pourrait vouloir surveiller votre état de près si vous prenez ces médicaments.
- Le kétoconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques).
- La cimétidine (inhibe la production d'acide gastrique).
- L'acide acétylsalicylique (AAS) et si vous souffrez d'un problème de coagulation sanguine.
- Alcool, ne buvez pas d'alcool et ne prenez aucun médicament qui pourrait causer de la somnolence pendant que vous prenez Mylan-Azelastine/Fluticasone.

Comment prendre Mylan-Azelastine/Fluticasone :

Utiliser le vaporisateur nasal Mylan-Azelastine/Fluticasone exactement comme vous l'a recommandé votre professionnel de la santé. Mylan-Azelastine/Fluticasone soulage les symptômes dans les 30 à 45 minutes suivant l'administration. Vous obtiendrez de meilleurs résultats si vous utilisez Mylan-Azelastine/Fluticasone régulièrement.

Mylan-Azelastine/Fluticasone est réservé à l'administration par voie nasale. **Il ne faut pas le vaporiser dans les yeux ou la bouche. Si vous vaporisez Mylan-Azelastine/Fluticasone dans les yeux, veuillez rincer vos yeux avec une grande quantité d'eau pendant 10 minutes, puis appelez votre médecin.**

Ne pas cogner ou percer l'embout du vaporisateur si le jet ne sort pas. Nettoyer plutôt l'embout du vaporisateur avec de l'eau tiède du robinet.

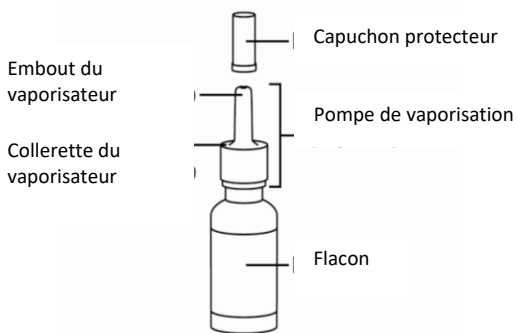
Dose habituelle :

Adultes et enfants (6 ans et plus) : 1 vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour (matin et soir).

Préparation du vaporisateur

1. Agiter doucement le flacon jusqu'à ce qu'aucun résidu ne soit observé au fond du flacon. Ensuite, retirer le capuchon de protection (voir la Figure 1).

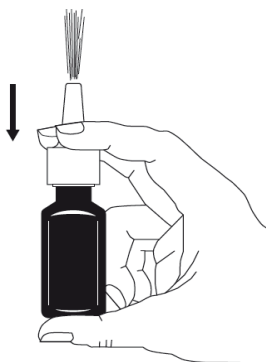
Figure 1



2. Avant d'utiliser le vaporisateur nasal pour la première fois, vous devez amorcer la pompe.

- Pour amorcer la pompe, placez votre index et votre majeur des deux côtés de la pompe de vaporisation et votre pouce sur le fond du flacon.
- Tenez le vaporisateur de façon à ce qu'il ne pointe pas vers votre visage, puis appuyez 6 fois sur la colleterie jusqu'à ce que vous obteniez une fine vaporisation (voir la Figure 2).
- La pompe est maintenant amorcée et le vaporisateur est prêt à être utilisé.

Figure 2



3. Si le vaporisateur nasal n'a pas été utilisé pendant plus de 7 jours, vous devrez réamorcer la pompe jusqu'à ce que vous obteniez à nouveau une fine vaporisation.

Utilisation du vaporisateur

1. Mouchez-vous pour vider vos narines.



2. Penchez la tête légèrement vers l'avant en direction de vos orteils. **Ne penchez pas la tête vers l'arrière.**

3. Tenez le vaporisateur bien droit et insérez soigneusement l'embout nasal dans une narine.

4. Bouchez l'autre narine avec votre doigt, appuyez rapidement une fois sur la pompe tout en inspirant doucement (voir la Figure 3).

5. Expirez par la bouche.

Figure 3



6. Répétez les mêmes étapes pour l'autre narine.

7. Respirez doucement et **ne penchez pas la tête vers l'arrière après le traitement**. Cela évitera au médicament de s'écouler dans votre gorge et préviendra un goût déplaisant (voir la Figure 4).

Figure 4



8. Après chaque utilisation, essuyez l'embout nasal à l'aide d'un papier mouchoir ou d'un linge, et remettez le capuchon protecteur.

Il est important de prendre le médicament selon les directives de votre médecin. Vous ne devriez utiliser que la dose recommandée par votre médecin.

Ce produit peut laisser un goût amer dans la bouche, notamment si vous penchez la tête vers l'arrière lors de l'utilisation du vaporisateur. Il s'agit d'une réaction normale. Ce goût s'estompera si vous consommez une boisson gazeuse quelques minutes après l'administration du médicament. À l'occasion, vous pourriez éternuer après l'usage du vaporisateur, mais cela devrait cesser rapidement. Vous pourriez également sentir une odeur désagréable.

Conseils pour nettoyer l'embout nasal du vaporisateur :

Vous devez nettoyer votre vaporisateur Mylan-Azelastine/Fluticasone au moins une fois par semaine.

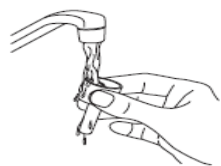
1. Retirez le capuchon protecteur et tirez doucement vers le haut la pompe de vaporisation pour l'enlever du flacon (voir la Figure 5).

Figure 5



2. Nettoyez la pompe de vaporisation et le capuchon protecteur avec de l'eau tiède (voir la Figure 6).

Figure 6



3. Laissez sécher complètement. Une fois secs, remplacez la pompe de vaporisation et le capuchon protecteur sur le flacon (voir la Figure 7).

Figure 7



4. Si la pompe de vaporisation est obstruée, enlevez-la tel qu'indiqué à l'étape 1 ci-dessus et trempez-la dans de l'eau tiède.

N'essayez pas de désobstruer la pompe de vaporisation en y introduisant une tige ou un objet pointu quelconque. Cela endommagera la pompe de vaporisation et fera en sorte que vous ne recevrez pas la dose exacte du médicament.

5. Une fois la pompe de vaporisation désobstruée, rincez l'applicateur et le capuchon protecteur à l'eau froide, puis laissez-les sécher tel qu'indiqué à l'étape 3 ci-dessus. Une fois secs, remplacez la pompe de vaporisation sur le flacon et le capuchon protecteur sur l'embout du vaporisateur.

6. Amorcez de nouveau la pompe en répétant les étapes de la section **Préparation du vaporisateur** ci-dessus. Remplacez le capuchon protecteur et le vaporisateur Mylan-Azelastine/Fluticasone est prêt à être utilisé.

Surdosage :

On ne prévoit aucune réaction de surdose lorsque le mode d'administration par voie nasale est utilisé.

Si un enfant avale par accident Mylan-Azelastine/Fluticasone ou si vous utilisez une dose trop élevée du produit, appelez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche de votre domicile.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Mylan-Azelastine/Fluticasone, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez la dose manquée dès que vous constatez cet oubli, mais s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, attendez ce moment. Ne prenez jamais deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Mylan-Azelastine/Fluticasone?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Mylan-Azelastine/Fluticasone. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, Mylan-Azelastine/Fluticasone peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. Les effets secondaires pouvant survenir lors de

l'administration d'antihistaminiques et de l'usage de corticostéroïdes par voie nasale, tels que Mylan-Azelastine/Fluticasone, sont les suivants :

- Maux de tête
- Altération du goût et/ou de l'odorat
- Saignements de nez
- Ulcères nasaux, douleur, brûlure et irritation dans le nez
- Formation de croûtes dans le nez
- Écoulement nasal
- Sensibilité ou sécheresse dans le nez
- Mal de gorge, infection des voies respiratoires supérieures
- Fièvre, toux, congestion nasale, frissons, sensation de fatigue
- Somnolence ou endormissement

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, veuillez aviser votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Un ralentissement de la croissance est survenu chez des enfants (6 ans et plus) lors de l'usage de corticostéroïdes en vaporisateur nasal. Votre médecin doit surveiller votre croissance à intervalles réguliers si vous faites partie de ce groupe d'âge.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS RARE			
Syndrome de Cushing : gain de poids rapide, particulièrement autour du corps et du visage; transpiration excessive; amincissement de la peau avec prédisposition aux ecchymoses (bleus) et sécheresse de la peau; faiblesse musculaire et osseuse.		✓	
Diminution de la fonction surrénalienne : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements.		✓	
Ostéonécrose (fines fractures dans un os menant ultérieurement à l'effondrement) : douleur évolutive ou persistante ou amplitude de mouvement limitée d'une articulation ou d'un membre.		✓	
Cataractes : éblouissement, baisse de vision.		✓	
Glaucome : pression accrue dans les yeux, douleur oculaire.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réactions allergiques : douleur ou serrement à la poitrine, respiration sifflante, toux ou difficulté à respirer, sensation soudaine de faiblesse ou de tête légère (qui peut mener à un effondrement ou à une perte de conscience), enflure du visage, de la bouche, de la langue, des yeux ou des lèvres s'accompagnant de difficulté à avaler, éruptions cutanées (urticaire) ou rougeur.			✓
Saignements de nez	✓		
Perforation de la cloison des fosses nasales : si vous entendez un sifflement constant lorsque vous respirez par le nez, il pourrait s'agir d'un symptôme de perforation de la cloison des fosses nasales.		✓	
Infections : aggravation des symptômes d'une infection, par exemple une tuberculose existante, une infection fongique, bactérienne ou parasitaire, ou de l'herpès oculaire.		✓	
INCONNU			
Vision trouble		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

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

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Il peut leur être nocif.

Conserver entre 15 et 30°C. Ne congelez pas et ne réfrigérez pas Mylan-Azelastine/Fluticasone.

Pour en savoir davantage au sujet de Mylan-Azelastine/Fluticasone :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.mylan.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC

Dernière révision 30 août 2022