

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr FLOVENT<sup>®</sup> HFA**

propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation

50, 125 et 250 µg/vaporisation dosée

### **Pr FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup>**

propionate de fluticasone en poudre pour inhalation

50, 100, 250 et 500 µg/coque

Corticostéroïde pour inhalation

GlaxoSmithKline Inc.  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4  
[www.gsk.ca](http://www.gsk.ca)

Date de révision :  
24 mai 2011

N° de contrôle : 145229

©2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

<sup>®</sup>FLOVENT, DISKUS et BABYHALER sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

<sup>®</sup>AEROCHAMBER PLUS est une marque déposée de Trudell Medical International.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE .....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	20
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	20
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
TOXICOLOGIE .....	32
RÉFÉRENCES .....	37
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>40</b>

**Pr FLOVENT® HFA**  
propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation

**Pr FLOVENT® DISKUS®**  
propionate de fluticasone en poudre pour inhalation

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

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Inhalation	Poudre pour inhalation 50, 100, 250, et 500 µg/coque	Lactose et protéines du lait
Inhalation	Aérosol pour inhalation 50, 125 et 250 µg/vaporisation dosée	1,1,1,2-tétrafluoroéthane (HFA-134a)

*Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Présentation, composition et conditionnement.*

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

FLOVENT® (propionate de fluticasone) est indiqué pour :

- le traitement prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux corticostéroïdes chez les adultes et les enfants. Chez les enfants, cela comprend les patients chez qui les médicaments prophylactiques courants ont échoué.

#### **Gériatrie :**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées.

#### **Adultes et adolescents de 16 ans et plus :**

##### **Asthme léger**

DEP supérieur à 80 % de la valeur théorique à l'état initial et variabilité de moins de 20 %.

Patients qui nécessitent un traitement symptomatique intermittent par un bronchodilatateur plus fréquemment que dans des cas occasionnels.

### **Asthme modéré**

DEP se situant entre 60 et 80 % de la valeur théorique à l'état initial et variabilité de 20 à 30 %. Patients qui nécessitent régulièrement des antiasthmatiques et patients qui souffrent d'asthme instable ou s'aggravant malgré un traitement prophylactique courant ou malgré la prise d'un bronchodilatateur en monothérapie.

### **Asthme sévère**

DEP inférieur à 60 % de la valeur théorique à l'état initial et variabilité de plus de 30 %. Patients atteints d'asthme sévère chronique. Après institution d'un traitement par le propionate de fluticasone en inhalation, bon nombre de patients qui dépendent des corticostéroïdes à action systémique pour obtenir une maîtrise adéquate des symptômes peuvent être en mesure de diminuer considérablement la prise de corticostéroïdes oraux ou d'y mettre fin.

L'asthme sévère nécessite une évaluation médicale périodique, car il peut être fatal. Les patients atteints d'asthme sévère ont des symptômes continuels et des exacerbations fréquentes qui limitent leur capacité physique. Dans leur cas, on doit recourir à de fortes doses d'un corticostéroïde administré en inhalation (voir la section Posologie et Administration) ou à une corticothérapie orale. Une aggravation soudaine des symptômes peut exiger une augmentation de la dose du corticostéroïde sous surveillance médicale d'urgence.

### **Pédiatrie (12 mois ou plus) :**

FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> est indiqué pour tout enfant de 4 ans ou plus et FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation pour les enfants de 12 mois ou plus qui ont besoin d'un médicament prophylactique; cela comprend les patients chez qui les médicaments prophylactiques courants ont échoué.

À l'heure actuelle, FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> et FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation ne sont pas recommandés chez l'enfant de moins de 4 ans et chez l'enfant de moins de 12 mois, respectivement, en raison des données cliniques insuffisantes chez ces groupes de patients.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament (voir la section Présentation, Composition et Conditionnement) et les patients qui souffrent d'une infection des voies respiratoires non traitée de nature fongique, bactérienne ou tuberculeuse.
- Les patients aux prises avec des réactions allergiques au lactose ou au lait à médiation par les IgE (voir la section Présentation, Composition et Conditionnement).
- Le traitement principal de l'état de mal asthmatique ou d'autres crises d'asthme aiguës et les cas de bronchectasie modérée ou sévère.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Généralités**

Il est essentiel d'informer le patient que FLOVENT<sup>®</sup> (propionate de fluticasone) est un agent prophylactique à prendre tous les jours selon la posologie recommandée par le médecin, et qu'il n'est pas destiné à soulager rapidement les crises d'asthme.

On doit aviser les patients d'informer les médecins qu'ils consulteront par la suite qu'ils ont déjà pris des corticostéroïdes.

### **Interruption du traitement**

Le traitement par FLOVENT<sup>®</sup> ne doit pas être interrompu soudainement, mais bien graduellement.

### **Oreilles/nez/gorge**

Voir la section Immunitaire, Candidose.

### **Endocrinien/métabolisme**

#### **Remplacement des corticostéroïdes à action systémique par des corticostéroïdes en inhalation**

La prudence s'impose lorsqu'on passe d'une corticothérapie à action systémique à une corticothérapie en inhalation, car des décès dus à l'insuffisance surrénalienne se sont produits chez des patients asthmatiques pendant ou après le passage d'un traitement à l'autre. Chez les patients traités à l'aide de corticostéroïdes par voie orale, on doit d'abord ajouter FLOVENT<sup>®</sup> à la corticothérapie existante, puis réduire cette dernière graduellement.

On doit surveiller régulièrement les patients qui présentent une inhibition de la sécrétion corticosurrénalienne et réduire la dose de corticostéroïde par voie orale avec précaution. Certains patients qui passent d'un autre corticostéroïde en inhalation ou par voie orale au propionate de fluticasone en inhalation risquent, pendant une longue période après ce passage, de présenter un déficit surrénalien.

Après l'interruption d'une corticothérapie à action systémique, il faut compter quelques mois avant que la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) se rétablisse. Au cours de cette période d'inhibition de la fonction HHS, les patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne en cas de traumatisme, d'intervention chirurgicale ou d'infections, en particulier de gastro-entérite. Bien que, dans ce cas, FLOVENT<sup>®</sup> puisse maîtriser les symptômes de l'asthme, il ne produit pas l'action corticostéroïde systémique permettant de faire face à ces urgences. Le médecin pourra envisager de prescrire des corticostéroïdes oraux pour les périodes de stress (aggravation des crises d'asthme, infections pulmonaires, interventions chirurgicales, p. ex.) (voir la section Surdosage).

En cas de stress ou de crise d'asthme sévère, on doit recommander au patient qui a cessé de prendre des corticostéroïdes à action systémique de reprendre aussitôt ce traitement et de consulter son médecin pour de plus amples instructions. On doit aussi lui recommander de porter sur lui une carte indiquant qu'il pourrait avoir besoin d'un supplément de corticostéroïdes à action systémique dans ces cas. Pour évaluer le risque d'insuffisance surrénalienne dans les

situations d'urgence, on doit effectuer périodiquement, chez tous les patients, les épreuves courantes d'évaluation de la fonction corticosurrénalienne, y compris la mesure de la cortisolémie tôt le matin et le soir. Le taux de cortisol au repos, obtenu tôt le matin, ne sera considéré normal que s'il se situe dans les valeurs moyennes normales ou près de celles-ci.

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

Il faut que le remplacement d'un corticostéroïde à action systémique par un corticostéroïde en inhalation soit fait sous la surveillance étroite du médecin et de manière graduelle, car le sevrage peut entraîner des symptômes généraux (p. ex., douleurs musculaires et/ou articulaires, lassitude, dépression) en dépit du maintien ou même de l'amélioration de la fonction respiratoire. Dans tous ces cas, on doit respecter les directives figurant dans la section Posologie et administration.

### **Effets systémiques**

La prise de tout corticostéroïde en inhalation peut entraîner des effets systémiques, particulièrement lorsque le médicament est prescrit à fortes doses pendant de longues périodes; ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes en inhalation qu'avec les corticostéroïdes oraux (voir la section Surdosage). Parmi les effets systémiques possibles, notons le syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde, une 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. Il importe donc d'ajuster la posologie du corticostéroïde en inhalation à la plus faible dose permettant de conserver une maîtrise efficace de l'asthme (voir la section Effets indésirables).

Les effets à long terme du propionate de fluticasone chez l'humain, en particulier ses effets locaux sur les processus évolutifs ou immunitaires au niveau de la bouche, du pharynx, de la trachée et des poumons, sont encore inconnus. Il n'existe pas non plus de données sur ses effets systémiques possibles à long terme (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire).

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 escomptés pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes (voir la section Interactions médicamenteuses).

### **Effets sur le métabolisme**

Certaines personnes peuvent être plus sensibles aux effets des corticostéroïdes en inhalation que la plupart des patients.

L'effet des corticostéroïdes est plus marqué en présence d'hypothyroïdie.

De très rares cas d'élévation des taux de glycémie (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES) ayant été signalés, cette donnée devrait être prise en compte par le médecin qui prescrit FLOVENT<sup>®</sup> aux patients ayant des antécédents de diabète sucré.

## **Hématologique**

### **Troubles éosinophiliques**

Il est arrivé, quoique rarement, que des patients recevant du propionate de fluticasone en inhalation souffrent de troubles éosinophiliques systémiques, dont certains présentant les signes cliniques d'une angéite compatible avec le syndrome de Churg et Strauss, une affection souvent traitée à l'aide de corticostéroïdes à action systémique. Ces effets sont habituellement, mais pas toujours, associés à la réduction de la dose ou à l'arrêt de la corticothérapie par voie orale suivant l'instauration d'un traitement par le propionate de fluticasone. Dans le même tableau clinique, on a fait état de troubles éosinophiliques graves associés à d'autres corticostéroïdes en inhalation. Les médecins doivent être vigilants en cas d'éosinophilie, d'éruption liée à l'angéite, d'aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques ou de neuropathie se produisant chez leurs patients. On n'a pas établi de rapport de causalité entre le propionate de fluticasone et ces affections sous-jacentes.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

L'effet des corticostéroïdes est plus marqué en présence de cirrhose.

## **Immunitaire**

### **Candidose**

Le propionate de fluticasone administré aux doses thérapeutiques provoque fréquemment l'apparition de *Candida albicans* (muguet) dans la bouche et la gorge. L'apparition d'une candidose laryngo-pharyngée suscite des craintes, car on ignore l'étendue de sa pénétration dans les voies respiratoires. Les patients peuvent trouver utile de se gargariser et de se rincer la bouche avec de l'eau après la prise du propionate de fluticasone. La candidose symptomatique peut être traitée au moyen d'un antifongique topique pendant que l'on poursuit le traitement par FLOVENT<sup>®</sup>.

### **Infections**

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et de nouvelles infections peuvent apparaître au cours du traitement. Les patients qui reçoivent des médicaments immunodépresseurs sont plus vulnérables aux infections que les personnes en santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des répercussions plus graves et même mortelles chez les enfants et les adultes sensibles qui prennent des corticostéroïdes. Ces enfants et adultes qui n'ont pas encore eu ces maladies doivent éviter d'y être exposés. On ignore la façon dont la dose, la voie d'administration et la durée de la corticothérapie influent sur le risque de développer une infection disséminée. La contribution de l'affection sous-jacente ou d'une corticothérapie antérieure à ce risque est également inconnue. En cas d'exposition à la varicelle, il peut être indiqué d'administrer un traitement prophylactique par des immunoglobulines antivarielle-zona. En cas d'exposition à la rougeole, l'administration prophylactique d'un mélange

d'immunoglobulines par voie intramusculaire peut être indiquée. Si la varicelle se manifeste, on peut envisager un traitement antiviral.

### **Respiratoire**

Comme c'est le cas avec tout autre traitement en inhalation, il peut se produire un bronchospasme paradoxal caractérisé par un accroissement immédiat de la respiration sifflante après administration. On doit traiter cette affection immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur en inhalation à action rapide (le salbutamol, p. ex.) pour soulager les symptômes d'asthme soudains. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration de FLOVENT<sup>®</sup>, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instituer un autre traitement.

### **Populations particulières**

#### **Emploi chez les femmes**

##### ***Femmes enceintes***

L'innocuité du propionate de fluticasone durant la grossesse n'est pas établie. Si on emploie cet agent, les bienfaits escomptés doivent l'emporter sur les risques possibles pour le fœtus, surtout durant le premier trimestre de la grossesse.

Comme d'autres glucocorticostéroïdes, le propionate de fluticasone est tératogène pour les rongeurs (voir la section Toxicologie). Les effets indésirables caractéristiques des corticostéroïdes puissants ne sont observés qu'à des doses procurant une exposition systémique élevée; l'administration par inhalation assure une exposition systémique minimale. La pertinence de ces données chez les humains n'a pas encore été établie, car on n'a pas effectué d'essais cliniques contrôlés adéquats pour évaluer le risque fœtal chez l'humain. Les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses importantes de glucocorticostéroïdes durant la grossesse doivent être l'objet d'un suivi attentif pour que soit décelée une éventuelle insuffisance surrénalienne.

##### ***Femmes qui allaitent***

Les glucocorticostéroïdes sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion du propionate de fluticasone dans le lait maternel humain n'a toutefois fait l'objet d'aucune recherche. Lorsqu'on a obtenu des taux plasmatiques mesurables après administration sous-cutanée de propionate de fluticasone à des rates de laboratoire en lactation, on a constaté la présence du médicament dans le lait. Cependant, il est probable que les taux plasmatiques soient faibles chez les patientes qui inhalent le propionate de fluticasone aux doses recommandées. L'emploi du propionate de fluticasone chez la mère qui allaite présuppose que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques éventuels pour le nourrisson.

#### **Emploi chez les enfants (12 mois et plus)**

Le propionate de fluticasone n'est pas recommandé actuellement chez l'enfant de moins de 12 mois en raison des données cliniques limitées chez ce groupe d'âge.

##### ***Dispositifs d'espacement***

Les dispositifs d'espacement peuvent être employés chez les patients, comme les jeunes enfants, qui ont de la difficulté à synchroniser le déclenchement d'un aérosol-doseur avec l'inhalation du médicament. La posologie de FLOVENT<sup>®</sup> HFA doit être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient. Dans le cas des patients dont l'asthme a été stabilisé sans le recours à un

dispositif d'espacement, la poursuite du traitement avec un tel dispositif pourrait nécessiter un ajustement de la posologie. L'utilisation de dispositifs d'espacement différents peut donner lieu à des variations dans l'apport du médicament (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Emploi avec des dispositifs d'espacement).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

L'utilisation croissante de bronchodilatateurs en inhalation à action rapide pour maîtriser les symptômes indique une détérioration de la maîtrise de l'asthme. Une détérioration soudaine ou progressive de la maîtrise de l'asthme est susceptible de menacer le pronostic vital; si elle survient, on doit envisager d'augmenter la dose de corticostéroïde. On doit dire au patient de communiquer avec son médecin s'il estime que le soulagement obtenu avec le bronchodilatateur à courte durée d'action devient insuffisant ou s'il a besoin d'un plus grand nombre d'inhalations qu'à l'accoutumée. Durant ces épisodes, l'état des patients peut nécessiter une corticothérapie à action systémique.

FLOVENT<sup>®</sup> n'est pas indiqué pour le soulagement rapide du bronchospasme, mais bien pour le traitement régulier et quotidien de l'inflammation sous-jacente. Pour le soulagement des symptômes d'asthme aigus, les patients devront avoir recours à un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (le salbutamol, p. ex.). Aucune donnée n'indique que la maîtrise de l'asthme bronchique puisse être obtenue par l'administration de FLOVENT<sup>®</sup> en quantités supérieures aux doses recommandées.

En l'absence de réponse ou en présence d'exacerbations sévères de l'asthme, on devra augmenter la dose de FLOVENT<sup>®</sup> et, au besoin, donner un corticostéroïde à action systémique ou un antibiotique en cas d'infection, ou les deux.

Durant un traitement prolongé, on doit évaluer périodiquement la fonction de l'axe HHS et les paramètres hématologiques.

On recommande de surveiller régulièrement la taille des enfants qui suivent un traitement prolongé par des corticostéroïdes en inhalation (voir la section Effets indésirables).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

De façon générale, la corticothérapie en inhalation peut être associée à une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence des complications oculaires, à une réduction de la densité osseuse, à une inhibition de la réponse de la fonction de l'axe HHS au stress et à un ralentissement de la vitesse de croissance chez les enfants. Ces effets indésirables n'ont été signalés que rarement lors des études cliniques portant sur FLOVENT<sup>®</sup> (propionate de fluticasone).

Les corticostéroïdes en inhalation administrés pour le traitement de l'asthme ou de la rhinite peuvent exacerber le glaucome. Aussi est-il prudent de mesurer la pression intra-oculaire avant l'instauration du traitement et de la surveiller tout au long de celui-ci chez les patients qui souffrent de glaucome établi et qui doivent recevoir un traitement prolongé par des corticostéroïdes en inhalation. Chez les patients qui ne souffrent pas de glaucome, mais qui

présentent un risque d'hypertension intra-oculaire (les personnes âgées, p. ex.), on doit surveiller la pression intra-oculaire à intervalles appropriés.

Bien que la fréquence des cataractes nucléaires et sous-capsulaires postérieures puisse être faible chez les personnes âgées qui reçoivent des corticostéroïdes en inhalation, elle augmente en fonction de la dose quotidienne et de la dose cumulative globale. Certains facteurs concomitants, tels que le tabagisme, l'exposition aux rayons ultraviolets B et le diabète, peuvent en accroître le risque. Les enfants pourraient être moins sensibles à cet effet.

Une maîtrise inadéquate de certaines maladies chroniques, comme l'asthme, ou le recours aux corticostéroïdes à des fins thérapeutiques peuvent freiner la vitesse de croissance chez les enfants et les adolescents. Les médecins doivent par conséquent suivre de près la croissance des enfants et des adolescents qui reçoivent des corticostéroïdes, quelle que soit la voie d'administration utilisée, et évaluer les avantages de la corticothérapie ainsi que la maîtrise de l'asthme obtenue en regard des risques d'inhibition de la croissance, particulièrement chez les enfants et les adolescents dont la croissance semble ralentie.

L'ostéoporose et les fractures constituent les complications les plus importantes du traitement prolongé de l'asthme à l'aide de corticostéroïdes administrés par voie orale ou parentérale. La corticothérapie en inhalation peut également produire une perte de la masse osseuse liée à la dose, mais le risque à cet égard est beaucoup moindre qu'avec les corticostéroïdes oraux. Il peut en outre être réduit par une œstrogénothérapie substitutive chez les femmes ménopausées et par un ajustement de la dose quotidienne du corticostéroïde en inhalation à la dose minimale requise pour conserver une maîtrise optimale des symptômes respiratoires. On ne sait pas encore si la prise de doses importantes de corticostéroïdes en inhalation avant l'âge de 30 ans peut affecter la densité osseuse maximale atteinte pendant la jeunesse. On sait cependant que la non-obtention de la densité osseuse maximale chez les jeunes peut accroître le risque de fracture ostéoporotique lorsque ceux-ci atteindront 60 ans et plus.

On n'a signalé aucun effet indésirable important attribuable à l'utilisation de FLOVENT<sup>®</sup>. Les effets indésirables observés lors des études cliniques contrôlées qui portaient sur FLOVENT<sup>®</sup> ont été surtout ceux qui sont généralement liés à l'asthme. En dehors de l'asthme et des manifestations apparentées, ainsi que des effets pharmacologiquement prévisibles (candidose et enrrouement), on n'a noté aucune tendance liée à la dose. Les effets indésirables signalés par les patients traités à l'aide de FLOVENT<sup>®</sup> ont été similaires à ceux qu'ont signalés les patients traités par le dipropionate de béclométhasone.

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

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables*

*d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### **Emploi chez des adolescents et des adultes**

Le tableau suivant présente les effets indésirables que les chercheurs ont considérés comme possiblement reliés au médicament et dont la fréquence était d'au moins 3 % dans n'importe quel groupe de traitement durant les essais cliniques comparant FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation et FLOVENT<sup>®</sup> en aérosol pour inhalation (préparation à base de CFC), pris à raison de 500 µg deux fois par jour pendant un an. Le tableau des effets indésirables de FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> administré à raison de 500 µg deux fois par jour pendant quatre semaines est similaire, tant par la fréquence que par la nature des effets indésirables signalés.

**Tableau 1 Fréquence des effets indésirables (% de patients) au cours des essais cliniques menés chez des patients adolescents et adultes**

Effet indésirable	FLOVENT <sup>®</sup> HFA 500 µg 2 f.p.j. (n = 366) (%)	FLOVENT <sup>®1</sup> 500 µg 2 f.p.j. (n = 371) (%)	FLOVENT <sup>®</sup> DISKUS <sup>®</sup> 500 µg 2 f.p.j. (n = 443) (%)
Enrouement/dysphonie	7	7	1,5
Candidose orale	6	7	< 1
Asthme et manifestations apparentées	6	5	1
Mal de gorge	4	2	< 1

<sup>1</sup> FLOVENT<sup>®</sup> (propionate de fluticasone) en aérosol pour inhalation contenant du CFC comme gaz propulseur

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

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

### **Emploi chez les enfants**

Chez des enfants de 4 à 17 ans recevant FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup>, les effets indésirables liés au médicament étaient semblables à ceux relevés chez les adultes tant par leur fréquence que par leur nature.

Chez des enfants de 4 à 16 ans recevant FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation, la fréquence et la nature des manifestations indésirables, qu'ils aient été jugés comme liés au médicament ou non par le chercheur, étaient semblables à celles relevées dans le groupe recevant FLOVENT<sup>®</sup> en aérosol pour inhalation (contenant du CFC). Les effets indésirables signalés le plus souvent étaient l'infection des voies respiratoires supérieures, les céphalées, les infections virales, l'irritation de la gorge et la rhinite.

Chez des enfants de 12 mois à 4 ans recevant FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation, la nature des manifestations indésirables concordait avec le scénario prévu pour cette population de sujets. La majorité des effets indésirables signalés touchaient principalement le système oto-rhino-laryngologique et les voies respiratoires inférieures. Les effets indésirables signalés le plus souvent, qu'ils aient été jugés comme liés au médicament ou non par le chercheur, étaient l'infection des voies respiratoires supérieures, la toux, la fièvre, l'asthme et la rhinite.

En général, les effets indésirables signalés chez les patients qui prenaient FLOVENT<sup>®</sup> HFA et chez ceux qui prenaient la préparation FLOVENT<sup>®</sup> en aérosol pour inhalation (contenant des CFC) ont été semblables tant par leur fréquence que par leur nature.

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

#### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Des réactions d'hypersensibilité cutanée ont été signalées peu fréquemment. De rares réactions d'hypersensibilité se manifestant par un œdème de Quincke (principalement un œdème du visage et de l'oro-pharynx), des symptômes respiratoires (dyspnée et/ou bronchospasme) et, très rarement, des réactions anaphylactiques, ont été observées.

Par ailleurs, de très rares cas de syndrome de Cushing, d'aspect cushingoïde, d'anxiété, de troubles du sommeil et de modifications du comportement, y compris l'hyperactivité et l'irritabilité (surtout chez les enfants et les adolescents), ont été signalés.

L'hyperglycémie a été signalée très rarement.

On a aussi fait état de très rares cas d'ostéonécrose, particulièrement lors de l'emploi antérieur ou concomitant de corticostéroïdes administrés par voie générale (p. ex., par voie i.v. ou orale).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Normalement, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone sont faibles après l'administration par inhalation, en raison d'un important métabolisme de premier passage et de la forte clairance systémique régie par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> dans l'intestin et le foie. Par conséquent, il est peu probable que des interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique se produisent avec le propionate de fluticasone.

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 P<sub>450</sub>) peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse des concentrations sériques de cortisol. Depuis que le produit est commercialisé, des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets systémiques corticostéroïdiens, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne, ont été signalées chez des patients recevant concurremment du propionate de fluticasone (par voie intranasale ou en inhalation) et du ritonavir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que les bienfaits escomptés pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes.

L'étude montre également que d'autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> 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 d'antifongiques de type azole et de propionate de fluticasone en inhalation. Par conséquent, on conseille la prudence lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (p. ex., le kétoconazole) étant donné le risque d'exposition systémique accrue au propionate de fluticasone.

### **Interactions médicament-médicament**

**Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Nom propre</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire</b>
Ritonavir	EC et pharmacovigilance	Effets systémiques, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne	L'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée (voir « Interactions médicamenteuses, Aperçu »).
Autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P <sub>450</sub>	EC	Augmentation de l'exposition systémique au propionate de fluticasone	On conseille la prudence lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P <sub>450</sub> , (voir « Interactions médicamenteuses, Aperçu »).
Acide acétylsalicylique	T		En présence d'hypoprothrombinémie, l'administration concomitante de corticostéroïdes et d'acide acétylsalicylique impose la prudence.

Légende : EC = Essai clinique; T = Théorique

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

**On doit avoir recours à la plus faible dose de FLOVENT<sup>®</sup> (propionate de fluticasone) permettant de conserver une bonne maîtrise de l'asthme. Lorsque l'asthme est bien maîtrisé, on doit tenter de réduire la dose en vue de trouver la plus faible dose possible permettant de conserver la maîtrise de l'asthme. On doit tenter régulièrement de réduire ainsi la dose.**

On doit conseiller aux patients qui prennent aussi un bronchodilatateur en inhalation de l'utiliser avant FLOVENT<sup>®</sup>, afin de favoriser la pénétration de FLOVENT<sup>®</sup> dans l'arbre bronchique. Un délai de plusieurs minutes entre l'administration des deux médicaments assurera une certaine bronchodilatation.

En présence d'une hypersécrétion de mucus, il se peut que le médicament n'atteigne pas les bronchioles. Par conséquent, si on n'obtient aucune réponse évidente après dix jours, une brève corticothérapie à action systémique pourrait être indiquée. Généralement, la poursuite du traitement par le propionate de fluticasone en inhalation permet de maintenir l'amélioration obtenue pendant qu'on procède graduellement au retrait du corticostéroïde à action systémique.

Le traitement par FLOVENT<sup>®</sup> ne doit pas être interrompu soudainement, mais bien graduellement.

Les médecins doivent savoir que, en raison de la puissance accrue de FLOVENT<sup>®</sup>, la dose peut différer de celle qui est indiquée lorsqu'on utilise certains autres corticostéroïdes en inhalation.

FLOVENT<sup>®</sup> HFA a été conçu pour que chaque dose prescrite soit prise, au minimum, en deux inhalations deux fois par jour. Cependant, la dose prescrite de FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> peut être prise en une seule inhalation deux fois par jour.

### Dose recommandée

#### **Adultes et adolescents de 16 ans ou plus**

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

Les patients doivent recevoir une dose d'attaque de FLOVENT<sup>®</sup> adaptée à la gravité de l'asthme (consulter la section Indications), soit :

<b>Gravité de l'asthme</b>	<b>Dose de FLOVENT<sup>®</sup></b>
Léger	de 100 à 250 µg deux fois par jour
Modéré	de 250 à 500 µg deux fois par jour
Sévère	500 µg deux fois par jour. Dans les cas très sévères exigeant de plus fortes doses de corticostéroïdes, comme les patients qui nécessitent la prise de corticostéroïdes oraux, on peut utiliser des doses atteignant 1 000 µg deux fois par jour.

La dose peut alors être ajustée jusqu'à ce que les symptômes soient maîtrisés, ou réduite jusqu'à la plus faible dose efficace, selon la réponse individuelle.

La dose d'attaque de FLOVENT<sup>®</sup> peut aussi être établie selon la moitié de la dose quotidienne totale de dipropionate de bécloéthasone ou son équivalent administré par aérosol-doseur (voir la section Essais cliniques).

L'effet de FLOVENT<sup>®</sup> se manifeste en moins de 4 à 7 jours, quoique l'on puisse constater une certaine amélioration de l'état du patient 24 heures seulement après le début du traitement chez la personne qui n'a jamais pris de corticostéroïdes en inhalation. Si aucune amélioration ne se fait sentir durant cette période, on doit songer à augmenter la dose.

### **Enfants de 4 à 16 ans**

La dose initiale habituelle est de 50 µg ou de 100 µg deux fois par jour. Cette posologie suffit à bien maîtriser l'asthme chez bon nombre d'enfants. Si cette dose ne suffit pas à maîtriser l'asthme de façon satisfaisante, l'augmentation de la dose de FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> à 200 µg deux fois par jour pourrait s'avérer bénéfique. Les enfants doivent recevoir une dose d'attaque de propionate de fluticasone en inhalation adaptée à la gravité de l'asthme. Les posologies recommandées figurent ci-dessous :

<b>Dose de FLOVENT<sup>®</sup></b>	<b>Administration recommandée</b>
50 µg 2 fois par jour	1 inhalation de FLOVENT <sup>®</sup> DISKUS <sup>®</sup> à 50 µg 2 fois par jour
100 µg 2 fois par jour	2 inhalations de FLOVENT <sup>®</sup> HFA à 50 µg 2 fois par jour ou 1 inhalation de FLOVENT <sup>®</sup> DISKUS <sup>®</sup> à 100 µg 2 fois par jour
200 µg 2 fois par jour	2 inhalations de FLOVENT <sup>®</sup> DISKUS <sup>®</sup> à 100 µg 2 fois par jour

FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation n'est offert qu'à des concentrations de 50, 125 et 250 µg/vaporisation dosée. Ce produit a été conçu pour que chaque dose prescrite soit prise, au minimum, en deux inhalations deux fois par jour. Dans le cas des enfants âgés de 4 à 16 ans, la dose de 50 µg prise, au minimum, en deux inhalations deux fois par jour n'est pas permise et aucune dose pédiatrique de 200 µg deux fois par jour n'est offerte. Dans ces cas, on peut envisager la prise de FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS à raison de 50 µg/coque ou 100 µg/coque.

La dose doit être augmentée jusqu'à ce que les symptômes soient maîtrisés, ou réduite jusqu'à la dose minimale efficace, selon la réponse individuelle. Cela est particulièrement important chez les jeunes enfants dont les symptômes sont sévères et qui reçoivent une dose quotidienne élevée.

### **Enfants de 12 mois à 4 ans**

On doit administrer aux enfants plus jeunes 100 µg de FLOVENT<sup>®</sup> HFA deux fois par jour à l'aide d'un dispositif d'espacement pédiatrique muni d'un masque, tel que le dispositif BABYHALER<sup>®</sup>.

Les essais cliniques menés auprès d'enfants de 12 mois à 4 ans ont montré que la posologie de 100 µg deux fois par jour procure la maîtrise optimale des symptômes d'asthme. Il faut des doses plus élevées de médicament administré par inhalation chez les enfants plus jeunes, car la plus petite taille des voies respiratoires de l'enfant et la respiration nasale plus importante contribuent à réduire l'apport du médicament, comparativement aux enfants plus âgés.

On doit réévaluer régulièrement le diagnostic et le traitement de l'asthme.

### **Modification posologique**

La posologie de FLOVENT<sup>®</sup> doit être ajustée selon la réponse individuelle. Il peut également s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients dont l'asthme a été stabilisé sans le recours à un dispositif d'espacement si l'on souhaite poursuivre le traitement en utilisant un tel dispositif. Le recours à des dispositifs d'espacement différents peut donner lieu à des variations dans l'apport du médicament (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Emploi avec des dispositifs d'espacement).

### **Groupes spéciaux de patients**

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

### **Patients recevant des corticostéroïdes à action systémique**

Chez les patients corticodépendants, le passage à FLOVENT<sup>®</sup> ainsi que le traitement subséquent nécessitent des soins spéciaux, surtout parce que le rétablissement de la fonction corticosurrénalienne, lésée par un traitement prolongé par voie systémique, est lent. Avant d'ajouter FLOVENT<sup>®</sup> à la dose d'entretien habituelle du corticostéroïde à action systémique, on doit s'assurer que l'asthme bronchique du patient est stable. Après environ une semaine, on commence à réduire la dose quotidienne du corticostéroïde à action systémique, par paliers correspondant à 1,0 mg de prednisone, ou à la dose équivalente d'un autre corticostéroïde, à intervalles d'au moins une semaine, pourvu que l'on surveille étroitement le patient. Chez l'enfant, la réduction habituelle de la posologie correspond à 1,0 mg de la dose quotidienne de prednisone tous les huit jours, sous réserve d'une surveillance étroite. Si une surveillance

continue n'est pas possible, le retrait du corticostéroïde à action systémique doit se faire plus lentement, soit à raison d'environ 1,0 mg de la dose quotidienne de prednisone (ou l'équivalent) tous les 10 jours chez l'adulte et tous les 20 jours chez l'enfant. On ne saurait trop insister sur l'importance d'un retrait progressif du médicament.

Si des symptômes de sevrage apparaissent, on doit administrer de nouveau la dose précédente du corticostéroïde à action systémique, pendant une semaine, avant d'essayer de la réduire une nouvelle fois. Il peut arriver qu'une inhibition de la fonction corticosurrénalienne survienne chez les patients traités par des corticostéroïdes à action systémique pendant de longues périodes ou à de fortes doses. On doit donc surveiller périodiquement la fonction corticosurrénalienne chez ces patients et réduire prudemment la dose de corticostéroïde à action systémique.

Certains patients éprouvent des symptômes de sevrage, tels que douleurs articulaires ou musculaires, lassitude et dépression, malgré le maintien ou même l'amélioration de la fonction respiratoire. On doit encourager ces patients à continuer de prendre FLOVENT<sup>®</sup> tout en les surveillant de près pour déceler tout signe éventuel d'insuffisance surrénalienne, comme l'hypotension et la perte de poids. En présence d'une insuffisance surrénalienne, on doit augmenter temporairement la posologie du corticostéroïde à action systémique, puis reprendre le processus de sevrage plus lentement.

Les patients qui sont passés d'une corticothérapie à action systémique à une corticothérapie en inhalation et qui présentent une insuffisance corticosurrénalienne doivent avoir sur eux une carte indiquant qu'un traitement supplémentaire par des corticostéroïdes à action systémique est nécessaire s'ils subissent un stress (intervention chirurgicale, infection pulmonaire ou crise d'asthme grave, p. ex.). On doit penser à fournir à ces patients des corticostéroïdes oraux pour les cas d'urgence. La dose de propionate de fluticasone en inhalation doit être augmentée à ce moment-là, puis réduite à une dose d'entretien après le retrait du corticostéroïde à action systémique.

Les exacerbations de l'asthme bronchique qui surviennent au cours d'un traitement par FLOVENT<sup>®</sup> doivent être traitées à l'aide d'une corticothérapie à action systémique pendant une courte période; la dose du corticostéroïde à action systémique doit ensuite être réduite graduellement à mesure que les symptômes disparaissent. Dans les cas de stress ou d'exacerbation sévère de l'asthme bronchique survenant après le retrait complet du corticostéroïde à action systémique, il faut reprendre la corticothérapie à action systémique pour éviter une insuffisance corticosurrénalienne.

Certains patients ne peuvent cesser de prendre le corticostéroïde oral. On doit donc leur faire prendre ce médicament suivant la posologie d'entretien minimale, en plus de FLOVENT<sup>®</sup>.

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

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

### **Administration**

FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation et FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> doivent être administrés en inhalation seulement.

Il faut enseigner aux patients, comme il est mentionné dans la PARTIE III RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR, la façon correcte d'utiliser FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation et FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> afin de s'assurer que le médicament atteint les zones cibles dans les poumons.

Comme l'effet de FLOVENT<sup>®</sup> dépend de son utilisation régulière et d'une bonne technique d'inhalation, le patient doit connaître la nature prophylactique du traitement par le propionate de fluticasone en inhalation et savoir que, pour obtenir des effets salutaires optimaux, il doit prendre régulièrement son médicament, même en l'absence de symptômes.

Normalement, le rinçage de la bouche et le gargarisme avec de l'eau après chaque inhalation peut contribuer à prévenir la candidose. Le nettoyage des prothèses dentaires a le même effet.

### **Aérosol pour inhalation**

Avant la première utilisation de FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation, et après plus de sept jours de non-usage, il faut amorcer l'aérosol-doseur avant le traitement. Il faut donc que les patients retirent le capuchon qui protège l'embout buccal, agitent bien l'aérosol-doseur pendant 5 secondes puis, en tenant ce dernier loin de leur visage, l'actionnent. Il faut ensuite qu'ils agitent l'aérosol-doseur de nouveau et l'actionnent une deuxième fois.

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

L'administration de FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation par la technique de la bouche ouverte n'a pas été évaluée au cours d'essais cliniques.

### **DISKUS<sup>®</sup>**

L'inhalateur FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> est un dispositif qui administre le propionate de fluticasone sous forme de poudre sèche. Lorsqu'on utilise FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup>, la dose habituellement prescrite est de une coque (une inhalation) deux fois par jour.

### **SURDOSAGE**

L'inhalation aiguë de doses de FLOVENT<sup>®</sup> (propionate de fluticasone) excédant la quantité approuvée peut entraîner une suppression temporaire de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ce qui ne nécessite généralement pas une mesure d'urgence, puisque la fonction surrénalienne redevient normale en quelques jours.

Si des doses supérieures à celles approuvées sont prises pendant de longues périodes, une suppression corticosurrénalienne importante pourrait s'ensuivre. On a observé de très rares cas de crise aiguë d'insuffisance surrénalienne chez des enfants exposés à des doses plus élevées que la posologie approuvée (généralement 1 000 µg par jour et plus) pendant des périodes prolongées (plusieurs mois ou années); les caractéristiques observées ont inclus hypoglycémie et séquelles de conscience réduite ou de convulsions. Les situations qui pourraient déclencher une crise aiguë d'insuffisance surrénalienne comprennent l'exposition à un traumatisme, une intervention

chirurgicale, une infection ou toute réduction rapide de la posologie. Les patients recevant des doses supérieures aux doses approuvées doivent être surveillés étroitement et la dose réduite graduellement.

L'emploi continu de propionate de fluticasone en inhalation à des doses quotidiennes dépassant la posologie recommandée peut provoquer une certaine inhibition surrénalienne. La surveillance de la réserve surrénalienne peut être indiquée. Il peut s'avérer nécessaire de réduire graduellement la dose inhalée. Le traitement par FLOVENT<sup>®</sup> en inhalation doit être poursuivi à une dose suffisante pour maîtriser l'asthme.

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

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

### **Mode d'action**

FLOVENT<sup>®</sup> (propionate de fluticasone) est un glucocorticostéroïde anti-inflammatoire très puissant. Inhalé aux doses thérapeutiques, il exerce une forte action anti-inflammatoire directe dans les poumons, entraînant une réduction des symptômes et des exacerbations de l'asthme, sans provoquer autant d'effets indésirables que les corticostéroïdes à action systémique.

Comparativement au dipropionate de bécloéthasone, le propionate de fluticasone s'est révélé un agent plus puissant au niveau topique.

### **Pharmacodynamie**

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

### **Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques du propionate de fluticasone mesurés suivant son administration par voie intraveineuse varient proportionnellement à la dose administrée. Le propionate de fluticasone se distribue largement dans l'organisme. Son volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 300 litres et sa clairance, qu'on évalue à 1,1 L/min, est très élevée et révèle un métabolisme hépatique de premier passage important. Les concentrations plasmatiques maximales de propionate de fluticasone sont réduites d'environ 98 % en moins de trois ou quatre heures; seules de faibles concentrations plasmatiques sont associées à la demi-vie d'élimination terminale, qui est d'environ huit heures.

Suivant l'administration de propionate de fluticasone par voie orale, de 87 à 100 % de la dose est excrétée dans les selles. Après l'administration de 1 et de 16 mg, une proportion pouvant atteindre 20 et 75 % de la dose respectivement est excrétée dans les selles sous forme inchangée. On fait état de l'existence d'un métabolite principal inactif. La biodisponibilité absolue du

propionate de fluticasone administré par voie orale est négligeable (< 1 %), en raison de son absorption incomplète par le tractus gastro-intestinal et de son métabolisme de premier passage important. La biodisponibilité systémique absolue du propionate de fluticasone administré par inhalation à des volontaires sains varie de 10 à 30 % environ de la dose nominale, selon le type de dispositif d'administration utilisé. L'absorption systémique du propionate de fluticasone se fait en grande partie par les poumons. Elle est rapide au début, puis ralentit.

Le taux de fixation du propionate de fluticasone aux protéines plasmatiques est de 91 %. Le propionate de fluticasone est en majeure partie métabolisé par l'enzyme CYP3A4 sous forme de dérivé inactif de l'acide carboxylique.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

### **Aérosol pour inhalation**

Remettre le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal. Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Il craint le gel et la lumière directe du soleil.

### **DISKUS<sup>®</sup>**

Conserver entre 2 et 25 °C dans un endroit sec. Il craint le gel et la lumière directe du soleil. FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> est scellé dans un suremballage en aluminium qu'il convient d'ouvrir seulement lorsqu'on s'apprête à utiliser le médicament pour la première fois. Une fois ouvert, le suremballage doit être jeté.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

### **Aérosol pour inhalation**

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

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

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Aérosol pour inhalation**

FLOVENT<sup>®</sup> HFA (propionate de fluticasone) en aérosol pour inhalation est offert en aérosol-doseur sous pression, constitué d'une cartouche en aluminium munie d'une valve doseuse. La cartouche de 50 µg est logée dans un dispositif d'actionnement/adaptateur de couleur pêche. La cartouche de 125 µg est logée dans un dispositif d'actionnement/adaptateur de couleur orange. La cartouche de 250 µg est logée dans un dispositif d'actionnement/adaptateur de couleur rouge-brun. Lorsque ce dispositif n'est pas utilisé, son embout buccal est recouvert d'un capuchon antipoussière.

FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation comporte une suspension de propionate de fluticasone dans le gaz propulseur HFA-134a (1,1,1,2-tétrafluoroéthane).

FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation est offert en trois concentrations : 50, 125 ou 250 µg par inhalation. La concentration de 50 µg de FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation est offerte en format de 120 doses. Les autres concentrations de FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation, soit 125 et 250 µg, sont offertes en format de 60 et de 120 doses.

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

### **DISKUS<sup>®</sup>**

FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> (propionate de fluticasone) est un dispositif d'inhalation en plastique qui contient une bande d'aluminium de 60 coques. Chaque coque renferme 50, 100, 250 ou 500 µg de propionate de fluticasone comme principe actif ainsi que du lactose (sucre contenu dans le lait), y compris des protéines du lait, comme véhicule.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

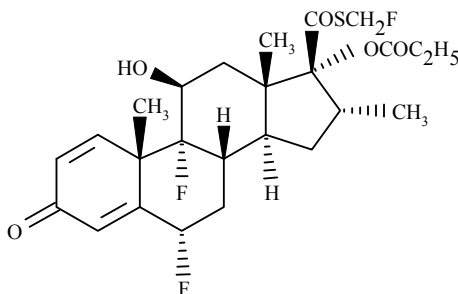
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : propionate de fluticasone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 500,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le propionate de fluticasone est une poudre blanche ou blanc cassé. Il est entièrement soluble dans le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide, quelque peu soluble dans l'acétone, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle et le chloroforme, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol à 95 %, et presque insoluble dans l'eau. Le propionate de fluticasone se décompose sans fusion. Le début de la décomposition se produit à environ 225 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

### Propionate de fluticasone administré à des adultes, des adolescents et des enfants

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

Quatre études menées chez des adultes et des enfants souffrant d'asthme léger, modéré ou sévère ont comparé l'effet de FLOVENT<sup>®</sup> (propionate de fluticasone) administré à la moitié de la dose quotidienne de dipropionate de béclométhasone (voir le tableau présenté ci-bas).

**Tableau 3 Résumé des essais comparant le propionate de fluticasone à d'autres corticostéroïdes en inhalation administrés à une dose quotidienne deux fois plus élevée**

Population étudiée	Doses quotidiennes		Gravité de l'asthme	Durée du traitement (semaines)	Nombre de patients	Commentaires	
	Propionate de fluticasone (µg)	Dipropionate de béclométhasone (µg)				Efficacité*	Cortisol†
Enfants	200	400	Modéré	6	368	PF > DPB	PF = DPB
Adultes	500	1 000	Modéré	6	585	PF = DPB	PF = DPB
Adultes	1 000	2 000	Sévère	6	154	PF = DPB	PF > DPB

\* Paramètre d'efficacité principal = DEP matinal (= indique une efficacité similaire, > indique une efficacité significativement supérieure)

† Taux de cortisol plasmatique matinaux moyens (= indique des taux de cortisol similaires, > indique des taux de cortisol significativement plus élevés)

PF = propionate de fluticasone

DPB = dipropionate de béclométhasone

Dans l'intervalle de doses étudié (200 à 1 000 µg par jour), le propionate de fluticasone administré à la moitié de la dose du dipropionate de béclométhasone a entraîné une augmentation au moins équivalente ou même supérieure du DEP matinal, le paramètre d'efficacité principal, ainsi qu'une diminution au moins équivalente ou même supérieure des paramètres d'efficacité secondaires, comme les cotes des symptômes et l'utilisation d'un bronchodilatateur de secours. Dans l'étude pédiatrique, l'augmentation du pourcentage moyen du DEP théorique a été significativement plus importante avec le propionate de fluticasone à 200 µg par jour qu'avec le dipropionate de béclométhasone à 400 µg.

Ces données montrent que le propionate de fluticasone est au moins aussi efficace qu'une dose de dipropionate de béclométhasone deux fois plus élevée, quelle que soit la gravité de l'asthme. De plus, dans les quatre études mentionnées ci-dessus, qui comparaient le propionate de fluticasone au dipropionate de béclométhasone, les taux moyens de cortisol plasmatique dans les conditions basales et après stimulation se sont révélés semblables ou significativement plus élevés après l'administration de propionate de fluticasone, ce qui indique une suppression moins importante de la fonction HHS et évoque un rapport thérapeutique amélioré. Dans toutes les études effectuées chez des patients qui présentaient des symptômes, le propionate de fluticasone a amélioré le DEP comparativement à la valeur initiale ou au placebo.

Dans deux essais cliniques utilisant un rapport de dose 1:1 et réalisés auprès de 373 patients atteints d'asthme sévère, le propionate de fluticasone a été significativement plus efficace que le dipropionate de béclométhasone à doses égales. En outre, l'amélioration de la fonction pulmonaire s'est maintenue pendant 12 mois.

Des études cliniques menées chez plus de 1 300 enfants asthmatiques ont indiqué que le propionate de fluticasone administré au moyen du dispositif Rotadisk à raison de 50 µg deux fois par jour (100 µg/jour) et de 100 µg deux fois par jour (200 µg/jour), et le propionate de fluticasone administré au moyen d'un aérosol-doseur à raison de 100 µg deux fois par jour (200 µg/jour) sont efficaces dans le traitement de l'asthme de l'enfance. Dans l'une de ces études cliniques regroupant 225 enfants asthmatiques, des doses de propionate de fluticasone de 100 µg/jour ont été significativement plus efficaces que du cromoglycate sodique administré à raison de 80 mg/jour. Dans un autre essai clinique mené auprès de 398 enfants asthmatiques, des doses de 200 µg/jour de propionate de fluticasone ont eu une efficacité égale ou supérieure à celle du dipropionate de béclométhasone administré à raison de 400 µg/jour.

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

L'efficacité rapide du propionate de fluticasone s'est traduite par une réduction de la fréquence des exacerbations de l'asthme lorsque le propionate de fluticasone a été administré à la moitié de la dose de dipropionate de béclométhasone lors de trois essais cliniques de courte durée (4 à 6 semaines) menés auprès de 1 000 patients atteints d'asthme léger, modéré ou sévère. Le taux d'exacerbation de l'asthme a été faible et similaire dans les deux groupes, bien que le rapport des doses (propionate de fluticasone:dipropionate de béclométhasone) ait été de 1:2. Le nombre de patients ayant présenté au moins une exacerbation de l'asthme est demeuré constant pendant un traitement de 12 mois lors de deux études effectuées chez des asthmatiques gravement atteints prenant des doses élevées. Dans ces deux études, de 70 à 75 % des patients souffrant d'asthme sévère n'ont présenté aucune exacerbation après 12 mois de traitement par de fortes doses de propionate de fluticasone.

Tout au long du programme d'essais cliniques, les taux moyens de cortisol sérique, chez l'adulte et chez l'enfant, sont demeurés dans les limites de la normale pendant une période atteignant 12 mois pour toutes les doses.

Après 12 mois de traitement à raison de 2 000 µg/jour, une suppression de la fonction HHS s'est produite chez environ 7 % des sujets asthmatiques.

Des essais cliniques ont été effectués pour étudier l'utilisation du propionate de fluticasone à raison de 200 µg deux fois par jour chez des enfants de quatre ans ou plus dont l'asthme n'était pas bien maîtrisé. Les essais contrôlés regroupaient plus de 1 800 enfants asthmatiques âgés de 4 à 16 ans. Les résultats ont révélé une augmentation statistiquement significative de la fonction

pulmonaire avec le propionate de fluticasone à raison de 200 µg deux fois par jour par rapport au médicament de comparaison.

Une étude de longue durée (52 semaines) menée auprès d'enfants de 4 à 9 ans a révélé qu'un traitement par le propionate de fluticasone administré à raison de 200 µg deux fois par jour était associé à un taux de croissance significativement plus élevé qu'un traitement par le budésonide à raison de 200 µg deux fois par jour. L'évaluation de la fonction de l'axe HHS dans les deux groupes de traitement a indiqué qu'elle variait, mais les données cliniques n'ont révélé aucune suppression significative de la fonction surrénalienne ni réduction significative de la cortisolémie. Par conséquent, les chercheurs ont jugé que cette variabilité n'était pas pertinente sur le plan clinique ni préoccupante. Rien n'indiquait qu'une exposition prolongée (jusqu'à 12 mois) au propionate de fluticasone à raison de 200 µg deux fois par jour provoquait des effets défavorables sur le plan des manifestations indésirables.

### **Essais cliniques portant sur FLOVENT<sup>®</sup> HFA**

Une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu a été menée auprès d'enfants de 4 à 16 ans pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de FLOVENT<sup>®</sup> HFA par rapport à la préparation de propionate de fluticasone contenant du CFC. Les résultats ont indiqué que l'efficacité des deux préparations avait été semblable sur une période de quatre semaines (les limites de l'intervalle de confiance à 90 % pour la différence entre les traitements ne dépassaient pas  $\pm 15$  L/min pour le DEP matinal moyen). Les valeurs obtenues pour le VEMS lors de la visite à la clinique, pour le pourcentage du VEMS théorique lors de la visite à la clinique, pour le DEP lors de la visite à la clinique et pour le pourcentage du DEP théorique étaient semblables pour les deux traitements, indiquant une amélioration par rapport au départ. Le profil d'effets indésirables était semblable dans les deux groupes et aucune manifestation indésirable imprévue ou nouvelle n'a été observée.

Lors d'une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, regroupant 160 enfants âgés de 12 mois à 4 ans qui présentaient des symptômes persistants d'asthme chronique, un traitement par le propionate de fluticasone administré à raison de 100 µg deux fois par jour à l'aide d'un dispositif d'espacement pédiatrique a produit un pourcentage de périodes de 24 heures asymptomatiques (y compris toux et respiration sifflante) significativement supérieur sur le plan statistique par rapport au placebo ( $p = 0,035$ ) sur la période de traitement de 12 semaines. En outre, la tolérabilité et le profil d'effets indésirables de FLOVENT<sup>®</sup> HFA étaient semblables à ceux du placebo.

Une étude de longue durée (52 semaines) menée auprès d'enfants âgés de 12 mois à 4 ans a révélé qu'un traitement par FLOVENT<sup>®</sup> HFA administré à raison de 100 µg deux fois par jour à l'aide d'un dispositif d'espacement pédiatrique était associé à une différence statistiquement significative dans le pourcentage de jours sans symptômes ( $p < 0,001$ ) et dans le pourcentage de jours sans recours à un médicament de secours ( $p = 0,023$ ) comparativement au cromoglycate de sodium. Toujours par rapport au cromoglycate sodique, le traitement par le propionate de fluticasone n'a pas eu d'effet sur le taux de croissance pendant la période de 52 semaines de l'étude. Aucune différence n'a été observée dans la vitesse de croissance quand on l'a analysée en fonction du sexe ou de l'âge. Une réduction des taux de cortisol a été notée chez les sujets traités par le propionate de fluticasone, mais les chercheurs ne l'ont pas jugée significative sur le

plan clinique. La nature et la fréquence des manifestations indésirables étaient semblables dans les deux groupes de traitement.

Une étude de cohortes prospective par observation menée sur une période de trois mois après la commercialisation du produit avait pour but de vérifier activement l'innocuité de l'introduction de FLOVENT<sup>®</sup> HFA dans la pratique générale en Angleterre, pendant la période de transition où on passait du produit chlorofluorocarburé à la préparation FLOVENT<sup>®</sup> HFA. Le taux des manifestations indésirables consignées par l'omnipraticien prescripteur dans les trois mois précédant la première exposition à FLOVENT<sup>®</sup> HFA et dans les trois mois subséquents constituait le principal élément de comparaison. La cohorte finale comptait 13 413 patients. De ce nombre, 1 381 (10,3 %) ont reçu FLOVENT<sup>®</sup> HFA à raison de 50 µg par inhalation; 5 992 (44,7 %) patients l'ont reçu à raison de 125 µg par inhalation et 6 040 (45,0 %) à raison de 250 µg par inhalation. Vingt pour cent des patients (2 683) avaient 16 ans ou moins. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le taux de manifestations signalées avant l'exposition et le taux post-exposition. Moins de 10 % de la cohorte totale ont cessé d'utiliser FLOVENT<sup>®</sup> HFA pendant la période d'étude de 3 mois. Les raisons données le plus souvent pour l'arrêt du traitement étaient « amélioration de l'état du patient » et « remplacement par un autre médicament ». Dans l'ensemble, les résultats semblent indiquer que le passage à FLOVENT<sup>®</sup> HFA a été bien toléré.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

L'activité topique de FLOVENT<sup>®</sup> (propionate de fluticasone) s'est révélée environ deux fois plus élevée que celle du dipropionate de béclo méthasone selon le test de vasoconstriction de McKenzie.

Chez des volontaires humains, le propionate de fluticasone a été 9,5 fois plus puissant que l'acétonide de fluocinolone et d'une puissance intermédiaire entre celle du 17-valérate de bétaméthasone (moins puissant) et celle du 17-propionate de clobétasol (plus puissant).

Bien que l'activité vasoconstrictrice relative ne corresponde pas forcément à une efficacité thérapeutique relative similaire, une action locale anti-inflammatoire sans effets systémiques a été démontrée au cours d'études menées sur des animaux de laboratoire et confirmée par des études de pharmacologie clinique effectuées chez des humains.

### **Études chez l'animal**

Des études ont été effectuées sur des animaux pour évaluer la puissance anti-inflammatoire relative du médicament topique ainsi que sa puissance inhibitrice relative sur l'axe HHS. Elles ont démontré que le propionate de fluticasone a un index thérapeutique supérieur (> 200 fois celui du dipropionate de béclo méthasone).

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

L'action topique anti-inflammatoire a été mesurée chez le rat et la souris au moyen de la réaction inflammatoire à l'huile de croton appliquée sur l'oreille. Les résultats ont montré que le propionate de fluticasone était essentiellement aussi puissant que l'acétonide de fluocinolone, aussi bien chez le rat que chez la souris.

On a évalué les réactions systémiques à des applications topiques répétées de propionate de fluticasone en mesurant l'involution du thymus et la diminution du taux de corticostérone plasmatique produite par le stress (inhibition de l'axe HHS) chez le rat et la souris, ainsi que l'atrophie surrénalienne chez le rat. Au cours de ces tests, le propionate de fluticasone a été de 50 à 100 fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone chez le rat (index thérapeutique 56 fois supérieur) et 100 fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone chez la souris (index thérapeutique relatif de 91). Par conséquent, chez les deux espèces, la différence entre l'activité anti-inflammatoire topique et l'action systémique après application topique a été nettement favorable au propionate de fluticasone.

La comparaison de l'action systémique après administration topique et sous-cutanée de propionate de fluticasone révèle que, chez le rat et, particulièrement, chez la souris, le propionate de fluticasone est plus puissant lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée.

Chez le rat, on a comparé le propionate de fluticasone par voie sous-cutanée à l'alcool de bétaméthasone et à l'acétonide de fluocinolone en utilisant l'involution du thymus, l'atrophie surrénalienne et l'inhibition de la réaction granulomateuse induite par la carragénine comme paramètres d'évaluation de l'activité systémique. Le propionate de fluticasone a été équivalent en puissance à l'alcool de bétaméthasone et de 13 à 38 fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone.

Chez la souris, d'après l'involution du thymus et l'inhibition de l'axe HHS, le propionate de fluticasone administré par voie sous-cutanée était de puissance à peu près équivalente à celle de l'alcool de bétaméthasone et environ quatre fois moins puissant que l'acétonide de fluocinolone.

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

Deux chiens ont reçu quotidiennement 1 mg de propionate de fluticasone par inhalation pendant trois jours. Une diminution marquée des concentrations de cortisol plasmatique et une inhibition de la fonction surrénalienne se sont produites. Le retour à la normale n'a commencé que sept jours après la dose finale. La dose totale a été approximativement de 110 µg/kg/jour, ce qui correspond approximativement à une dose trois fois plus élevée que la dose quotidienne maximale recommandée en inhalation (2 000 µg).

Le propionate de fluticasone a fait l'objet de tests visant un large éventail d'activités corticostéroïdes hormonales ou antihormonales. Pour assurer une exposition systémique significative au propionate de fluticasone, on l'a administré par voie sous-cutanée à des rats et à des souris; on a alors observé qu'il n'exerçait aucune action androgène, anabolique, œstrogène et antigonadotrophique. Le propionate de fluticasone a fait preuve d'une certaine action

progestative chez le lapin à peine sevré, sensibilisé par les œstrogènes. Il a également montré une certaine action antiandrogène et antiœstrogène. Une faible action antianabolique, autre caractéristique des glucocorticostéroïdes puissants, a été observée chez le rat castré. Le propionate de fluticasone n'a pas eu d'action minéralocorticostéroïde, mais a provoqué une diurèse et une élimination urinaire de sodium et de potassium significatives.

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

### **Pharmacocinétique**

Les données pharmacocinétiques concernant les rats, les chiens et les humains indiquent que la clairance est élevée par rapport à la circulation hépatique. Par conséquent, le métabolisme de premier passage est important et la biodisponibilité par voie orale, négligeable (< 1 % chez l'humain).

Des études portant sur la distribution du propionate de fluticasone radiomarqué chez le rat ont révélé que le médicament administré par voie orale est absorbé et ensuite éliminé dans la bile dès le premier passage dans le foie. Par conséquent, seules d'infimes traces de radioactivité passent dans la circulation générale.

L'administration en inhalation à des rats entraîne l'ingestion de doses significatives et, par la suite, l'élimination par les selles. L'administration directe dans les voies respiratoires chez le chien a entraîné une plus forte exposition systémique au propionate de fluticasone.

Après l'administration intraveineuse (rat, chien), orale et sous-cutanée (souris, rat, chien), la plus grande partie de la dose radiomarquée est éliminée par les selles et, si l'on en juge par les animaux ayant une canule dans le canal biliaire, la principale voie d'élimination est la bile. L'élimination rénale est peu importante, car elle touche moins de 5 % de la dose parentérale. On ne trouve aucune trace de médicament intact éliminé dans la bile des rats et des chiens. Toutefois, une quantité significative du médicament intact (jusqu'à 40 %) a été trouvée dans les selles des chiens auxquels on avait administré le propionate de fluticasone par voie orale.

Par conséquent, à la faible biodisponibilité orale du propionate de fluticasone prévue en raison d'un important métabolisme de premier passage s'ajoute une absorption incomplète à partir du tractus gastro-intestinal, surtout chez le chien. La principale voie métabolique chez les rats, les chiens et les humains est l'hydrolyse du groupe carbothioate fluoré qui donne l'acide carboxylique inactif.

Après administration par voie orale à des rates (100 µg/kg) ou à des lapines (300 µg/kg) gravides, une très petite fraction de la dose (< 0,005 %) traverse la barrière placentaire.

Chez des volontaires sains qui ont pris des doses en inhalation de 2 000 µg par jour (1 000 µg deux fois par jour) pendant 14 jours, des concentrations plasmatiques maximales d'environ 0,3 ng/mL ont été mesurées de 30 à 60 minutes après l'administration du médicament.

Le propionate de fluticasone administré par inhalation à des volontaires sains présente une biodisponibilité systémique d'environ 10 à 30 %, selon la présentation. Comme la biodisponibilité de la portion avalée d'une dose inhalée qui atteint le tractus gastro-intestinal est pratiquement nulle, l'absorption systémique refléterait la quantité de médicament qui atteint les poumons.

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

Des études effectuées à l'aide de propionate de fluticasone radiomarqué et non marqué, administré par voie orale à des volontaires humains, indiquent que la plus grande partie de la dose (de 87 à 100 %) est éliminée dans les selles, où l'on trouve jusqu'à 75 % de médicament inchangé, selon la dose administrée. Entre 1 et 5 % de la dose est éliminée sous forme de métabolites dans l'urine.

Des doses orales uniques de 16 mg administrées à des volontaires sains ont produit des taux plasmatiques inférieurs à 0,5 ng/mL.

Des doses uniques de 2 mg administrées par voie intraveineuse à des volontaires sains ont permis de constater que la clairance du propionate de fluticasone se rapproche du débit sanguin hépatique (900 mL/min), la clairance rénale (0,11 mL/min) ne comptant que pour moins de 1 %. Ces résultats indiquent que l'élimination hépatique est presque complète et que la biodisponibilité par voie orale est proche de zéro.

Les paramètres pharmacocinétiques du propionate de fluticasone administré par voie intraveineuse varient proportionnellement à la dose. Le propionate de fluticasone se distribue largement dans l'organisme. Son volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 300 L et sa clairance, qu'on évalue à environ 1,1 L/min, est très élevée et révèle une élimination hépatique importante. Les concentrations plasmatiques maximales de propionate de fluticasone sont réduites d'environ 98 % en moins de trois ou quatre heures; seules de faibles concentrations plasmatiques sont associées à la demi-vie terminale, qui est d'environ huit heures.

Chez l'animal et l'humain, le gaz propulseur HFA-134a a été rapidement éliminé dans l'air expiré, sans aucun signe de métabolisme ni d'accumulation dans l'organisme. Le temps nécessaire à l'obtention des concentrations plasmatiques maximales ( $t_{max}$ ) et le temps de séjour moyen sont tous les deux extrêmement brefs, d'où l'apparition passagère du HFA-134a dans le sang sans aucun signe d'accumulation.

### **Emploi avec des dispositifs d'espacement**

Les dispositifs d'espacement peuvent être employés chez les patients, tels que les jeunes enfants, qui ont de la difficulté à synchroniser le déclenchement de l'aérosol-doseur FLOVENT<sup>®</sup> HFA avec l'inhalation du médicament. Plusieurs études de petite envergure ont examiné l'efficacité du dispositif d'espacement et l'exposition générale au propionate de fluticasone.

Une étude croisée a été réalisée dans le but de comparer l'utilisation du dispositif d'espacement BABYHALER<sup>®</sup> et de la chambre de retenue valvée (CRV) AEROCHAMBER PLUS<sup>®</sup> chez des enfants âgés de 1 à < 4 ans. Par suite du traitement par FLOVENT<sup>®</sup> HFA administré à raison de 100 µg deux fois par jour à l'aide du dispositif d'espacement BABYHALER<sup>®</sup>, l'exposition générale a été environ 50 % plus faible comparativement au même traitement administré à l'aide de la CRV AEROCHAMBER PLUS<sup>®</sup> munie d'un masque facial [52 pg•h/mL (34, 64) vs 97 pg•h/mL (85, 113), respectivement]. L'exposition générale au propionate de fluticasone a été faible, peu importe le dispositif d'espacement utilisé.

Une analyse pharmacocinétique de population distincte a également été réalisée sur FLOVENT<sup>®</sup> HFA à l'aide des données à l'état d'équilibre provenant de 4 études cliniques contrôlées et de données additionnelles issues d'une étude croisée distincte portant sur l'emploi d'une dose unique. Cette analyse de cohortes combinées regroupait des adultes et des enfants ( $n = 269$ ), dont 268 ont été traités par FLOVENT<sup>®</sup> HFA. Chez les enfants de moins de 4 ans, FLOVENT<sup>®</sup> HFA a été administré à l'aide d'une CRV AEROCHAMBER PLUS<sup>®</sup> dotée d'un masque facial.

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

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

**Tableau 4 Exposition générale au propionate de fluticasone après l'administration de FLOVENT<sup>®</sup> HFA à raison de 100 µg 2 f.p.j.**

Âge	Chambre de rétention valvée	N	ASC <sub>0-τ</sub> , pg•hr/mL (IC à 95 %)	C <sub>max</sub> , pg/mL (IC à 95 %)
1 à < 4 ans	Oui	164	141 (129, 155)	20,0 (19, 22)
4 à 11 ans	Non	13	68 (48, 97)	11,4 (8, 16)
$\geq 12$ ans	Non	20	122 (82, 180)	17,9 (13, 25)

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

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

**Tableau 5 Exposition générale au propionate de fluticasone après l'administration d'une dose unique de FLOVENT® HFA de 300 µg**

Âge	Chambre de rétention valvée	N	ASC <sub>(0-∞)</sub> , pg•h/mL (IC à 95 %)	C <sub>max</sub> , pg/mL (IC à 95 %)
4 à 11 ans	Oui	22	367 (296, 454)	60,9 (51,7, 71,7)
4 à 11 ans	Non	21	138 (111, 172)	23,1 (19,5, 27,4)

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

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

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

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

Âge	Masque facial	Débit (L/min)	Durée de rétention (secondes)	Apport moyen du médicament par la CRV AeroChamber Plus (µg/vaporisation)	Poids corporel 50 <sup>e</sup> percentile (kg)*	Médicament distribué par vaporisation (µg/kg)†
2 à 5 ans	Petit	8,0	0	7,3	12,3-18,0	0,4-0,6
			2	6,8		0,4-0,6
			5	6,7		0,4-0,5
			10	7,7		0,4-0,6
2 à 5 ans	Moyen	8,0	0	7,8	12,3-18,0	0,4-0,6
			2	7,7		0,4-0,6
			5	8,1		0,5-0,7
			10	9,0		0,5-0,7
> 5 ans	Moyen	12,0	0	12,3	18,0	0,7
			2	11,8		0,7
			5	12,0		0,7
			10	10,1		0,6

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

† Une seule inhalation de FLOVENT® HFA chez un adulte de 70 kg sans le recours à une CRV munie d'un masque libère environ 50 µg, ou 0,6 µg/kg.

## TOXICOLOGIE

Des études toxicologiques portant sur FLOVENT® (propionate de fluticasone) n'ont révélé que les effets de classe caractéristiques des corticostéroïdes puissants; en outre, ces effets ne se sont produits qu'à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques recommandées. Aucun effet nouveau n'a été relevé au cours de tests de toxicité répétés et d'études sur la reproduction ou la tératologie. Le propionate de fluticasone n'a eu aucune activité mutagène *in vitro* ni *in vivo* et n'a présenté aucun pouvoir oncogène chez les rongeurs. Il est à la fois non irritant et non sensibilisant dans des modèles animaux.

Le gaz propulseur non chlorofluorocarburé HFA-134a n'a présenté aucun effet toxique à de très fortes concentrations de vapeurs – de loin supérieures à celles auxquelles les patients sont susceptibles d'être exposés – au sein d'un large éventail d'espèces animales qui y ont été exposées quotidiennement pendant des périodes de deux ans.

### Toxicité aiguë

Les résultats des études de toxicité aiguë portant sur le propionate de fluticasone administré en inhalation ou par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse ont indiqué une vaste marge de

sécurité par rapport à l'exposition quotidienne maximale prévue de 2 000 µg/jour chez l'humain. Les DL<sub>50</sub> approximatives sont indiquées dans le tableau suivant.

**Tableau 7 Études sur la toxicité aiguë du propionate de fluticasone menées chez des animaux**

Espèce	Voie	DL <sub>50</sub> approximative (mg/kg)
Souris	Orale	> 1 000
Rat	Orale	> 1 000
Souris	Sous-cutanée	> 1 000
Rat	Sous-cutanée	> 1 000
Rat	Intraveineuse	> 2
Rat	Inhalation	> 1,66
Chien	Inhalation	> 0,82

De fortes doses orales de 1 g/kg ont été bien tolérées chez la souris comme chez le rat. Les seules altérations (réversibles) observées ont été un ralentissement de la croissance et une déplétion corticale du thymus, mise en évidence au microscope, chez les animaux sacrifiés trois jours après l'administration du médicament.

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

Les seules altérations observées à la suite de l'administration intraveineuse de propionate de fluticasone à des rats à une dose de 2 mg/kg ont été une certaine inertie tout de suite après le traitement et une involution thymique réversible.

L'administration sur une très courte période du contenu entier d'un aérosol-doseur de 200 doses de propionate de fluticasone (approximativement 0,82 mg/kg) à des chiens n'a pas produit d'effets toxiques significatifs.

#### **Études sur la toxicité chronique**

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

Le propionate de fluticasone a été administré comme suit :

**Tableau 8 Études sur la toxicité chronique du propionate de fluticasone réalisées chez des animaux**

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

\* Dose maximale de propionate de fluticasone administrée

Les observations cliniques ont été semblables pour toutes les voies d'administration chez les deux espèces. Elles consistaient en une réduction du gain pondéral et en une détérioration de l'aspect physique. Au cours des études d'inhalation menées chez le chien, on a observé des signes cliniques liés à l'administration d'un glucocorticostéroïde puissant et en concordance avec les symptômes du syndrome de Cushing chez le chien.

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

La pathologie microscopique a également été en concordance avec l'administration d'un glucocorticostéroïde puissant et a révélé une atrophie thymique et surrénalienne, une déplétion lymphoïde chez le rat et le chien et une vacuolisation glycogénique du foie chez le chien. Aucune de ces études d'inhalation n'a révélé d'altération ni d'irritation des voies respiratoires attribuables au propionate de fluticasone.

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

Des études sur la toxicité chronique du propionate de fluticasone administré en inhalation par le museau seulement ont été menées chez le rat pendant une période maximale de 18 mois. Dans deux études de 6 mois, les rats ont reçu des doses atteignant 80 µg/kg/jour; la dose quotidienne maximale administrée durant l'étude de 18 mois était de 57 µg/kg. Les altérations des paramètres hématologiques et biochimiques et des résultats d'analyses d'urine qui ont été observées étaient caractéristiques du surdosage glucocorticostéroïdien. Les résultats histologiques ont notamment indiqué une déplétion lymphoïde ainsi qu'une atrophie thymique et surrénalienne. Il y a eu au moins une régression partielle de toutes les altérations cliniques, soit pendant le traitement, soit pendant le rétablissement. À toutes les doses, les altérations observées ont été considérées

comme directement ou indirectement attribuables à l'action immunomodulatrice ou physiologique d'un corticostéroïde. Aucune n'a été significative du point de vue pathologique.

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

Les manifestations cliniques reliées à la dose le plus couramment observées ont été les effets caractéristiques des corticostéroïdes, c'est-à-dire mauvais état de la fourrure ou de la peau, augmentation de la perte de poils, selles diarrhéiques, distension abdominale et obésité.

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

Les altérations histopathologiques reliées à la dose consistaient en une involution thymique, une atrophie surrénalienne, une déplétion lymphoïde des ganglions lymphatiques et de la rate et en une infiltration glycogénique du foie. Aucune altération histopathologique n'a été observée dans les voies respiratoires après inhalation de propionate de fluticasone.

La plupart des altérations provoquées par le propionate de fluticasone ont accusé une régression rapide après interruption du traitement par inhalation. Certains symptômes ont subsisté pendant la période de rétablissement après administration sous-cutanée, probablement par suite de la libération prolongée du propionate de fluticasone provenant des dépôts sous-cutanés.

Deux chiens (groupe 510 µg/jour, 26 semaines) sont morts d'infections opportunistes par suite de la réduction de l'immuno-compétence due à un excès de corticostéroïdes.

### **Mutagenicité**

Le propionate de fluticasone n'a pas produit de mutation génique chez les micro-organismes procaryotes, et il n'y a eu aucun signe de toxicité ni de mutation génique *in vitro* dans les cellules eucaryotes de hamster chinois. Le médicament n'a pas produit de mutation ponctuelle dans l'épreuve de détermination de la dérive génétique et n'a pas fait preuve de conversion génique dans les cellules de levure. Aucun effet clastogène significatif n'a été observé dans les lymphocytes périphériques humains cultivés *in vitro*, et le propionate de fluticasone – administré à fortes doses par voie orale ou sous-cutanée – n'a pas fait preuve d'un effet clastogène lors du test du micronoyau chez la souris. De plus, le médicament n'a pas retardé la division érythroblastique dans la moelle osseuse.

### **Reproduction et tératologie**

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

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

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

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

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

### **Cancérogénicité**

Aucun effet dû au traitement n'a été observé sur le type ou la fréquence des néoplasies pendant une étude de 18 mois effectuée chez la souris recevant du propionate de fluticasone par voie orale (gavage) à des doses pouvant atteindre 1 mg/kg/jour. Durant une étude effectuée pendant toute la vie (2 ans) chez le rat à l'aide d'inhalations par le museau seulement, à des doses atteignant 57 µg/kg/jour, il s'est produit un accroissement de la fréquence des tumeurs des glandes mammaires, du foie et du pancréas. Cela n'a pas été considéré comme la preuve d'un effet tumorigène du propionate de fluticasone, vu l'absence de données statistiques à l'appui de cet accroissement et compte tenu des données antérieures sur la fréquence des tumeurs.

### **Tolérance locale**

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

Le test de Draize modifié a indiqué que le propionate de fluticasone micronisé est non irritant pour l'œil du lapin. Chez le cobaye, le test à adjuvant incomplet effectué pour évaluer la sensibilisation de contact a été entièrement négatif.

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

## RÉFÉRENCES

1. Alexander DJ, Libretto SE. An overview of the toxicology of HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane). *Hum Exp Toxicol* 1995; 14(9):715-720.
2. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML *et al.* Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr* 1998; 132(3 Pt 1):472-477.
3. Barnes NC, Marone G, Di Maria GU, Visser S, Utama I, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. International Study Group. *Eur Respir J* 1993; 6(6):877-885.
4. Brutsche MH, Brutsche IC, Munawar M, Langley SJ, Masterson CM, Daley-Yates PT *et al.* Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study. *Lancet* 2000; 356(9229):556-561.
5. Dahl R, Lundback B, Malo JL, Mazza JA, Nieminen MM, Saarelainen P *et al.* A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. International Study Group. *Chest* 1993; 104(5):1352-1358.
6. Daley-Yates PT, Tournant J, Kunka RL. Comparison of the systemic availability of fluticasone propionate in healthy volunteers and patients with asthma. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39 Suppl 1:39-45.
7. Essellier AF, Jeanneret RL, Morandi L. The mechanism of glucocorticoid eosinopenia; contribution to the physiology of eosinophile granulocytes. *Blood* 1954; 9(5):531-549.
8. Fabbri L, Burge PS, Croonenborgh L, Warlies F, Weeke B, Ciaccia A *et al.* Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. International Study Group. *Thorax* 1993; 48(8):817-823.
9. Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 micrograms/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in mild and moderate asthma. *Arch Dis Child* 1993; 69(2):206-211.
10. Harding SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990; 84 Suppl A:25-29.
11. Hoffmann-Streb A, L'Allemand D, Niggemann B, Buttner P, Wahn U. [Adrenal cortex function in children with bronchial asthma in fluticasone therapy]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993; 141(6):508-512.

12. Langdon CG, Capsey LJ. Fluticasone propionate and budesonide in adult asthmatics: A comparison using dry-powder inhaler devices. *Br J Clin Res* 1994; 5:85-99.
13. Langdon CG, Thompson J. A multicentre study to compare the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate and budesonide via metered-dose inhalers in adults with mild-to-moderate asthma. *Br J Clin Res* 1994; 5:73-84.
14. Leaf A. Ozone depletion and public health. *Hosp Pract (Off Ed)* 1994; 29(6):9-10.
15. Leblanc P, Mink S, Keistinen T, Saarelainen PA, Ringdal N, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate 200 micrograms/day with beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in adult asthma. *Allergy* 1994; 49(5):380-385.
16. Li JT, Ford LB, Chervinsky P, Weisberg SC, Kellerman DJ, Faulkner KG *et al.* Fluticasone propionate powder and lack of clinically significant effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bone mineral density over 2 years in adults with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(6):1062-1068.
17. Lundback B, Alexander M, Day J, Hebert J, Holzer R, Van Uffelen R *et al.* Evaluation of fluticasone propionate (500 micrograms day-1) administered either as dry powder via a Diskhaler inhaler or pressurized inhaler and compared with beclomethasone dipropionate (1000 micrograms day-1) administered by pressurized inhaler. *Respir Med* 1993; 87(8):609-620.
18. Lyttle BD, Gillies J, Panov M, Emeryk A, Wixon C. Equivalent efficacy and safety in children of CFC-free fluticasone propionate (GR106642X) via a pressurised metered dose inhaler compared with the current CFC (P11/12) inhaler. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3 PART 2):909.
19. MacKenzie CA, Weinberg EG, Tabachnik E, Taylor M, Havnen J, Crescenzi K. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1993; 152(10):856-860.
20. Mckenzie AW, Stoughton RB. Method of comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch* 1962; 86:608-610.
21. Mckenzie AW, Atkinson RM. Topical activities of Betamethasone Esters in man. *Arch Dermatol* 1964; 89:741-746.
22. Ninan TK, Reid IW, Carter PE, Smail PJ, Russell G. Effects of high doses of inhaled corticosteroids on adrenal function in children with severe persistent asthma. *Thorax* 1993; 48(6):599-602.
23. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Pt 1):827-832.

24. Perrechoud AP, Jones AL. A three month multi-national study comparing the efficacy and safety of fluticasone propionate propelled by chlorofluorocarbons 11 and 12 or by a CFC-free propellant, GR106642X, in adults. *Eur Respir J* 1995; 8(suppl.#19):résumé n° P0841.
25. Schardein JL. Drugs as teratogens. *CRC Press Inc* 1976;217-228.
26. Skidmore IF. Anti-inflammatory steroids. The pharmacological and biochemical basis of clinical activity. *Molecular Aspects of Medicine* 1981; 4:303-327.
27. Stoughton RB. Bioassay system for formulations of topically applied glucocorticosteroids. *Arch Dermatol* 1972; 106(6):825-827.
28. Sykes AP, Huskisson SC. Overall tolerability of fluticasone propionate (FP) pressurised metered dose inhaler formulated with a new CFC-free propellant (GR106642X). *Eur Respir J* 1997; 10(SUPPL. 25):127S.
29. Sykes AP, Huskisson SC. The incidence of acute affects when switching between pressurised metered-dose inhalers (MDI) formulated with CFC and CFC-free propellants. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3):A635.
30. Szeffler SJ, Boushey HA, Pearlman DS, Togias A, Liddle R, Furlong A *et al.* Time to onset of effect of fluticasone propionate in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5 Pt 1):780-788.
31. Ventresca GP. Clinical pharmacology of HFA 134a. *Journal of aerosol medicine: the official journal of the International Society for Aerosols in Medicine* 1995; 8(supp.1):s35.
32. Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1993; 68(5):673-676.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### **Pr FLOVENT® HFA propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » de FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament est pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes, car il peut leur être nocif même si leurs symptômes semblent identiques aux vôtres.

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

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

Votre médecin vous a prescrit FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation, car il est indiqué dans votre cas et vous convient. FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation aide à soulager les difficultés respiratoires chez des personnes devant recevoir un traitement régulier.

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

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

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

Le propionate de fluticasone est un médicament qui appartient à la famille des « corticostéroïdes ». Ces agents sont utilisés pour traiter les troubles respiratoires en raison de leur effet anti-inflammatoire. Ils atténuent l'enflure et l'irritation des parois des petits conduits respiratoires des poumons et, ce faisant, facilitent la respiration. Les

corticostéroïdes contribuent également à prévenir les crises d'asthme.

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

- Ne l'employez pas si vous êtes allergique ou si vous avez eu une réaction allergique au propionate de fluticasone ou à l'un des ingrédients entrant dans sa préparation (voir la section « Les ingrédients non médicinaux sont : »).
- N'utilisez pas ce médicament pour traiter une crise soudaine d'essoufflement. Vous aurez probablement besoin d'un autre type de médicament présenté dans un emballage de couleur différente, que votre médecin vous a peut-être déjà prescrit. Si vous devez prendre plus d'un médicament, veillez à ne pas les confondre.
- Ne prenez pas ce médicament si vous avez une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse, à moins d'avis contraire de votre médecin.
- Ne l'employez pas si vous présentez une bronchiectasie (une maladie des poumons) modérée ou sévère.

##### **L'ingrédient médicinal est :**

FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation contient du propionate de fluticasone.

##### **Les ingrédients non médicinaux sont :**

FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation est une suspension dans un gaz propulseur ne contenant pas de CFC (le 1,1,1,2-tétrafluoroéthane [HFA-134a]).

##### **La présentation :**

FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation se présente sous la forme d'un aérosol-doseur pressurisé contenant 50, 125, ou 250 µg de propionate de fluticasone par dose.

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

Avant d'utiliser FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation, dites à votre médecin si :

- vous avez déjà cessé de prendre d'autres médicaments pour vos troubles respiratoires à cause d'une allergie ou de tout autre problème.
- vous avez déjà souffert d'une infection à levures (muguet) dans la bouche.
- vous avez déjà souffert d'infections tuberculeuses (TB).
- vous prenez d'autres « stéroïdes », que ce soit par voie orale ou par inhalation.

- vous souffrez d'une infection à la poitrine (p. ex. rhume, bronchite).
- vous souffrez de diabète.
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

**Si vous constatez les signes suivants, communiquez avec un médecin le plus tôt possible ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche :**

- **Aggravation soudaine de vos essoufflements ou du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise de votre médicament de secours à action rapide ou après la prise de FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation;**
- **Aucun soulagement de vos symptômes au cours des 10 minutes suivant la prise de votre médicament de secours à action rapide ou soulagement qui dure moins de 3 heures;**
- **Débit de pointe inférieur à 60 % de la valeur théorique ou de votre meilleure valeur personnelle;**
- **Essoufflement au repos;**
- **Pouls supérieur à 120 pulsations à la minute.**

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

- Vous constatez un changement de vos symptômes, comme une augmentation de la fréquence de la toux, de la respiration sifflante ou du serrement de poitrine, ou une aggravation inhabituelle de vos essoufflements.
- Vous vous réveillez la nuit parce que votre respiration est sifflante ou à cause d'un serrement de poitrine ou d'un essoufflement.
- Vous prenez une quantité de plus en plus grande de médicament de secours à action rapide pour le soulagement des symptômes.
- Votre débit de pointe se situe entre 60 et 80 % de la valeur théorique ou de votre meilleure valeur personnelle.

Il se peut que votre médecin change la posologie des autres médicaments que vous prenez contre l'asthme après que vous avez commencé à prendre FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation. Ce changement peut, quoique rarement, faire en sorte qu'un patient se sente plus mal et non qu'il se sente mieux, particulièrement s'il prend des corticostéroïdes oraux, y compris de la prednisone. Si votre médecin diminue votre dose de corticostéroïde oral et que vous commencez à vous sentir moins bien, avertissez-le immédiatement

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation englobent : le ritonavir (un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH ou le sida) et les antifongiques de type azole (p. ex., kétoconazole). Assurez-vous que votre médecin sait quels autres médicaments vous prenez (contre les allergies, la nervosité, la dépression, la migraine, etc.), y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance ainsi que les produits de naturopathie et de médecine douce.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Comment amorcer FLOVENT® HFA

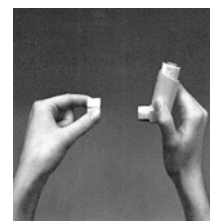
Avant d'utiliser votre aérosol-doseur FLOVENT® HFA pour la première fois, ou si vous ne l'avez pas utilisé depuis une semaine ou plus, il faut l'amorcer. Pour ce faire, retirez le capuchon qui protège l'embout buccal, agitez bien l'aérosol-doseur pendant 5 secondes, puis, en tenant ce dernier loin de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

### Comment utiliser votre aérosol-doseur FLOVENT® HFA correctement

Il est important d'inhaler chaque dose comme votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien vous l'a montré. Votre médecin déterminera la concentration de FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation qui vous convient.

Utilisez FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation seulement avec le dispositif d'administration fourni dans l'emballage. Jetez la cartouche après 60 ou 120 inhalations, selon le format de cartouche que vous utilisez.

1. Pour retirer le capuchon qui protège l'embout buccal, tenez-le entre le pouce et l'index, pressez doucement et tirez, selon l'illustration. Examinez l'intérieur et l'extérieur de l'aérosol-doseur, y compris l'embout buccal, pour vérifier s'il n'y a pas



d'objets mobiles.

2. Agitez bien l'aérosol-doseur pendant 5 secondes afin de retirer les objets mobiles et de mélanger uniformément le contenu de l'aérosol-doseur.



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



4. Placez l'embout buccal dans la bouche entre vos dents et serrez les lèvres, sans mordre l'embout. Commencez à inspirer par l'embout buccal, puis appuyez fermement sur la partie supérieure de l'aérosol-doseur afin de libérer le médicament, tout en continuant d'inspirer régulièrement et profondément.



5. Retenez votre respiration pendant que vous retirez l'aérosol-doseur de votre bouche et enlevez votre doigt de la partie supérieure de l'aérosol-doseur. Continuez à retenir votre respiration pendant une dizaine de secondes ou aussi longtemps que possible sans que cela vous incommode.



6. Chaque dose prescrite doit généralement être prise, au minimum, en deux inhalations. Pour prendre d'autres inhalations, gardez l'aérosol-doseur bien droit et attendez environ 30 secondes avant de répéter les étapes 2 à 5.
7. Remettez le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal afin de protéger ce dernier de la poussière et de la saleté.

8. Rincez-vous la bouche et gargarisez-vous avec de l'eau après chaque dose, sans toutefois avaler l'eau de rinçage et de gargarisme.

### Important

Effectuez les étapes 4 et 5 sans hâte. Il est important que vous commenciez à inspirer aussi lentement que possible juste avant d'actionner votre aérosol-doseur. Exercez-vous devant un miroir les toutes premières fois. Si vous voyez apparaître de la « buée » à la partie supérieure de l'aérosol-doseur ou de chaque côté de la bouche, recommencez à partir de l'étape 2.

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

Chaque dose prescrite doit généralement être prise, au minimum, en deux inhalations.

### Enfants et personnes âgées

Certains enfants peuvent nécessiter l'aide d'un adulte pour utiliser leur aérosol-doseur. Le cas échéant, encouragez votre enfant à expirer, puis déclenchez l'aérosol-doseur aussitôt qu'il aura commencé à inspirer. Exercez-vous ensemble. Les enfants ou les personnes qui ont une faiblesse aux mains devraient tenir l'aérosol-doseur des deux mains. Placez les deux index sur la partie supérieure de l'aérosol-doseur et les deux pouces à la base, sous l'embout buccal.

Si un dispositif d'espaceur (BABYHALER<sup>®</sup>, p. ex.) est employé, il faut suivre les instructions du fabricant.

### Entretien

Pour empêcher qu'il ne s'obstrue, il est important de nettoyer l'aérosol-doseur au moins une fois par semaine, en suivant les instructions ci-dessous. Si le dispositif d'inhalation se bloque, les mêmes consignes de nettoyage doivent s'appliquer. Si vous remarquez une accumulation de médicament autour de l'embout buccal, n'essayez pas de le dégager à l'aide d'un objet pointu comme une aiguille.

Pour nettoyer votre dispositif d'inhalation :

1. Retirez le capuchon de l'embout buccal.
2. Ne retirez pas la cartouche de la gaine de plastique.
3. Nettoyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal ainsi que la gaine de plastique avec un chiffon sec, un papier mouchoir ou un coton-tige. Ne mettez pas la cartouche de métal dans l'eau.

4. Remplacez le capuchon sur l'embout buccal.
5. Après chaque nettoyage, vaporisez une fois le produit dans l'air afin de vous assurer que l'aérosol-doseur fonctionne bien.

**Dose habituelle :**

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

**Ne cessez pas de prendre FLOVENT® HFA brusquement** - même si vous vous sentez mieux. Le cas échéant, votre médecin pourra vous informer sur la façon d'arrêter de prendre ce médicament lentement. Ne prenez pas un plus grand nombre de doses et n'utilisez pas votre aérosol-doseur plus souvent que votre médecin ne vous l'a prescrit. Si vous devez être hospitalisé pour une intervention chirurgicale, apportez votre aérosol-doseur avec vous et informez le médecin de tous les médicaments que vous prenez. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne gardez pas ce qui reste de ce médicament, sauf avis contraire.

Consultez votre médecin avant d'utiliser FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation avec un dispositif d'espacement, car il pourrait devoir changer votre dose.

**Adultes et adolescents de 16 ans ou plus**

La dose habituelle est de 100 à 500 microgrammes (µg) deux fois par jour. Dans les cas d'asthme très sévère, où de plus fortes doses de corticostéroïdes sont nécessaires, comme chez les patients qui doivent prendre des corticostéroïdes oraux, on peut prescrire des doses atteignant 1 000 µg deux fois par jour.

**Enfants âgés de 4 à 16 ans**

La dose habituelle de FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation est de 100 µg deux fois par jour. Veuillez prendre note que FLOVENT® DISKUS® permet d'administrer la dose pédiatrique de 50 µg ou 100 µg deux fois par jour.

**Enfants âgés de 12 mois à 4 ans**

La dose habituelle est de 100 µg deux fois par jour, administrée à l'aide d'un dispositif d'espacement muni d'un masque pédiatrique, tel que le dispositif BABYHALER®.

Les dispositifs d'espacement (chambres de rétention) peuvent être utilisés chez les patients qui ont de la difficulté à synchroniser le déclenchement d'un

aérosol-doseur avec l'inhalation du médicament. Parlez avec votre médecin avant d'utiliser FLOVENT® HFA avec un dispositif d'espacement, car il pourrait s'avérer nécessaire de modifier la dose que vous prenez. Si vous recourez à un dispositif d'espacement, suivez les directives du fabricant du dispositif.

**Surdose :**

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

**Oubli d'une dose :**

**Il est très important d'employer régulièrement FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation.** Cependant, si vous oubliez une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Il peut arriver, quoique peu souvent, que certaines personnes éprouvent des maux de gorge, une sensibilité de la langue ou un léger enrouement après la prise du médicament. Une infection à levures de la bouche et de la gorge appelée candidose (muguet) peut aussi apparaître chez certains patients. Le cas échéant, informez-en votre médecin, mais n'interrompez pas votre traitement à moins d'avis contraire.

Il peut être utile de se gargariser et de se rincer la bouche avec de l'eau tout de suite après la prise de chaque dose. Cependant, n'avalez pas l'eau de rinçage. Le nettoyage des prothèses dentaires peut également avoir le même effet.

Il est possible que certains patients, particulièrement ceux qui prennent de fortes doses de ce type de médicament, présentent, quoique très rarement, les effets indésirables suivants : face arrondie, diminution de la densité osseuse, troubles des yeux et ralentissement de la croissance chez les enfants. Certaines personnes peuvent avoir davantage d'ecchymoses (bleus). Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec ce médicament qu'avec les corticostéroïdes en comprimés. Il est très important que vous preniez

vosre médicament régulièrement pour maîtriser vosre asthme.

Très rarement, la personne prenant ce médicament peut éprouver de l'anxiété, avoir des troubles du sommeil ou noter des modifications du comportement, y compris l'hyperactivité et l'irritabilité (surtout chez les enfants et les adolescents).

Le traitement peut causer une augmentation de la quantité de sucre (glucose) dans vosre sang. Si vous souffrez de diabète, la maîtrise de vosre glycémie pourrait être dérangée. Une surveillance plus fréquente de vosre glycémie et possiblement un ajustement de vosre traitement antidiabétique habituel peuvent s'avérer nécessaires.

Les effets suivants ont été signalés chez des enfants, mais ils pourraient ne pas être liés au médicament : infection des voies respiratoires supérieures, toux, rhinite (nez qui pique et qui coule, congestion du nez ou éternuements), maux de tête, fièvre, irritation de la gorge et asthme.

Les médicaments n'ont pas le même effet chez toutes les personnes. Ce n'est pas parce que certains patients éprouvent des effets indésirables que vous en éprouverez aussi. Toutefois, si un effet indésirable vous incommode, veuillez communiquer avec vosre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez vosre médecin ou vosre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Réactions allergiques : boursouffure de la peau ou urticaire n'importe où sur le corps.			√
Très rare	Réactions allergiques : sifflements respiratoires et douleur à la poitrine ou serremments de poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			√
	Aggravation soudaine de vos essoufflements ou du sifflement de vosre respiration peu de temps après la prise de FLOVENT® HFA en aérosol pour inhalation.			√
	Douleur persistante et/ou mobilité limitée d'une articulation ou d'un membre.		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation cause un effet inattendu, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

**Gardez votre médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants. Il peut leur être nocif.**

Après utilisation, remettez le capuchon en place en le poussant fermement sur l'embout buccal. N'exercez pas une force excessive.

Conservez FLOVENT<sup>®</sup> HFA en aérosol pour inhalation à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Il craint le gel et la lumière directe du soleil.

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

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

### SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

**Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :**

- en ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
  - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
  - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance

Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

**Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

**REMARQUE** : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES  
RENSEIGNEMENTS**

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce document. **Ne le jetez pas** avant d'avoir fini de prendre votre médicament.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.

7333 Mississauga Road

Mississauga (Ontario)

L5N 6L4

1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 24 mai 2011

© 2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

® FLOVENT et BABYHALER sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### **Pr FLOVENT® DISKUS® propionate de fluticasone en poudre pour inhalation**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » de FLOVENT® DISKUS®, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de FLOVENT® DISKUS®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament est pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes, car il peut leur être nocif même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

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

Votre médecin vous a prescrit FLOVENT® DISKUS®, car il est indiqué dans votre cas et vous convient. FLOVENT® DISKUS® aide à soulager les difficultés respiratoires chez des personnes devant recevoir un traitement régulier.

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

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

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

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

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

- Ne l'employez pas si vous êtes allergique ou si vous avez eu une réaction allergique au propionate de fluticasone ou à l'un des ingrédients entrant dans sa préparation, y compris le lactose (voir la section « Les ingrédients non médicinaux sont : »).
- N'utilisez pas ce médicament pour traiter une crise soudaine d'essoufflement. Vous aurez probablement besoin d'un autre type de médicament présenté dans un emballage de couleur différente, que votre médecin vous a peut-être déjà prescrit. Si vous devez prendre plus d'un médicament, veillez à ne pas les confondre.
- Ne prenez pas ce médicament si vous avez une infection fongique, bactérienne ou tuberculeuse, à moins d'avis contraire de votre médecin.
- Ne l'employez pas si vous présentez une bronchiectasie (une maladie des poumons) modérée ou sévère.

##### **L'ingrédient médicinal est :**

FLOVENT® DISKUS® contient du propionate de fluticasone.

##### **Les ingrédients non médicinaux sont :**

FLOVENT® DISKUS® contient du lactose (sucre du lait) et des protéines du lait comme véhicule.

##### **La présentation :**

FLOVENT® DISKUS® est un dispositif d'inhalation de poudre sèche qui libère 50, 100, 250 ou 500 µg de propionate de fluticasone par inhalation.

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

Avant d'utiliser FLOVENT® DISKUS®, dites à votre médecin si :

- vous avez déjà cessé de prendre d'autres médicaments pour vos troubles respiratoires à cause d'une allergie ou de tout autre problème.
- on vous a dit que vous êtes allergique au lactose (sucre du lait) ou aux protéines du lait.
- vous avez déjà souffert d'une infection à levures (muguet) dans la bouche.
- vous avez déjà souffert d'infections tuberculeuses (TB).
- vous prenez d'autres « stéroïdes », que ce soit par voie orale ou par inhalation.
- vous souffrez d'une infection à la poitrine (p. ex. rhume, bronchite).

- vous souffrez de diabète.
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

**Si vous constatez les signes suivants, communiquez avec un médecin le plus tôt possible ou rendez-vous à l'hôpital le plus près de chez vous :**

- **Aggravation soudaine de vos essoufflements ou du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise de votre médicament de secours à action rapide ou après la prise de FLOVENT® DISKUS®;**
- **Aucun soulagement de vos symptômes au cours des 10 minutes suivant la prise de votre médicament de secours à action rapide ou soulagement qui dure moins de 3 heures;**
- **Débit de pointe inférieur à 60 % de la valeur théorique ou de votre meilleure valeur personnelle;**
- **Essoufflement au repos;**
- **Pouls supérieur à 120 pulsations à la minute.**

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

- Vous constatez un changement de vos symptômes, comme une augmentation de la fréquence de la toux, de la respiration sifflante ou du serrement de poitrine, ou une aggravation inhabituelle de vos essoufflements.
- Vous vous réveillez la nuit parce que votre respiration est sifflante ou à cause d'un serrement de poitrine ou d'un essoufflement.
- Vous prenez une quantité de plus en plus grande de médicament de secours à action rapide pour le soulagement des symptômes.
- Votre débit de pointe se situe entre 60 et 80 % de la valeur théorique ou de votre meilleure valeur personnelle.

Il se peut que votre médecin change la posologie des autres médicaments que vous prenez contre l'asthme après que vous avez commencé à prendre FLOVENT® DISKUS®. Ce changement peut, quoique rarement, faire en sorte qu'un patient se sente plus mal et non qu'il se sente mieux, particulièrement s'il prend des corticostéroïdes oraux, y compris de la prednisone. Si votre médecin diminue votre dose de corticostéroïde oral et que vous commencez à vous sentir moins bien, avertissez-le immédiatement.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec FLOVENT® DISKUS® englobent : le ritonavir (un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH ou le sida) et les antifongiques de type azole (p. ex., kétoconazole). Assurez-vous que votre médecin sait quels autres médicaments vous prenez (contre les allergies, la nervosité, la dépression, la migraine, etc.), y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance ainsi que les produits de naturopathie et de médecine douce.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Comment utiliser correctement votre inhalateur FLOVENT® DISKUS®

#### Description

FLOVENT® DISKUS® est un dispositif d'inhalation en plastique qui renferme une bande d'aluminium de 60 coques. Chaque coque contient 50, 100, 250 ou 500 µg de propionate de fluticasone, l'ingrédient actif, et du lactose (sucre contenu dans le lait), y compris des protéines du lait, comme véhicule. Les coques protègent la poudre pour inhalation des effets atmosphériques.

Lorsque vous sortez le dispositif d'inhalation FLOVENT® DISKUS® de sa boîte et que vous enlevez le suremballage en aluminium, il est en **position fermée**. Le suremballage en aluminium vise à protéger le médicament contre l'humidité. Il convient de l'ouvrir seulement lorsque vous êtes prêt à utiliser le médicament pour la première fois. Une fois le suremballage ouvert, jetez-le.

Lorsqu'il est neuf, l'inhalateur DISKUS® contient 60 doses de médicament, présentées sous forme de poudre et emballées individuellement. Le dispositif est muni d'un compteur de doses qui vous indique le nombre de doses restantes. Il compte à rebours de 60 à 1 **et affiche des chiffres en rouge pour les cinq dernières doses**.

Chaque dose est mesurée avec précision et protégée par un emballage hygiénique. Le dispositif n'exige ni entretien ni recharge.

#### Mode d'emploi

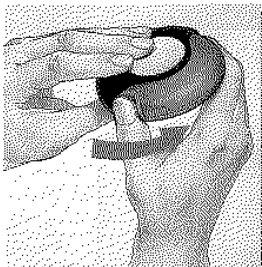
FLOVENT® DISKUS® est facile à utiliser. Quand vous devez prendre une dose de médicament, il vous suffit de suivre les quatre étapes illustrées ci-dessous :

1. Ouvrir, 2. Pousser, 3. Inhaler, 4. Fermer.

Quand vous appuyez sur le levier de l'inhalateur DISKUS<sup>®</sup>, une petite ouverture apparaît dans l'embout buccal et une dose est libérée de sa coque, prête pour l'inhalation. Lorsque vous fermez l'inhalateur DISKUS<sup>®</sup>, le levier revient automatiquement à sa position initiale, et le dispositif est prêt pour votre prochaine dose quand vous en aurez besoin. Le boîtier protège l'inhalateur DISKUS<sup>®</sup> lorsqu'il n'est pas utilisé.

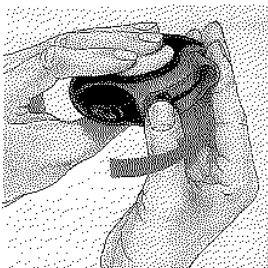
### 1. Ouvrir

Pour ouvrir votre inhalateur DISKUS<sup>®</sup>, tenez le boîtier dans une main et placez le pouce de l'autre main dans le cran prévu à cet effet. Dans cette position, déplacez votre pouce le plus loin possible vers l'arrière.



### 2. Pousser

Tenez l'inhalateur DISKUS<sup>®</sup> avec l'embout buccal tourné vers vous. Poussez le levier le plus loin possible vers l'arrière jusqu'à ce que vous entendiez un clic. Votre inhalateur DISKUS<sup>®</sup> est maintenant prêt à être utilisé. Chaque fois que vous poussez le levier vers l'arrière, une dose est libérée de sa coque en vue de l'inhalation, et le compteur de doses affiche un nouveau chiffre. Ne jouez pas avec le levier, car cela libère des doses qui seront gaspillées.



### 3. Inhaler

Prenez le temps de lire attentivement cette section avant d'inhaler votre dose de médicament. Tenez l'inhalateur DISKUS<sup>®</sup> loin de votre bouche. Expirez



profondément, sans que cela vous incommode. Souvenez-vous de ne jamais expirer dans votre inhalateur DISKUS<sup>®</sup>.

Placez l'embout buccal entre vos lèvres. Inspirez régulièrement et profondément par l'inhalateur DISKUS<sup>®</sup> et non par le nez.

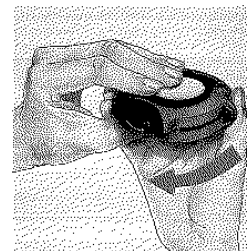
Éloignez l'inhalateur DISKUS<sup>®</sup> de votre bouche.

Retenez votre respiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que possible, sans toutefois que cela vous incommode.

Expirez lentement.

### 4. Fermer

Pour fermer votre inhalateur DISKUS<sup>®</sup>, placez votre pouce sur le cran prévu à cet effet et ramenez votre pouce vers vous autant que possible. Lorsque vous fermez votre inhalateur DISKUS<sup>®</sup>, un bruit sec vous indique que le levier a repris automatiquement sa position initiale et que l'inhalateur DISKUS<sup>®</sup> s'est réenclenché, et est prêt pour une prochaine utilisation. Rincez-vous la bouche et gargarisez-vous avec de l'eau après chaque dose, sans toutefois avaler l'eau de rinçage et de gargarisme.



Si vous devez prendre deux inhalations, refermez votre inhalateur DISKUS<sup>®</sup> et répétez les étapes 1 à 4.

### Rappelez-vous

Conservez votre inhalateur DISKUS<sup>®</sup> au sec. Laissez-le fermé lorsque vous ne l'utilisez pas. N'expirez jamais dans votre inhalateur DISKUS<sup>®</sup>. Ne poussez le levier que lorsque vous êtes prêt à prendre une dose.

### Dose habituelle :

Il peut s'écouler jusqu'à une semaine avant que ce médicament fasse effet. **Il est donc très important que vous le preniez régulièrement.** Si votre essoufflement ou votre respiration sifflante ne s'atténue pas après sept jours, parlez-en à votre médecin. **Ne cessez pas de prendre FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> brusquement** même si vous vous sentez mieux. Le cas échéant, votre médecin pourra vous informer sur la façon d'arrêter de prendre ce médicament lentement. Ne prenez pas un plus grand nombre de doses et n'utilisez pas FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> plus souvent que votre médecin ne vous l'a prescrit. Le médicament contenu dans FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> ne doit pas être avalé. Il doit être inhalé uniquement. Si vous devez être hospitalisé pour une intervention chirurgicale, apportez votre dispositif d'inhalation FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup> avec vous et informez le médecin de tous les médicaments que vous prenez. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement, ne gardez pas ce qui reste de ce médicament, sauf avis contraire.

### Adultes et adolescents de 16 ans ou plus

La dose habituelle est de 100 à 500 µg deux fois par jour. Dans les cas d'asthme très sévère, où de plus fortes doses de corticostéroïdes sont nécessaires, comme chez les patients qui doivent prendre des corticostéroïdes oraux, on peut prescrire des doses atteignant 1 000 µg deux fois par jour.

### Enfants de 4 à 16 ans

La dose habituelle est de 50 à 100 µg deux fois par jour. Chez les patients dont l'asthme n'est pas bien maîtrisé, il peut être avantageux d'augmenter la dose jusqu'à 200 µg deux fois par jour.

### Surdose :

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

### Oubli d'une dose :

**Il est très important d'employer régulièrement FLOVENT<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup>.** Cependant, si vous oubliez une dose, ne vous inquiétez pas. Prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle.

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

Il peut arriver, quoique peu souvent, que certaines personnes éprouvent des maux de gorge, une sensibilité de la langue ou un léger enrouement après la prise du médicament. Une infection à levures de la bouche et de la gorge appelée candidose (muguet) peut aussi apparaître chez certains patients. Le cas échéant, informez-en votre médecin, mais n'interrompez pas votre traitement à moins d'avis contraire.

Il peut être utile de se gargariser et de se rincer la bouche avec de l'eau tout de suite après la prise de chaque dose. Cependant, n'avalez pas l'eau de rinçage. Le nettoyage des prothèses dentaires peut également avoir le même effet.

Il est possible que certains patients, particulièrement ceux qui prennent de fortes doses de ce type de médicament, présentent, quoique très rarement, les effets indésirables suivants : face arrondie, diminution de la densité osseuse, troubles des yeux et ralentissement de la croissance chez les enfants. Certaines personnes peuvent avoir davantage d'ecchymoses (bleus). Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec ce médicament qu'avec les corticostéroïdes en comprimés.

Il est très important que vous preniez votre médicament régulièrement pour maîtriser votre asthme.

Très rarement, la personne prenant ce médicament peut éprouver de l'anxiété, avoir des troubles du sommeil ou noter des modifications du comportement, y compris l'hyperactivité et l'irritabilité (surtout chez les enfants et les adolescents).

Le traitement peut causer une augmentation de la quantité de sucre (glucose) dans votre sang. Si vous souffrez de diabète, la maîtrise de votre glycémie pourrait être dérangée. Une surveillance plus fréquente de votre glycémie et possiblement un ajustement de votre traitement antidiabétique habituel peuvent s'avérer nécessaires.

Les effets suivants ont été signalés chez des enfants, mais ils pourraient ne pas être liés au médicament : infection des voies respiratoires supérieures, toux, rhinite (nez qui pique et qui coule, congestion du nez ou éternuements), maux de tête, fièvre, irritation de la gorge et asthme.

Les médicaments n'ont pas le même effet chez toutes les personnes. Ce n'est pas parce que certains patients éprouvent des effets indésirables que vous en éprouverez aussi. Toutefois, si un effet indésirable vous incommode, veuillez communiquer avec votre médecin.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
<b>Symptôme / effet</b>		<b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence</b>
		<b>Seulement pour les effets secondaires graves</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Peu fréquent</b>	Réactions allergiques : boursoufflement de la peau ou urticaire n'importe où sur le corps.			√
<b>Très rare</b>	Réactions allergiques : sifflements respiratoires et douleur à la poitrine ou serrements de poitrine se manifestant soudainement; ou enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			√
	Aggravation soudaine de vos essoufflements ou du sifflement de votre respiration peu de temps après la prise de FLOVENT® DISKUS® en poudre pour inhalation.			√
	Douleur persistante et/ou mobilité limitée d'une articulation ou d'un membre.		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si FLOVENT® DISKUS® en poudre pour inhalation cause un effet inattendu, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

**Gardez votre médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants. Il peut leur être nocif.**

Conservez votre inhalateur FLOVENT® DISKUS® au sec entre 2 et 25 °C. Protégez-le du gel et de la lumière directe du soleil. Ne le gardez pas dans un endroit humide, comme la salle de bain.

### SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

**Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :**

- en ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
  - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
  - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance

Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** *Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce document. **Ne le jetez donc pas** avant d'avoir fini de prendre votre médicament.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.

7333 Mississauga Road

Mississauga (Ontario)

L5N 6L4

1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 24 mai 2011

© 2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

® FLOVENT et DISKUS sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.