

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

FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES

Vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone USP

Vaporisateur nasal : 50 mcg par vaporisation dosée

Corticostéroïde pour usage nasal

Haleon Canada SRI
55 Standish Court, bureau 450
Mississauga, Ontario L5R 4B2

Date d'approbation initiale :
26 AOÛT 2016

Date de révision :
17 JUILLET 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282043

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de la plus récente autorisation	
--------------------------------------------------	--

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	15
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		19
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	19
14	ESSAIS CLINIQUES.....	19
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	19
14.2	Résultats des études.....	23
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	26
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Flonase Soulagement des allergies (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est indiqué pour :

- le traitement des symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière, notamment le rhume des foins et la rhinite apériodique.
- la gestion des symptômes de douleur et pression aux sinus associés à la rhinite allergique.

1.1 Enfants

- Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Flonase Soulagement des allergies dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. L'utilisation pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée (voir [Effets sur la croissance.](#))

1.2 Personnes âgées

- Personnes âgées (> 65 ans) : Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus a été traité à l'aide de Flonase Soulagement des allergies lors d'essais cliniques. Les événements indésirables signalés dans ce segment de la population étaient semblables à ceux signalés chez les patients plus jeunes. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation distincte dans la population gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

Flonase Soulagement des allergies (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité au propionate de fluticasone ou à l'un des ingrédients de la formulation ou à l'un des composants du récipient (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- les patients qui souffrent d'infections fongiques, bactériennes ou tuberculeuses des voies respiratoires non traitées.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Flonase Soulagement des allergies (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est disponible sans ordonnance pour les adultes et les adolescents de 18 ans et plus. Flonase Soulagement des allergies n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 18 ans.
- Les effets thérapeutiques des corticostéroïdes, contrairement à ceux des décongestionnants, ne sont pas immédiats. Une régression des symptômes se manifeste habituellement après quelques jours de traitement; certains patients peuvent ressentir un soulagement dès le premier jour. Cependant, il peut

s'écouler jusqu'à 2 semaines avant que certains patients éprouvent un soulagement symptomatique. Une absence d'effets immédiats doit être expliquée aux patients. De la même façon, après avoir cessé l'administration des corticostéroïdes, les symptômes peuvent prendre plusieurs jours avant de réapparaître. Flonase Soulagement des allergies ne doit pas être administré au-delà de trois semaines s'il n'y a pas eu de soulagement notable des symptômes.

- En présence de sécrétions nasales abondantes ou d'un œdème de la muqueuse nasale, il se peut que le médicament n'atteigne pas le site d'action. Dans ces cas, il est conseillé de recourir à un vasoconstricteur nasal durant 2 ou 3 jours avant de commencer le traitement par Flonase Soulagement des allergies. Les patients doivent suivre à la lettre le bon mode d'emploi, soit se moucher, puis insérer délicatement l'embout nasal dans une narine et boucher l'autre narine; tout en inspirant par le nez, bouche fermée, activer le vaporisateur (voir [RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT](#)). Les patients doivent consulter un pharmacien ou un médecin s'ils ont de la difficulté ou des doutes sur la façon d'utiliser Flonase Soulagement des allergies.
- Il faut porter une attention particulière aux patients ayant déjà été traités à l'aide de corticostéroïdes systémiques sur de longues périodes et qui passent à Flonase Soulagement des allergies. Au début, Flonase Soulagement des allergies et le corticostéroïde systémique doivent être administrés en concomitance; par la suite, la posologie de ce dernier sera réduite graduellement. Le taux habituel de retrait du stéroïde systémique est l'équivalent de 1,0 mg de prednisone tous les 4 jours, à condition que le patient soit surveillé étroitement. Si la surveillance étroite du patient n'est pas possible, le retrait du stéroïde systémique doit se faire plus lentement, soit environ 1,0 mg de prednisone (ou l'équivalent) tous les 10 jours. Si des symptômes de retrait apparaissent, on doit rétablir la posologie précédente du stéroïde systémique durant une semaine avant de la réduire de nouveau.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Adultes (18 ans et plus) :** La dose habituelle est de deux vaporisations (50 mcg chacune) dans chaque narine une fois par jour (dose quotidienne totale, 200 mcg).
- Si les symptômes du patient sont réduits au bout d'une semaine d'utilisation, la dose doit être réduite à une vaporisation par narine une fois par jour.
- Après 3 mois d'utilisation quotidienne, les patients doivent consulter un médecin pour savoir s'ils doivent poursuivre l'utilisation.
- Si les symptômes ne s'améliorent pas après 7 jours d'utilisation, cesser d'utiliser et consulter un médecin car il se peut qu'il ne s'agisse pas seulement d'allergies, mais d'une infection.
- **Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Flonase Soulagement des allergies n'est pas recommandé dans cette population de patients.
- **Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients de 65 ans et plus.
- **Défaillance hépatique :** Des essais pharmacocinétiques formels à l'aide de Flonase Soulagement des

allergies n'ont pas été menés chez des sujets souffrant de défaillance hépatique. Puisque le propionate de fluticasone est principalement éliminé par le métabolisme hépatique, la défaillance de la fonction du foie peut entraîner l'accumulation de propionate de fluticasone dans le plasma. Par conséquent, les patients atteints d'une maladie du foie doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

- **Défaillance rénale** : Des essais pharmacocinétiques formels à l'aide de Flonase Soulagement des allergies n'ont pas été menés chez des sujets souffrant de défaillance rénale.

4.4 Administration

On doit administrer Flonase Soulagement des allergies uniquement par la voie intranasale. Il est nécessaire de préparer le vaporisateur nasal en appuyant sur l'embout plusieurs fois avant la première utilisation ou après quelques jours de non-utilisation, ou si l'embout n'a pas été nettoyé. On peut administrer Flonase Soulagement des allergies à tout moment de la journée. Des directives illustrées d'une utilisation adéquate apparaissent à la section [RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT](#).

4.5 Dose oubliée

Si une seule dose est oubliée, donner la consigne aux patients de prendre la dose suivante au moment prévu. Ne pas dire aux patients de prendre une dose supplémentaire.

5 SURDOSAGE

Comme tout autre corticostéroïde administré par voie nasale, le surdosage aigu est peu probable étant donné la quantité totale du principe actif présent. Cependant, l'usage répété de doses excessives ou administrées conjointement avec d'autres formulations de corticostéroïdes peut entraîner des effets corticostéroïdiens systémiques, tels l'hypercorticisme et l'inhibition de la fonction surrénalienne. Dans de tels cas, on doit mettre graduellement fin à l'administration du propionate de fluticasone, selon les règles convenues d'interruption de la stéroïdothérapie chronique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Intranasale	Vaporisation nasale,	Chlorure de benzalkonium, dextrose, cellulose

	50 microgrammes (mcg) de propionate de fluticasone par vaporisation	microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, alcool phényléthylique, polysorbate 80, eau purifiée
--	---------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------

Flonase Soulagement des allergies est composé de propionate de fluticasone (0,05 % p/p) microfin (micronisé) en suspension aqueuse et conçu pour une administration topique sur la muqueuse nasale à l'aide d'un vaporisateur-doseur. Une vaporisation libère, à partir de l'applicateur nasal, 100 mg de suspension contenant 50 mcg de propionate de fluticasone.

Flonase Soulagement des allergies est offert en flacons de verre ambré renfermant assez de suspension pour 60 ou 120 vaporisations dosées (poids net : 8 g ou 16 g).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients doivent être informés que l'effet optimal de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) n'est atteint qu'après 2 ou 3 jours de traitement. Le traitement de la rhinite saisonnière devrait, si possible, commencer avant l'exposition aux allergènes.

Bien que FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES maîtrise la rhinite allergique saisonnière dans la majorité des cas, l'exposition à des concentrations anormalement élevées d'allergènes l'été exigera, dans certains cas, un traitement d'appoint approprié.

Dans la plupart des cas, le traitement par des corticostéroïdes ne doit pas être interrompu soudainement, mais graduellement. Les patients doivent aviser les médecins consultés par la suite qu'ils ont déjà reçu des corticostéroïdes (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [Cancérogenèse](#) et [mutagenèse](#).

Oreilles/nez/gorge

Épistaxis

Dans le cadre d'essais cliniques d'une durée de 2 semaines à 1 an, on a observé une épistaxis plus fréquemment chez les sujets traités à l'aide de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES en vaporisation nasale que chez ceux ayant reçu un placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Ulcération nasale

On a signalé des cas post-commercialisation d'ulcération nasale chez des patients traités avec FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Infection à *Candida*

Lors d'essais cliniques avec le propionate de fluticasone administré par voie intranasale, des infections localisées du nez et du pharynx par *Candida albicans* ont eu lieu. Lorsqu'une telle infection survient, il peut être nécessaire d'avoir recours au traitement localisé approprié et d'abandonner FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES. Les patients utilisant FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES pour une période de plusieurs mois ou plus longtemps devraient être examinés régulièrement pour détecter la présence éventuelle d'une infection à *Candida* ou d'autres signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale.

Perforation de la cloison nasale

On a signalé des cas post-commercialisation de perforation de la cloison nasale chez des patients traités avec FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Cicatrisation altérée

On doit surveiller les patients régulièrement à la recherche de signes d'effets indésirables sur la muqueuse nasale. Éviter l'utilisation chez les patients ayant eu récemment des ulcères nasaux, une intervention chirurgicale du nez ou un traumatisme nasal, en raison de l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation des plaies (voir [Effet des corticostéroïdes sur la cicatrisation](#)).

Endocrinien/métabolisme

Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne

Bien que les effets systémiques aient été minimes aux doses recommandées de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES en vaporisation nasale aqueuse, le risque potentiel s'accroît à de plus fortes doses. Par conséquent, on devrait éviter de dépasser les doses recommandées de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES en vaporisation nasale aqueuse.

Lorsque des personnes qui sont vulnérables aux doses recommandées utilisent de stéroïdes intranasaux à des doses dépassant les recommandations, cela peut entraîner des effets corticostéroïdes systémiques tels que l'hypercorticisme (syndrome de Cushing, traits cushingoïdes) et l'inhibition de la fonction de l'axe HHS. Il est moins probable que ces effets surviennent avec des corticostéroïdes intranasaux qu'avec des corticostéroïdes oraux.

Chez les patients ayant déjà pris des stéroïdes systémiques, soit sur des périodes prolongées ou en fortes doses, le remplacement par un corticostéroïde topique (p. ex., intranasal) peut s'accompagner de symptômes de retrait, notamment une douleur musculaire ou articulaire, la lassitude et la dépression, et dans les cas graves, une insuffisance surrénale peut survenir, qui nécessiterait une reprise temporaire de la stéroïdothérapie systémique.

Les patients antérieurement traités sur des périodes prolongées à l'aide de corticostéroïdes systémiques puis traités à l'aide de corticostéroïdes topiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes d'insuffisance surrénale aiguë en réponse au stress.

Effets sur la croissance

Une réduction de la vitesse de croissance a été observée chez les enfants traités par des corticostéroïdes intranasaux. Par conséquent, chez les enfants et les adolescents, on doit administrer la dose la plus faible procurant une maîtrise adéquate des symptômes. Les médecins doivent suivre de près la croissance des enfants et des adolescents sous corticothérapie, quelle que soit la voie d'administration, et, advenant un ralentissement apparent de la croissance, soupeser les bienfaits des corticostéroïdes et le risque d'inhibition de la croissance associé à ces médicaments.

Hypothyroïdie

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

Hématologique

Usage de corticostéroïdes et d'acide acétylsalicylique

Dans les cas d'hypothrombinémie, l'association d'un corticostéroïde et de l'acide acétylsalicylique impose la prudence (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

Cirrhose

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

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie

On a signalé des réactions d'hypersensibilité (p. ex., anaphylaxie, œdème de Quincke, urticaire, dermatite de contact et éruption cutanée) après l'administration de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES. En cas de telles réactions, cesser l'usage de Flonase Soulagement des allergies (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Dans de rares cas, l'administration de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES peut entraîner des réactions d'hypersensibilité immédiates.

Immunosuppression

Chez l'humain, les effets à long terme du propionate de fluticasone, en particulier ses effets locaux, demeurent inconnus. Il faut garder à l'esprit la possibilité que surviennent une rhinite atrophique et/ou une candidose pharyngée. Comme pour tous les médicaments renfermant un corticostéroïde, on doit administrer FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES avec prudence, et seulement si nécessaire, chez les patients atteints d'infections tuberculeuses actives ou quiescentes des voies respiratoires; d'infections chroniques ou non traitées, telles que fongiques, bactériennes, virales ou parasitaires généralisées; ou d'herpès simplex oculaire.

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection et de nouvelles infections peuvent survenir. Au cours de la corticothérapie, on a observé une diminution de la résistance aux infections locales; ce qui peut rendre nécessaire d'administrer un traitement approprié ou de cesser l'administration de propionate de fluticasone.

Les patients qui reçoivent des médicaments immunodépresseurs sont plus vulnérables aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des répercussions plus graves et même mortelles chez les enfants et les adultes immunodéprimés prenant des corticostéroïdes. Chez ces enfants et adultes qui n'ont pas encore eu ces maladies, on doit prendre un soin particulier pour éviter de les y exposer. On ignore comment la dose, la voie d'administration et la durée d'une corticothérapie peuvent influencer sur le risque de développer une infection disséminée. La contribution de l'affection sous-jacente ou d'une corticothérapie est également inconnue. Un traitement prophylactique par des immunoglobulines antivarielle-zona peut être indiqué dans le cas d'une exposition à la varicelle, tandis que l'exposition à la rougeole peut nécessiter l'administration par voie intramusculaire d'un mélange d'immunoglobulines à titre prophylactique. En présence de varicelle, on peut envisager un traitement antiviral.

Effet des corticostéroïdes sur la cicatrisation

Dans les cas d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme nasal récent, les corticostéroïdes intranasaux doivent être utilisés avec circonspection jusqu'à la cicatrisation de la plaie, étant donné l'effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation.

Surveillance et tests de laboratoires

Dans le cadre d'une thérapie à long terme, on doit évaluer la fonction de l'axe HHS et l'état hématologique.

Ophthalmologique

L'administration de corticostéroïdes par voie nasale et par inhalation peut entraîner le développement d'un glaucome, d'une cataracte et/ou de la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC). La CRSC est une maladie du segment postérieur de l'œil qui se caractérise par le décollement séreux localisé et limité de la rétine neurosensorielle, souvent associé à un détachement focal de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Par conséquent, la surveillance étroite est justifiée chez les patients ayant une perturbation de la vision ou des antécédents de pression intraoculaire (PIO) accrue, de glaucome ou de cataracte (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Psychiatrique

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

Respiratoire

On doit porter une attention particulière aux patients souffrant d'asthme ou d'un autre trouble clinique, chez qui une diminution rapide des stéroïdes systémiques peut causer une grave exacerbation des symptômes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Comme l'innocuité du propionate de fluticasone chez la femme enceinte n'a pas été établie, on doit soupeser les bienfaits attendus et le risque potentiel pour le fœtus, particulièrement durant le premier trimestre de la grossesse.

Comme tout autre glucocorticostéroïde, le propionate de fluticasone s'est révélé tératogène chez le rongeur (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les effets indésirables caractéristiques des corticostéroïdes puissants apparaissent uniquement à des niveaux élevés d'exposition systémique; l'application intranasale directe réduit au minimum l'exposition systémique. La pertinence de ces données chez l'humain n'a pas encore été établie. Chez les nourrissons nés de mères qui ont reçu des doses importantes de glucocorticostéroïdes au cours de la grossesse, on surveillera étroitement les signes d'insuffisance surrénale.

7.1.2 Allaitement

Les glucocorticostéroïdes sont excrétés dans le lait maternel humain. On ignore si le propionate de fluticasone est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Lorsque des concentrations plasmiqmes mesurables ont été obtenues chez des rates de laboratoire en lactation à la suite d'une administration sous-cutanée, on a constaté la présence de propionate de fluticasone dans le lait. Cependant, étant donné qu'après l'administration intranasale de ce médicament chez des primates, aucune trace n'a été décelée dans le plasma, la détection du propionate de fluticasone dans le lait semble peu probable. On doit cependant soupeser les bienfaits escomptés pour la mère et les dangers potentiels pour le nourrisson avant de traiter les mères qui allaitent avec le propionate de fluticasone.

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. L'utilisation pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus a été traité à l'aide de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES lors d'essais cliniques. Les événements indésirables signalés dans ce segment de la population étaient semblables à ceux signalés chez les patients plus jeunes. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation distincte dans la population gériatrique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'utilisation de corticostéroïdes locaux et systémiques peut entraîner (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- Épistaxis, ulcérations nasales, infection à *Candida*, perforation de la cloison nasale et cicatrisation altérée.
- Cataractes et glaucome
- Immunosuppression
- Effets sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), y compris :
 - Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne
 - Ralentissement de la croissance
- Effets psychologiques et comportementaux, y compris hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité

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.

Les effets indésirables observés dans le cadre d'essais cliniques contrôlés avec FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) concernent principalement l'irritation de la muqueuse nasale et correspondent à ceux prévus après l'application d'un médicament topique sur une membrane déjà enflammée. Les effets indésirables signalés par les patients traités avec FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES étaient semblables à ceux signalés par les patients recevant un placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés ($\geq 1\%$ dans tous les groupes traités) et que l'expert clinique considère comme étant potentiellement liés à FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES ou au placebo au cours des essais sur la rhinite allergique saisonnière sont énumérés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Ces essais menés auprès de 948 adultes et de 499 enfants ont permis d'évaluer FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES administré aux doses recommandées durant 14 à 28 jours de traitement, en comparaison d'un

placebo.

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

	Adultes (≥ 12 ans)			Enfants (de 4 à 11 ans)		
	FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES 100 mcg BID (n = 312) %	FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES 200 mcg QD (n = 322) %	Placebo (n = 314) %	FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES 100 mcg QD (n = 167) %	FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES 200 mcg QD (n = 164) %	Placebo (n = 168) %
Sensation de brûlure nasale	2,2	3,4	2,5	1,8	2,4	1,2
Pharyngite	1,3	1,6	< 1	< 1	0	0
Écoulement nasal	< 1	1,6	< 1	< 1	< 1	< 1
Mucus sanguinolent	0	1,6	< 1	0	< 1	0
Épistaxis	1,6	2,8	2,2	3,0	3,7	3,6
Éternuements	< 1	1,2	2,2	0	< 1	0
Croûtes nasales	0	0	0	1,2	0	0
Congestion nasale	0	0	0	0	1,2	0
Ulcère nasal	< 1	0	0	1,2	1,2	1,2
Céphalées	1,3	2,5	1,9	1,2	1,2	1,2

Études incluses : FLN203, FLN204, FLN305, FLN306, FLN320, FLN321.

Au cours de deux essais d'une durée de 6 mois, regroupant 831 patients âgés de 12 à 75 ans et souffrant de rhinite apériodique, le type et l'incidence des effets indésirables signalés par les patients traités avec FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES étaient semblables à ceux qui ont été signalés dans les essais sur la rhinite saisonnière, à l'exception de l'épistaxis ($\leq 13,3\%$) et du mucus sanguinolent ($\leq 8,3\%$). En plus des effets signalés les plus fréquemment au cours des essais sur la rhinite saisonnière, les patients qui ont reçu FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES dans les essais de 6 mois ont signalé les effets suivants : rhinalgie ($\leq 2,5\%$), excoriation nasale ($\leq 2,0\%$), sinusite ($\leq 1,6\%$) et sécheresse nasale ($\leq 1,3\%$).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables du médicament moins fréquents au cours des essais cliniques (incidence de 0,1 à 1 % et supérieure au placebo)

Parmi les effets indésirables peu fréquents (incidence de 0,1 à 1 % et supérieure à celle du placebo) signalés par les patients recevant la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone à la dose quotidienne recommandée de 200 mcg (ou 100 mcg par jour pour les enfants de 4 à 11 ans) au cours des essais cliniques susmentionnés, on retrouve : irritation pharyngée, picotements nasaux, nausées et vomissements, goût ou odeur désagréable et céphalée due à la sinusite (0,3 %); larmolement, irritation oculaire, xérostomie, toux, urticaire et éruption cutanée (0,2 %); et perforation de la cloison nasale (0,1 %).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les événements suivants ont été observés après l'approbation du propionate de fluticasone pour usage en clinique.

Généralités : On a signalé la céphalée et des réactions d'hypersensibilité, notamment : œdème de Quincke, éruption cutanée, œdème du visage ou de la langue, prurit, urticaire, bronchospasme, respiration sifflante, dyspnée et réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes. Par ailleurs, on a signalé de très rares cas d'ostéonécrose, particulièrement lors de l'emploi antérieur ou concomitant de stéroïdes systémiques (p. ex., par voie intraveineuse ou orale), et plus rarement, une gamme d'effets psychologiques ou comportementaux, notamment l'hyperactivité psychomotrice, les troubles du sommeil, l'anxiété, la dépression ou l'agressivité.

Oreille/nez/gorge : Altération ou perte du goût ou de l'odorat et, rarement, perforation de la cloison nasale, ulcère nasal, maux de gorge, irritation et sécheresse de la gorge, toux, enrrouement et modification de la voix.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le propionate de fluticasone subit un important métabolisme de premier passage médié par le cytochrome P450 3A4 dans l'intestin et le foie.

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

L'étude montre également que d'autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 produisent des augmentations négligeables (érythromycine) ou légères (kétoconazole) de l'exposition systémique au propionate de fluticasone sans baisse notable des concentrations sériques de cortisol. Depuis la commercialisation du produit à l'échelle mondiale, il y a toutefois eu quelques cas d'inhibition de la fonction surrénalienne associée à l'emploi concomitant d'antifongiques de type azole et de propionate de fluticasone en inhalation. Par conséquent, on conseille la prudence lors de l'administration simultanée d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex., le kétoconazole) étant donné le risque d'exposition systémique accrue au propionate de fluticasone.

Chez les patients atteints d'hypothrombinémie, l'association d'un corticostéroïde et de l'acide acétylsalicylique impose la prudence.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction médicament-comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

L'information sur les médicaments présentés dans ce tableau se fonde sur des rapports ou des études sur les interactions médicament-médicament, ou sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire les médicaments identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Ritonavir	CT CS	Effets systémiques, y compris le syndrome de Cushing et l'inhibition de la fonction surrénale.	L'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée. (Voir Aperçu des interactions médicamenteuses)
Autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450	CT CS	Exposition systémique accrue potentielle au propionate de fluticasone.	On conseille de faire preuve de prudence lors de la coadministration d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. (Voir Aperçu des interactions médicamenteuses)
Acide acétylsalicylique	T		Dans les cas d'hypothrombinémie, l'association d'un corticostéroïde et de l'acide acétylsalicylique impose la prudence. (Voir Aperçu des interactions médicamenteuses et Hématologique)

CS – Énoncé sur la catégorie; CS – Énoncé sur la catégorie; 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

Le propionate de fluticasone est un corticostéroïde trifluoré synthétique à action anti-inflammatoire. On a montré *in vitro* que le propionate de fluticasone présente une affinité de liaison pour le récepteur humain des glucocorticoïdes qui est 18 fois celle du dexaméthasone, presque 2 fois celle du béclo méthasone-17-monopropionate (BMP), le métabolite actif du dipropionate de béclo méthasone et plus de 3 fois celle du budésonide. L'importance clinique de cette observation est inconnue.

Les stéroïdes topiques administrés par voie nasale agissent en réduisant les réactions allergiques tardives et la sécrétion de mucus, en inhibant la perméabilité vasculaire, en prévenant la formation d'éicosanoïdes, en inhibant la libération des médiateurs causée par les allergènes et en freinant l'infiltration des éosinophiles et des basophiles dans l'épithélium nasal. On a montré que les corticostéroïdes ont une variété d'effets sur de nombreux types de cellules (p. ex., mastocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages et lymphocytes) et médiateurs (p. ex., histamine, éicosanoïdes, leucotriènes et cytokines) intervenant dans l'inflammation. Le propionate de fluticasone contrôle de multiples substances inflammatoires clés (histamine, chimiokines, leucotriènes, cytokines, tryptases et prostaglandines) tandis que la plupart des médicaments contre les allergies sans ordonnance les plus courants n'agissent que sur l'histamine. Ces actions anti-inflammatoires des corticostéroïdes peuvent contribuer à leur efficacité pour traiter la rhinite. Dans le cadre de 7 essais menés auprès d'adultes, Flonase Soulagement des allergies en vaporisation nasale a réduit le nombre d'éosinophiles dans la muqueuse nasale chez 66 % des patients (35 % pour le placebo) et de basophiles chez 39 % d'entre eux (28 % pour le placebo). Le lien direct de ces constatations avec le soulagement des symptômes à long terme n'est pas connu.

Son action n'est pas immédiate et 2 ou 3 jours de traitement peuvent être nécessaires pour obtenir un soulagement maximal, car l'action anti-inflammatoire des glucocorticostéroïdes est liée aux effets spécifiques de ces médicaments, qui mettent en jeu plusieurs phénomènes de nature biochimique, y compris la synthèse protéinique.

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

10.2 Pharmacodynamie

Animaux

Après administration de 1 mg par jour de propionate de fluticasone par inhalation, pendant 3 jours, à 2 chiens. On a noté une baisse marquée des concentrations plasmiq ues de cortisol et une forte inhibition de la fonction

surrénalienne qui n'ont commencé à se rétablir que 7 jours après la dernière dose. La dose totale était d'environ 110 mcg/kg/jour, ce qui est de 17 à 35 fois supérieur à la dose quotidienne recommandée (200 à 400 mcg) et 4 fois supérieur à la dose intranasale maximale donnée à des humains au cours des essais cliniques (1 600 mcg).

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

Humains

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

Chez des sujets humains en santé, des doses orales uniques de propionate de fluticasone atteignant 16 mg n'ont eu aucun effet sur l'axe HHS, comme en témoignent les concentrations plasmiqes de cortisol du matin.

Au cours d'une étude contrôlée par placebo portant sur l'emploi de doses orales croissantes, le cortisol plasmiqes du soir a diminué après l'administration de 20 mg par jour (10 mg 2 fois par jour) pendant 13 jours, mais aucun effet sur l'axe HHS n'a pu être confirmé par des variations parallèles des concentrations plasmiqes du cortisol du matin ou dans les dosages du cortisol libre dans les urines de 24 heures. Des doses orales de 40 ou de 80 mg par jour administrées durant 10 jours ont inhibé les concentrations plasmiqes du cortisol du matin.

L'administration intranasale de propionate de fluticasone à des doses de 2 mg par jour (1 mg 2 fois par jour, soit 10 fois la posologie thérapeutique usuelle recommandée) à des volontaires en santé durant 7,5 jours n'a eu aucun effet sur la fonction HHS, comme le révèlent les concentrations plasmiqes du cortisol du soir et du matin et l'excrétion de cortisol libre dans les urines de 24 heures.

Après l'administration intranasale de propionate de fluticasone à la dose quotidienne recommandée (200 mcg) à des volontaires en santé pendant 4 jours, on n'a observé aucune variation significative des concentrations sériques de cortisol/24 heures, comparativement au placebo (ratio de 1,01, IC à 90 % : 0,9-1,14).

Au cours de 2 essais cliniques menés auprès de 394 patients recevant des doses intranasales quotidiennes de 50 à 1 600 mcg de propionate de fluticasone durant 2 à 4 semaines, les résultats du dosage du cortisol plasmiqes du matin, de l'épreuve de stimulation par l'ACTH synthétique et de la mesure du cortisol libre dans les urines de 24 heures ont également révélé que le traitement n'avait aucun effet sur l'axe HHS.

Effet sur l'axe HHS

Les effets systémiques potentiels de Flonase Soulagement des allergies sur l'axe HHS ont été évalués. L'administration de 200 mcg 1 fois par jour ou de 400 mcg 2 fois par jour de Flonase Soulagement des allergies a été comparée à l'administration d'un placebo ou de 7,5 ou 15 mg de prednisone par voie orale le matin. Flonase Soulagement des allergies à l'une ou l'autre des doses pendant 4 semaines n'a pas eu d'effet sur la réponse

surrénalienne au test de stimulation de 6 heures à la cosyntrophine, tandis que les 2 dosages de prednisone par voie orale ont considérablement diminué la réponse à la cosyntrophine.

Électrophysiologie cardiaque

Une étude spécialement conçue afin d'évaluer les effets de Flonase Soulagement des allergies sur l'intervalle QT n'a pas été menée.

10.3 Pharmacocinétique

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

Absorption

Des études cliniques menées auprès de sujets humains normaux ont montré que l'administration par voie intranasale de propionate de fluticasone à la dose quotidienne recommandée de 200 mcg, les concentrations plasmiqes n'étaient pas quantifiables chez la plupart des sujets ($< 0,01$ ng/ml). La plus forte C_{max} observée atteignait 0,017 ng/ml. L'absorption directe par la muqueuse nasale est négligeable en raison de la faible solubilité aqueuse du produit, la dose finissant par être avalée en très grande partie. L'exposition systémique au produit après son administration par voie orale est < 1 % en raison de sa faible absorption et de sa biotransformation hépatique pré-systémique. L'absorption systémique totale faisant suite à l'absorption nasale et à l'absorption orale de la dose avalée est par conséquent négligeable.

Distribution

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

Métabolisme

Le propionate de fluticasone est rapidement éliminé de la circulation générale, principalement par métabolisme hépatique et transformé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 en un métabolite carboxylique inactif. La quantité de propionate de fluticasone qui est avalée subit également un important métabolisme de premier passage. Il faut faire preuve de prudence lors de la coadministration d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, comme le kétoconazole et le ritonavir, étant donné le risque d'exposition systémique accrue au propionate de fluticasone.

Élimination

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

Populations et états pathologiques particuliers

La pharmacologie clinique dans des populations particulières n'a pas été évaluée.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

S/O

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

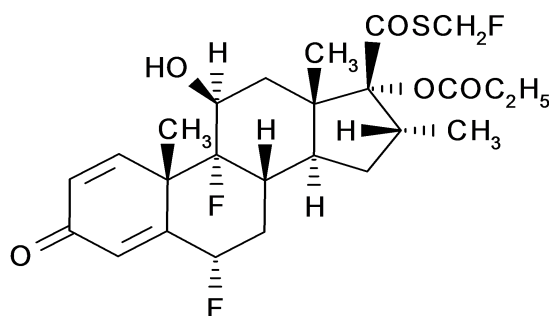
Nom propre : Propionate de fluticasone (BAN, INN, USAN).

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₃₁F₃O₅S

500.6

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

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

L'innocuité et l'efficacité de Flonase Soulagement des allergies (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) ont été étudiées dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière, de la rhinite apériodique et de la douleur ou pression aux sinus causée par la rhinite allergique.

Rhinite allergique saisonnière

L'innocuité et l'efficacité de Flonase Soulagement des allergies chez des patients souffrant de rhinite allergique saisonnière ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques à double insu randomisés multicentriques contre placebo, en groupes parallèles (FLN 203, FLN 204, FLN 305) menés auprès de 771 adultes et adolescents de 12 ans et plus.

Tableau 3 Résumé de l'organisation et des données démographiques sur les patients dans le cadre d'essais cliniques clés de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES menés auprès de patients souffrant de rhinite allergique saisonnière

N° d'étude	Conception de l'étude	Durée et voie d'administration	Nombre de sujets Groupe d'âge Sexe
FLN 203	Une étude multicentrique randomisée à double insu contre placebo en groupes parallèles sur l'efficacité et l'innocuité de l'administration intranasale 1 fois par jour vs 2 fois par jour de propionate de fluticasone aqueux pendant 2 semaines chez des patients adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière.	Traitement de 2 semaines avec : FPANS 200 mcg QD (n=77) FPANS 100 mcg BID (n=75) Placebo (n=75)	227 patients 18 à 62 ans 130 hommes 97 femmes
FLN 204	Une étude multicentrique randomisée à double insu contre placebo en groupes parallèles sur l'efficacité et l'innocuité de l'administration intranasale 1 fois par jour vs 2 fois par jour de propionate de fluticasone aqueux pendant 4 semaines chez des patients adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière.	Traitement de 4 semaines avec : FPANS 100 mcg BID (n=100) FPANS 200 mcg QD (n=101) Placebo (n=100)	301 patients 18 à 66 ans 190 hommes 111 femmes
FLN 305	Une étude multicentrique randomisée à double insu contre placebo en groupes parallèles sur l'efficacité et l'innocuité de l'administration intranasale 1 fois par jour vs 2 fois par jour de propionate de fluticasone aqueux vs un placebo pendant 2 semaines chez des patients adolescents souffrant de rhinite allergique saisonnière.	Traitement de 2 semaines avec : FPANS 100 mcg BID (n=73) FPANS 200 mcg QD (n=89) Placebo (n=81)	243 patients 12 à 17 ans 226 hommes 17 femmes

N° d'étude	Conception de l'étude	Durée et voie d'administration	Nombre de sujets Groupe d'âge Sexe
FLIT 18	Une étude multicentrique randomisée à double insu contre placebo en groupes parallèles sur l'administration de 200 mcg 1 fois par jour vs 100 mcg 2 fois par jour de vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone chez des patients souffrant de rhinite allergique causée par l'herbe à poux.	Traitement de 4 semaines avec : FPANS 200 mcg QD (n=138) FPANS 100 mcg BID (n=139) Placebo (n=139)	416 patients De 17 à 72 ans 189 hommes 227 femmes
FLNT 48	Une étude unicentrique randomisée à double insu croisée sur l'administration intranasale de 200 mcg 1 fois par jour vs 200 mcg 2 fois par jour de propionate de fluticasone chez des patients souffrant de rhinite allergique grave causée par l'herbe à poux.	Traitement de 4 semaines avec : – FPANS 200 mcg le matin et placebo le soir pendant les 2 premières semaines suivi de FPANS 200 mcg BID pendant 2 semaines. (n = 45) – FPANS 200 mcg BID pendant 2 semaines suivi de FPANS 200 mcg le matin et placebo le soir pendant 2 semaines. (n = 45)	90 patients 18 à 69 ans 37 hommes 53 femmes

FPANS = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone; QD = 1 fois par jour; BID = 2 fois par jour

Rhinite apériodique

L'innocuité et l'efficacité de Flonase Soulagement des allergies chez des patients souffrant de rhinite apériodique ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques multicentriques randomisés à double insu contre placebo, en groupes parallèles (FLN 310, FLN 311, FLN 43) menés auprès de 1 453 adultes et adolescents de 12 ans et plus.

Tableau 4 Résumé de l'organisation et des données démographiques sur les patients dans le cadre d'essais cliniques clés de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES menés auprès de patients souffrant de rhinite apériodique

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre) Groupe d'âge Sexe
FLN 310	Un essai clinique multicentrique randomisée à double insu contre placebo en groupes parallèles visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration intranasale 1 fois par jour vs 2 fois par jour de propionate de fluticasone aqueux chez des patients souffrant de rhinite allergique apériodique.	Traitement de 24 semaines avec : FPANS 100 mcg, BID (n=121) FPANS 200 mcg QD (n=128) Placebo QD (n=116)	365 patients 12 à 74 ans 184 hommes 181 femmes
FLN 311	Un essai clinique multicentrique randomisée à double insu contre placebo en groupes parallèles visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration intranasale 1 fois par jour vs 2 fois par jour de propionate de fluticasone aqueux vs dipropionate de béclo méthasone aqueux chez des patients souffrant de rhinite allergique apériodique.	Traitement de 24 semaines avec : FPANS 100 mcg BID (n=119) FPANS 200 mcg QD (n=118) BDPANS 168 mcg BID (n=116) Placebo BID (n=113)	466 patients 12 à 71 ans 227 hommes 239 femmes
FLNT43	Une étude multicentrique randomisée à double insu contre placebo en groupes parallèles de l'administration de 200 mcg 1 fois par jour de vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone, de l'administration de 200 mcg 2 fois par jour de vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone avec 200 mcg 2 fois par jour de vaporisation nasale aqueuse de dipropionate de béclo méthasone et d'une vaporisation nasale aqueuse placebo pour traiter des patients souffrant de rhinite apériodique.	Traitement de 12 semaines avec : FPANS 200 mcg QD et placebo QD (n=129) FPANS 200 mcg BID (n=130) BDPANS 200 mcg BID (n=130) Placebo BID (n=127)	622 patients De 12 à 83 ans Non disponible

BID = 2 fois par jour; QD = 1 fois par jour; FPANS = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone; BDPANS = vaporisation nasale aqueuse de dipropionate de béclo méthasone. Seuls les résultats pour FPANS et le placebo sont présentés.

Douleur et pression aux sinus attribuables à la rhinite allergique

L'efficacité et l'innocuité du propionate de fluticasone chez les adultes et les adolescents éprouvant une douleur et pression aux sinus associées à la congestion nasale attribuable à la rhinite allergique ont été évaluées dans le cadre de 2 essais cliniques multicentriques randomisés à double insu contre placebo, en groupes parallèles (FNM40184 et FNM40185).

Tableau 5 **Résumé de l'organisation et des données démographiques sur les patients dans le cadre d'essais cliniques clés de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES menés auprès de patients éprouvant de la douleur et de la pression aux sinus**

N° d'étude	Conception de l'étude	Durée et voie d'administration	Sujets à l'étude
FNM40184	Une étude multicentrique randomisée à double insu en groupes parallèles visant à examiner les effets de la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone 200 mcg QD sur des sujets éprouvant de la douleur et de la pression aux sinus associées à la congestion nasale attribuable à la rhinite allergique.	Traitement de 2 semaines avec : FPANS 50 mcg /vaporisation QD Posologie : 2 vaporisations dans chaque narine tous les matins. (n = 98) Placebo QD (n=97)	195 patients De 12 à 74 ans 67 hommes 128 femmes
FNM40185	Une étude multicentrique randomisée à double insu en groupes parallèles visant à examiner les effets de la vaporisation nasale aqueuse 200 mcg QD sur des sujets éprouvant de la douleur et de la pression aux sinus associées à la congestion nasale attribuable à la rhinite allergique.	Traitement de 2 semaines avec : FPANS 50 mcg / vaporisation QD Dose : 2 vaporisations dans chaque narine tous les matins. (n = 101) Placebo QD (n=105)	206 patients De 12 à 71 ans 87 hommes 119 femmes

FPANS = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone; QD = 1 fois par jour

14.2 Résultats des études

Rhinite allergique saisonnière – Adultes et adolescents

Les études menées auprès d'adultes et d'adolescents souffrant de rhinite allergique saisonnière FLN 203, FLN 204, FLN 305 ont démontré que le traitement avec Flonase Soulagement des allergies à des doses de 200 mcg 1 fois par jour a entraîné une amélioration statistiquement significative des scores totaux des symptômes nasaux moyens (STSN; congestion nasale, rhinorrhée, éternuements, prurit nasal) comparé aux patients traités par placebo (Tableau 6).

Dans l'ensemble, aucune différence statistiquement significative entre Flonase Soulagement des allergies administré à des doses de 100 mcg 2 fois par jour et Flonase Soulagement des allergies administré à des doses de 200 mcg 1 fois par jour n'a été constatée.

Tableau 6 Résultats des essais cliniques clés menés auprès de patients adultes et adolescents souffrant de rhinite allergique saisonnière – Scores totaux des symptômes nasaux (STSN)

Moyenne des Scores totaux des symptômes nasaux (STSN) évalués par le clinicien (score maximum : 400)									
Jour	FLN 203			FLN 204			FLN 305		
	Placebo	FPANS 100 mcg BID	FPANS 200 mcg QD	Placebo	FPANS 100 mcg BID	FPANS 200 mcg QD	Placebo	FPANS 100 mcg BID	FPANS 200 mcg QD
Jour 1	250	253	253	262	243	251	245	253	242
Jour 8	190	125 [†]	136 [†]	205	115 [†]	129 [†]	178	127*	122*
Jour 15	182	114 [†]	135 [†]	185	102 [†]	114 [†]	152	94*	117 [§]
Jour 29	--	--	--	153	85 [†]	93 [†]	--	--	--

FPANS = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone; BID = 2 fois par jour; QD = 1 fois par jour

* Valeur $p \leq 0,001$ par rapport au placebo

[†] Valeur $p \leq 0,01$ par rapport au placebo

[§] Valeur $p \leq 0,05$

Les valeurs p sont fondées sur les différences à partir du départ (Jour 1) à l'aide de données du test van Elteren (non rajustées pour les comparaisons multiples).

L'étude menée auprès d'adultes et d'adolescents souffrant de rhinite allergique causée par l'herbe à poux FLIT18 a démontré que les patients traités avec Flonase Soulagement des allergies 200 mcg 1 fois par jour ont montré une amélioration statistiquement significative dans le nombre de jours sans symptômes nasaux (congestion nasale, éternuements, prurit nasal; $p < 0,001$) et oculaires (larmolement/irritation; $p = 0,006$) par rapport aux patients ayant reçu le placebo. Aucune différence statistiquement significative entre l'administration de 100 mcg 2 fois par jour de Flonase Soulagement des allergies et l'administration de 200 mcg 1 fois par jour de Flonase[®] Soulagement des allergies n'a été constatée.

L'essai clinique sur la rhinite allergique causée par l'herbe à poux (FLNT48) a démontré que le pourcentage de jours sans symptômes était significativement plus élevé, notamment les symptômes nasaux (prurit nasal; $p = 0,004$) et oculaires ($p = 0,004$) chez les patients traités avec Flonase Soulagement des allergies 200 mcg 2 fois par jour vs 200 mcg 1 fois par jour. Aucune différence significative entre les régimes de traitement pour les autres symptômes évalués n'a été constatée.

Rhinite apériodique – Adultes et adolescents

Les études FLN 310 et FLN 311 menées auprès d'adultes et d'adolescents souffrant de rhinite allergique apériodique démontrent que le traitement par Flonase Soulagement des allergies 100 mcg 2 fois par jour et Flonase Soulagement des allergies 200 mcg 1 fois par jour a entraîné une amélioration importante du score total des symptômes nasaux (STSN) évalués par le clinicien (congestion nasale, rhinorrhée, éternuements, prurit nasal) (Tableau).

Dans l'ensemble, aucune différence statistiquement significative entre Flonase® Soulagement des allergies administré à des doses de 100 mcg 2 fois par jour et Flonase Soulagement des allergies administré à des doses de 200 mcg 1 fois par jour n'a été constatée.

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

Moyenne des Scores totaux des symptômes nasaux (STSN) évalués par le clinicien (score maximum : 400)						
Jour	FLN 310			FLN 311		
	Placebo	FPANS 100 mcg BID	FPANS 200 mcg QD	Placebo	FPANS 100 mcg BID	FPANS 200 mcg QD
Prétraitement	211,6	215,8	209,4	190,0	192,6	193,1
Semaine 24	143,0	95,6*	103,5*	128,3	94,4*	105,4*

BID = 2 fois par jour; QD = 1 fois par jour; FPANS = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

* Valeur $p \leq 0,001$ par rapport au placebo

Les valeurs p sont fondées sur les différences à partir du prétraitement à l'aide de comparaisons par paire fondées sur la plus petite différence significative (p.p.d.s.) à l'aide de l'erreur quadratique moyenne des analyses de variance ou de covariance. Les valeurs p ne sont pas rajustées pour les comparaisons multiples.

L'étude FLN43 a démontré que les patients traités avec Flonase Soulagement des allergies à des doses de 200 mcg 1 fois par jour et de 200 mcg 2 fois par jour ont vu des améliorations significatives du pourcentage de jours sans symptômes comme la rhinorrhée ($p \leq 0,002$ pour les 2 concentrations) et les éternuements ($p \leq 0,001$ pour les 2 concentrations), ainsi que de l'évaluation globale des symptômes ($p < 0,05$ pour les 2 concentrations), par rapport aux patients recevant le placebo. Il y a eu des différences entre les régimes de traitement de la congestion nasale au réveil et durant la journée.

Douleur et pression aux sinus attribuables à la rhinite allergique

Le traitement par propionate de fluticasone propionate 200 mcg 1 fois par jour a entraîné une amélioration significative de la douleur et pression aux sinus évaluées par le patient et associées à la congestion nasale chez les patients souffrant de rhinite allergique à la semaine 2 (Tableau 4).

Tableau 4 Études FNM40184, FNM40185 – Score moyen de la douleur et pression aux sinus évaluées par le patient, échelle visuelle analogue 0-100

Score moyen de la douleur et de la pression aux sinus évaluées par le patient	FNM40184			FNM40185		
	Placebo	FPANS 200QD	Valeur p	Placebo	FPANS 200QD	Valeur p
Échelle visuelle analogue (EVA)						
Changement dans la semaine 2	-21,9 (2,83)	-32,0 (2,77)	0,011	-26,5 (2,70)	-35,4 (2,60)	0,023

FPANS = vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone; QD = 1 fois par jour

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Des études ont été menées chez le rongeur afin de quantifier et de comparer l'activité anti-inflammatoire du propionate de fluticasone après administration topique, ainsi que sa capacité à produire des effets stéroïdiens systémiques précis après administration topique, orale ou parentérale. L'activité anti-inflammatoire locale a été évaluée chez le rat et la souris par la mesure de la réaction inflammatoire à l'application locale d'huile de croton sur l'oreille. Les résultats ont indiqué que le propionate de fluticasone était essentiellement aussi puissant que l'acétonide de fluocinolone chez le rat et la souris. Les effets systémiques à des applications topiques répétées de propionate de fluticasone ont également été évalués par la mesure du degré d'involution du thymus et de réduction de la concentration de corticostérone plasmique provoquée par le stress (inhibition de l'axe HHS) chez le rat et la souris, et par la mesure de l'atrophie surrénalienne chez le rat. Dans le cadre de ces tests, le propionate de fluticasone était de 50 à 100 fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone chez le rat (indice thérapeutique 56 fois supérieur) et 100 fois moins puissant chez la souris (indice thérapeutique relatif de 91). Par conséquent, chez ces deux espèces, la différence entre l'activité anti-inflammatoire topique et l'action systémique après l'application topique a été nettement favorable au propionate de fluticasone.

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

Tableau 5 Toxicité aiguë, Voie d'administration et DL50

ESPÈCE	VOIE	DL50 APPROXIMATIVE (mg/kg)
Souris	Orale	> 1 000
Rat	Orale	> 1 000
Souris	Administration sous-cutanée	> 1 000
Rat	Administration sous-cutanée	> 1 000
Rat	Intraveineuse	> 2
Rat	Inhalation	> 1,66
Chien	Inhalation	> 0,82

Des doses aussi élevées que 1 g/kg par voie orale ont été bien tolérées chez la souris et le rat. Les seuls changements (réversibles) observés ont été un ralentissement de la croissance ainsi qu'une altération du cortex thymique, microscopiquement manifeste chez des animaux sacrifiés 3 jours après avoir reçu la dose.

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

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

Études de toxicité chronique

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

Tableau 6 Dosage du propionate de fluticasone dans les études de toxicité subaiguë

ESPÈCE	VOIE	DOSE*	PÉRIODE DE DOSAGE
Rat	Orale (gavage)	1 000 mcg/kg/jour	15 jours
Chien	Orale (gavage)	3000 mcg/kg/jour	7 jours
Rat	Administration sous-cutanée	250/90 mcg/kg/jour	36 jours
		10 mcg/kg/jour	35 jours
Chien	Administration sous-cutanée	160 mcg/kg/jour	36 jours
Rat	Inhalation	60 mcg/L/jour	7 jours
		18,2 mcg/L/jour	14 jours
		475 mcg/kg/jour	30 jours
Chien	Inhalation	20 mg/animal/jour	10 jours
		9 mg/animal/jour	44 jours

Légende : * Dose maximale de propionate de fluticasone administrée.

Les observations cliniques ont été semblables pour toutes les voies d'administration chez les 2 espèces, notamment un ralentissement du gain pondéral et une dégradation générale de l'état des animaux. L'inhalation chez le chien a entraîné des signes cliniques typiques des glucocorticostéroïdes puissants et correspondant aux symptômes du syndrome de Cushing canin.

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

Des anomalies microscopiques typiques des glucocorticostéroïdes puissants ont été observées, comme une atrophie surrénalienne et thymique ainsi qu'une diminution du nombre de cellules lymphoïdes chez le rat et le chien et une vacuolisation glycogénique du foie chez le chien. Aucun changement ni aucune preuve d'irritation attribuable au propionate de fluticasone au niveau des voies respiratoires n'ont été observés dans les études de l'administration par inhalation.

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

Par ailleurs, des études de toxicité chronique ont été menées chez des rats exposés à des inhalations de propionate de fluticasone par le museau, durant une période maximale de 18 mois. Au cours de 2 études de 6 mois, des rats ont reçu des doses allant jusqu'à 80 mcg/kg/jour; la dose quotidienne maximale au cours de

l'étude de 18 mois était de 57 mcg/kg. Les changements observés dans les paramètres hématologiques, biochimiques et urinaires étaient typiques d'un surdosage de glucocorticostéroïdes. Les anomalies histologiques comprenaient une diminution du nombre de cellules lymphoïdes ainsi qu'une atrophie du thymus et des surrénales. Tous les changements dans les paramètres cliniques se sont estompés au moins en partie pendant ou après le traitement. Ces changements ont été considérés directement ou indirectement liés à l'activité immunomodulatrice ou physiologique des corticostéroïdes, à toutes les doses, et n'ont pas été considérés importants du point de vue pathologique.

Des études sur le propionate de fluticasone administré en inhalation durant des périodes allant jusqu'à 12 mois ont été menées chez le chien. Dans une de ces études, les chiens ont reçu des doses de 60, 150 ou 450 mcg/jour pendant 6 mois; dans une autre étude, ils ont reçu des doses de 68, 170 ou 510 mcg/jour, et dans une troisième étude, ils ont reçu 7,5, 18 ou 50,7 mcg/jour pendant 12 mois.

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

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

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

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

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

Cancérogénicité

Aucun effet attribuable au médicament n'a été observé relativement au type ou à l'incidence des néoplasies dans le cadre d'une étude de 18 mois menée sur des souris ayant reçu des doses de propionate de fluticasone par voie orale (gavage) atteignant 1 mg/kg/jour. Toutefois, au cours d'une étude longitudinale (2 ans) réalisée sur des rats ayant reçu du propionate de fluticasone par inhalation par le museau seulement à des doses allant jusqu'à 57 mcg/kg/jour, une augmentation de l'incidence des tumeurs de la glande mammaire, du foie et du pancréas a été observée, mais celles-ci n'ont pas été considérées comme un effet oncogène du propionate de fluticasone, compte tenu de l'absence de preuve statistique d'une augmentation de l'incidence des tumeurs et des données antérieures sur l'incidence des tumeurs.

Mutagénicité

Le propionate de fluticasone n'a pas entraîné de mutation génique dans les cellules microbiennes procaryotiques. Aucun signe de toxicité ou d'activité de mutation génique n'a été observé dans les cellules eucaryotiques de hamsters chinois, *in vitro*. La substance n'a pas causé de mutation ponctuelle au cours de l'épreuve de fluctuation, ni d'activité de conversion génique dans les levures. Aucun effet clastogène important n'a été observé dans les cultures de lymphocytes périphériques humains, *in vitro*; le test sur micronoyau de

souris ayant reçu de fortes doses de propionate de fluticasone par voie orale ou sous-cutanée n'a pas révélé d'effets clastogènes. De plus, le médicament n'a pas retardé la division érythroblastique dans la moelle osseuse.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

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

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

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

Toxicologie particulière – Tolérance locale

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

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES

Vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES** et chaque fois que vous achetez un nouvel emballage. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES**.

Pour quoi **FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES** est-il utilisé?

- **FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES** est un médicament efficace soulageant les symptômes d'allergies saisonnières (p. ex., le rhume des foins) et apériodiques causées par le pollen, la moisissure, la poussière et les animaux.
- **FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES** apaise les symptômes d'allergies suivants : l'éternuement, le picotement du nez, de la gorge et des yeux, l'écoulement nasal et le larmolement. Il soulage également la congestion nasale ainsi que la pression et la douleur aux sinus.

Comment **FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES** agit-il?

FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES agit directement au niveau du nez et des voies nasales pour aider à réduire la réaction allergique à la source et ainsi soulager les symptômes incommodants.

FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES contrôle plusieurs substances inflammatoires clés (histamine, chimiokines, leucotriènes, cytokines, tryptases et prostaglandines) que le corps libère lors d'une réaction allergique, tandis que la plupart des médicaments sans ordonnance contre les allergies n'agissent que sur l'une de ces substances (l'histamine).

En raison de ce mode d'action, quelques jours de traitement peuvent être nécessaires pour que **FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES** atteigne son effet maximal. C'est pourquoi il est préférable d'utiliser **FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES** régulièrement, soit 1 fois par jour selon les directives.

Quels sont les ingrédients de **FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES**?

Ingrédient médicinal : propionate de fluticasone (un corticostéroïde)

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de benzalkonium, dextrose, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, alcool phényléthylrique, polysorbate 80, eau purifiée.

FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES est offert sous les formes posologiques qui suivent :

FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES est offert en vaporisateur nasal contenant soit 60, soit 120 vaporisations. Chaque vaporisation libère une bruite renfermant 50 mcg de propionate de fluticasone.

Ne pas utiliser **FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES** :

- Si vous avez moins de 18 ans, sauf sur l'avis d'un médecin.
- Si vous êtes allergique au produit ou à l'un ou l'autre de ses ingrédients.

- Si vous présentez une infection fongique (à levures), bactérienne ou tuberculeuse non traitée des voies respiratoires.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES 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).
- Allaitiez.
- Prenez un médicament anti-VIH (comme le ritonavir)
- Souffrez d'une maladie du foie grave.
- Avez subi une exposition à la varicelle ou à la rougeole.
- Avez des problèmes de thyroïde.
- Avez des sécrétions nasales jaunes ou vertes.
- Avez une fièvre ou une infection nasale ou des sinus.
- Êtes en convalescence après une intervention chirurgicale récente, un traumatisme ou des ulcères nasaux.
- Prenez ou avez déjà pris d'autres stéroïdes par injection ou par la bouche.
- Avez un trouble de la coagulation du sang ET prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS).
- Faites de l'asthme.
- Êtes atteint de troubles oculaires ou avez eu des antécédents de tel troubles, tels que le glaucome (augmentation de la pression dans l'œil) ou des cataractes (opacification du cristallin).
- Souffrez d'une infection oculaire causée par l'herpès.

Autres mises en garde à connaître :

- Vous devez éviter les expositions à la rougeole, la varicelle ou la tuberculose pendant la prise de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES. Si vous êtes exposé, informez-en votre médecin.
- Les médicaments comme FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES peuvent causer des troubles 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.
 - Rétine détachée : vision trouble, corps flottants ou autre perturbation de la vision.
 - Contactez un médecin si vous éprouvez une vision floue ou d'autres troubles visuels. Vous devez vous soumettre à un examen de la vue à intervalles réguliers.
- Un ralentissement de la croissance chez les adolescents (de 12 à 17 ans) peut survenir. Vous et votre médecin devez surveiller la croissance de votre enfant.

FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES n'est pas recommandé comme traitement continu de longue durée chez les enfants.

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 médicaments alternatifs.

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

- Ritonavir (un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH ou le sida)
- Kétoconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques)
- Acide acétylsalicylique (un médicament pour le soulagement de la douleur et de la fièvre).

Comment prendre FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES?

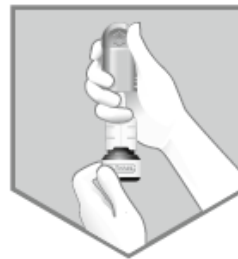
Ne partagez ce flacon avec personne pour éviter la propagation de microbes.

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

1 Agitez



Agitez légèrement le vaporisateur. Appuyez sur le capuchon vert, puis retirez-le.



Pressez la partie nervurée du

2 Amorcez

À faire lorsque :

- vous ouvrez un nouveau flacon
- Vous n'avez pas utilisé le flacon depuis une semaine.
- Vous venez de nettoyer l'embout nasal.

Autrement, allez à l'étape 3



Évitez de diriger le vaporisateur vers le visage. Tenez le flacon vaporisateur comme illustré. Pompez jusqu'à l'apparition d'une fine vaporisation.

En amorçant la pompe, gaspillerai-je du produit?

Amorcer la pompe n'est pas du gaspillage, puisque cette étape vous permet d'obtenir toute la dose. Avoir toute la dose est important pour obtenir un soulagement bien mérité. Ne vous inquiétez pas de manquer de produit en raison de l'amorce. Le vaporisateur contient assez de vaporisations pour couvrir les vaporisations d'amorce et le nombre de vaporisations indiqué sur le flacon. Évitez toujours de diriger le vaporisateur vers votre visage lors de l'amorce. Le tableau suivant présente approximativement la durée d'utilisation d'un flacon.

Si l'étiquette indique...	Le flacon devrait durer...
60 vaporisations	Jusqu'à 3 semaines

3 Mouchez-vous



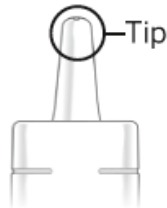
Mouchez-vous doucement pour dégager les narines

4 Visez

Mise en garde –Ne vaporisez pas dans les yeux ou la bouche. Ne convient qu'à l'usage dans le nez.



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



Ne mettez que la pointe de l'embout dans le nez.



Évitez de viser directement vers le centre du nez.

5 Respirez et vaporisez



En inspirant légèrement par le nez, appuyez sur l'embout 1 ou 2 fois (selon la posologie). Vous sentirez une fine vaporisation dans le nez. Expirez par la bouche. Répétez dans l'autre narine. Essayez l'embout nasal à l'aide d'un mouchoir propre, puis replacez le capuchon.

Que faut-il faire si je ressens un picotement dans le nez ou si j'éternue?

Certaines personnes peuvent ressentir un léger picotement ou éternuer après une vaporisation de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES dans les narines. Cette sensation devrait disparaître après quelques secondes.

Gardez l'embout propre :

Un embout nasal propre contribue à l'administration d'une dose complète. Nettoyez-le chaque semaine, ou lorsqu'il est bouché. N'utilisez pas d'épingle ou d'objet pointu pour essayer de dégager l'embout, car cela pourrait l'endommager.

1



Retirez l'embout nasal en le prenant à la base.

2



Rincez-le sous l'eau courante et séchez-le à la température ambiante.

3



Évitez de diriger le vaporisateur vers le visage et remplacez doucement l'embout nasal. Vous devriez entendre un léger déclic.



Si l'embout nasal est bouché, trempez-le dans l'eau tiède. Puis répétez les étapes **2** et **3**.

Dose habituelle :

FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES fournit de meilleurs résultats lorsqu'on l'utilise quotidiennement.

Adultes (18 ans et plus) :

- La 1^{re} semaine, administrez 2 vaporisations dans chaque narine 1 fois par jour, de préférence le matin.
- De la 2^e semaine à 3 mois, administrez 1 vaporisation dans chaque narine 1 fois par jour, si les symptômes sont maîtrisés.

- Après 3 mois d'usage quotidien, demandez à votre médecin si la prolongation du traitement est souhaitable.

Vous aurez peut-être envie de cesser d'utiliser FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES lorsque vous commencez à vous sentir mieux. Il est important de poursuivre l'utilisation de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES tant que vous êtes exposé aux allergènes incommodants comme le pollen, la moisissure, la poussière et les squames d'animaux. De cette manière, vous continuerez d'éprouver du soulagement durable. Dans le cas d'allergies saisonnières, FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES est plus efficace si on commence l'utilisation avant l'exposition aux allergènes.

Si les symptômes ne s'améliorent pas après 7 jours d'utilisation ou si de nouveaux symptômes apparaissent, comme une douleur vive au visage ou un écoulement nasal épais, cela pourrait être causé par autre chose qu'une allergie, comme une infection. Vous devriez arrêter le traitement et consulter votre médecin.

Si vous éprouvez des symptômes d'allergies uniquement à certaines périodes de l'année, comme lorsque les concentrations de pollen sont élevées, vous pouvez cesser l'utilisation de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES lorsque cette période prend fin.

Si vous avez de la difficulté ou des doutes quant à la façon ou au moment d'utiliser FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES, consultez votre médecin ou pharmacien.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES, 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, ne vous inquiétez pas; vous n'avez qu'à prendre la dose régulière le lendemain. N'ajoutez pas une dose supplémentaire.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Il est rare que l'utilisation de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES entraîne de graves effets secondaires, car ce produit agit dans le nez et les voies nasales. Seule une infime quantité se propage dans l'organisme.

Cependant, comme tous les médicaments, FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES peut causer des effets secondaires chez certaines personnes.

Voici une liste des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lors de l'utilisation de FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Sensation de sécheresse, d'irritation ou de brûlure dans le nez
- Saignements de nez (vous pourriez aussi voir des traces de sang lorsque vous vous mouchez)
- Éternuements, écoulement nasal, congestion
- Sensibilité ou lésion dans le nez ou la bouche
- Céphalées
- Yeux secs ou irrités, vision trouble
- Altération ou sensation désagréable du goût, de l'odorat ou des deux
- Mal de gorge, irritation et sécheresse de la gorge, enrrouement ou toux
- Votre nez produit un sifflement constant. Ceci pourrait indiquer une lésion des fosses nasales.
- Ralentissement de la cicatrisation des plaies. N'utilisez pas FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES tant que le nez n'est pas guéri, s'il s'y trouve une plaie, si vous avez subi une chirurgie du nez ou une blessure au nez.
- Aggravation des symptômes d'infections telles que les infections tuberculeuses, fongiques, bactériennes ou parasitaires ou l'herpès de l'œil.

Effets secondaires graves et mesure 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	
Syndrome de Cushing Gain pondéral rapide, particulièrement autour du corps et du visage; transpiration surabondante; amincissement de la peau, prédisposition aux ecchymoses (bleus) et à la sécheresse de la peau; faiblesse musculaire et osseuse.		X	
Diminution de la fonction surrénalienne : fatigue, faiblesse, nausée et vomissements.		X	
Ostéonécrose (fines fractures dans un os menant ultérieurement à l'effondrement) : douleur évolutive ou persistante ou encore amplitude de mouvement limitée d'une articulation ou d'un membre.		X	

Effets secondaires graves et mesure 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	
Considérations psychologiques et comportementales : Anxiété, dépression ou agressivité, agitation ou difficulté à dormir possibles, surtout chez les enfants.		X	
Cataractes : éblouissement, baisse de la vision.		X	
Réactions allergiques : Douleur ou serrement à la poitrine, respiration sifflante, toux ou difficulté à respirer, sensation soudaine de faiblesse ou d'étourdissement (qui peut mener à un effondrement ou à une perte de conscience), enflure du visage de la bouche ou de la langue, des paupières ou des lèvres s'accompagnant de difficultés à avaler, éruptions cutanées (urticaire) ou rougeur.			X
Glaucome : pression oculaire accrue, douleur oculaire.			X

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 courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Ce médicament pourrait nuire à leur santé. Conserver entre 4° et 30°C. Ne pas utiliser FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Pour en savoir davantage au sujet FLONASE SOULAGEMENT DES ALLERGIES :

- 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 pour les patients sur les médicaments. 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.flonase.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-250-8866.

Ce feuillet a été préparé par Haleon Canada ULC.

Dernière révision : 17 JUILLET 2024